

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	セマフォリンによる細胞移動及び小胞輸送ナビゲーション機構の解明
研究機関・部局・職名	大阪大学・大学院医学系研究科・教授
氏名	熊ノ郷 淳

【研究目的】

セマフォリンファミリーは神経ガイダンス因子とされてきた分子群であり、分泌型、膜型を含めこれまでに20種類を超えるメンバーが同定されている。セマフォリンファミリーの研究は、神経及び再生医学といった分野を中心に現在非常に競争の激しい領域であり、神経変性疾患、骨代謝疾患、免疫疾患、循環器系疾患、がんなどの種々の「疾患の鍵分子」であることも示され、疾患治療の新たな創薬ターゲットとして大きな注目を集めている。特にセマフォリン分子群の免疫系における機能は、我々による受容体の同定、セマフォリン遺伝子欠損マウスの作成とその解析によって初めて明らかにされたものである (*Immunity* 2000, *Immunity* 2000, *Nature* 2002, *Nat. Rev. Immunol.* 2003, *Nat Cell Biol.* 2004, *Immunity* 2005, *Nat Cell Biol.* 2006, *Nature* 2007, *Nat Immunol.* 2008)。

セマフォリン分子群は神経細胞の移動・方向性を決定するガイダンス因子として同定されてきたが、これまで我々が明らかにしてきたセマフォリンの免疫活性はいずれも「免疫副刺激分子様活性」としてのものであり、細胞接着・細胞間相互作用と細胞極性の形成といった一連のイベントの時空間制御の上に成り立つ生体内での細胞移動への関与は不明であった。本研究ではセマフォリンというガイダンス因子が有する(1) 生体内におけるセマフォリンの細胞移動ナビゲーション機構と、(2) 細胞内におけるセマフォリンの小胞輸送ナビゲーション機構を解明することを目的にした。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】
① 総合所見
<p>セマフォリンというガイダンス因子を対象に、細胞および小胞体の移動ナビゲーション機構の解明をテーマとした研究である。腸管上皮細胞に発現する Sema7A がインテグリンを介して、腸管内の免疫系ホメオスターシス維持に関与すること、網膜の視細胞生存に必須なプロサポシンの細胞外への輸送の機構などを明らかにしている点、研究の進展については大いに評価できた。これらの機構を明らかにしたことは素晴らしいが、これらがブレークスルーと呼べるかはまだわからない。期間途中で CREST に課題が移行しているため、そこでの更なる発展を期待している。</p> <p>すでに独立した研究者であることから、研究体制も確立されている。申請者、准教授1名、助教2名、テクニシャン1名と大学院生3名が研究に参加しており、適切なマネジメントも行われたと判断される。助成金の未執行額が大きかったが、その執行自体に大きな問題はない。</p> <p>10 を超える論文発表がすでにあり、成果の達成が伺える。また、製薬メーカーとの共同研究も行っている。新聞を含めた一般雑誌などの掲載件数は4つあり、また HP でも情報発信をしている。これらは、双方向を意識した取り組みで評価できる。</p>

② 目的の達成状況
<p>・所期の目的が <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった</p> <p>体内での細胞移動および細胞内での小胞体移動の機構に取り組んで来ている。ナビゲーションという概念の元に、セマフォリンというガイダンス因子の解析によって、当初目的の一つは到達したと思われる。途中で CREST に課題が移行しているため、そこでの更なる発展を期待する。</p>

③ 研究の成果
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない</p> <p>・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が <input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった</p> <p>・当初の目的の他に得られた成果が <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない</p> <p>セマフォリンというガイダンス因子を対象に、細胞および小胞体の移動ナビゲーション機構の解明をテーマとした研究である。腸管上皮細胞に発現する Sema7A が avb1 インテグリンを介して、腸管内の免疫系ホメオスターシス維持に関与していることを発見した。Sema4A 欠損マウスの網膜において視細胞生存に必須なプロサポシンの細胞外への輸送、またレチノイドの代謝に必要なレチノイド結合タンパク質の細胞内移送の機構を明らかにしている。</p>

これらがブレイクスルーと呼べるような成果にまで発展することを期待するが、その到達については不明である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

研究成果の達成レベルは高いが、社会への貢献となると、今後の経過を見る必要がある。

本課題事業は基礎的な研究で、社会貢献への基礎固めという印象を持つ。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究実施体制は整っていたと判断できる。准教授1名、助教2名、テクニシャン1名と大学院生3名の研究参加は立派で、適切なマネジメントが行われていたと思われる。資金の執行にも問題はない。

10を超える論文発表が既にあり、成果の達成がうかがえる。また、製薬メーカーとの共同研究も行っている。

新聞を含めた一般雑誌などの掲載件数は4つあり、またHPでも情報発信をしている。これらは、双方向を意識した取組みで評価できる。