

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	臓器特性を利用した心血管疾患治療標的の探索と臨床応用
研究機関・部局・職名	大阪大学・大学院生命機能研究科・教授
氏名	高島 成二

【研究目的】

「心臓の臓器としての特性を規定するものはなにか」をテーマに探索的研究を進めることを目的とした。

同化反応が極端に進行するがん組織と対極にあり、異化反応が優位な心臓は、体内で最大の ATP 産生臓器であるとともに最大の ATP 消費臓器でもある。この特性は心臓が ATP 代謝を研究するのに最も適した臓器であることを示唆する。

本研究では、心臓での ATP 代謝にかかわる分子群の機能解析を進め、新たな生命活動の概念の確立と、多様な疾病の治療へとつながる創薬標的の同定を行う。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

研究代表者が発見同定した GSX 及び MENT1 がミトコンドリアの酸化リン酸化を構成する呼吸鎖 Complex V (F₀F₁-ATP synthase) および Complex IV (Cytochrome c Oxidase) に各々結合し、ATP 産生効率を増強させることを明らかにした。心筋細胞に ATP 感受性 FRET を導入し、世界初の ATP 産生能の鋭敏なリアルタイム定量化に成功した。

本研究の成果は、ミトコンドリア ATP 濃度の測定により、ATP の可用性 (availability) を定量的に評価することを可能にした優れた成果といえる。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

当初予定された ATP 関連蛋白以外の介在板関連蛋白などの検索については、指摘事項に基づいて研究課題の絞込みを行い、ATP 産生関連蛋白である GSX を中心とした生

化学的解析、生理学的解析を進めている。とくに、ゼブラフィッシュにおける in vivo ミトコンドリア ATP 濃度の測定法の確立は世界初の成果であり、その後 GSX 機能解析が飛躍的に進んだ。MENT1 の Complex IV における活性調節の構造基盤を明らかにし、さらに GSX の強制発現細胞が低酸素耐性を獲得すること示した。所期の目標は達成されていると評価できる。

③ 研究の成果

・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
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

ミトコンドリア ATP 産生能の in vivo 定量測定 (FRET) に成功したこと、生体内のミトコンドリア ATP 濃度が ATP の availability の定量評価に有用であることの見解は、国際的にも先見性・優位性が高い。また、本補助事業で、GSX と並び酸化的リン酸化複合体蛋白 (MENTI1) を同定したことはブレークスルー成果といえる。

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)

本研究において明らかにされた ATP 産生制御因子 (GSX, MENT1) 及びミトコンドリア ATP の定量化により得られたエネルギー代謝機構および虚血耐性メカニズムの解明は、心筋収縮のメカニクス解明への寄与、虚血心筋保護の治療薬の開発に大きな貢献が期待される。また、虚血性疾患、糖尿病などの代謝疾患、がんなどの分野のエネルギー代謝研究に新しいアプローチの道を開く可能性が高い。

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)

GSX 制御機構の応用については特許申請がなされており、論文発表も適切になされている。本研究課題の目標を、GSX を中心とした ATP 代謝関連プロジェクトに絞り込んだ対応は、その成果達成からみて適切であったと考えられる。国民との対話も積極的に実施されている。