

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	メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構と破綻システムの解明
研究機関・部局・職名	国立大学法人岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
氏名	片野坂 友紀

【研究目的】

生体内では至るところで、伸展や剪断応力といった物理的な機械刺激（メカニカルストレス）が生じている。細胞の機械受容システムを介して伝達されるこのような刺激は、単に生体にとって不利益なストレスではなく、発生過程や臓器機能発現に不可欠な生体情報であることが次第に明らかになってきた。しかしながら、機械受容システムの分子的基盤は未だ解明されておらず、その生理的意義や病態発症における役割については、不明である。この問題の解決には生体内環境を再現・評価する医工学的的方法論の開発と、機械受容チャネル分子を標的とした分子細胞生物学的解析ならびに遺伝子改変動物を用いた生理学的解析が必須である。本研究の目的は、これまでに細胞実験レベルで同定したメカノセンサー分子をターゲットとして、各種の組織特異的ノックアウトマウスを作製し、これらのマウスの表現型における組織学的解析や生理機能の解析を通して、メカノセンサー分子が生理的に不可欠であることを明らかにするとともに、病態発症への関わりを証明することにある。

また、生体の機械受容システムの分子的基盤を得るために、メカノセンス複合体の生化学的解明に取り組む。分子・細胞・生体を網羅する独自のマルチレベル評価法に基づくトランスレーショナルリサーチを展開して、マイクロとマクロから得られた結果をフィードバックしながら、体の各所に適正に備わった生体の機械受容システムの分子的基盤と生理的意義を解明することを通して、メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構と破綻システムを明らかにする。

【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
<p>当初設定した研究目的は、一程度以上に達成されたと考えられる。</p> <p>生体内では至るところで、伸展や剪断応力といった物理的な機械刺激（メカニカルストレス）が生じている。細胞は、このようなストレスを、発生過程や臓器機能発現に不可欠な生体情報として利用しているが、そのしくみは未だ不明である。本研究では、生体のメカニカルストレスをモニターする分子を明らかにし、様々な組織で特異的に発現抑制したマウスを世界で初めて開発して、体内の動的環境下における生理機能維持機構を解明した。この結果、様々な組織を対象に、動的環境変化に適応する分子機構や、その破綻による病態発症機構が明らかとなった。本研究によって、メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構や、適応破綻としての病態発症の仕組みが明らかとなったことは特筆すべきことであろう。</p> <p>研究実施体制、マネジメントも適切であり、助成金の執行状況は問題ない。ただし知的財産の申請はない。</p>

② 目的の達成状況
<p>・ 所期の目的が <input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された ・ <input type="checkbox"/> 一部達成された ・ <input type="checkbox"/> 達成されなかった)</p> <p>本研究では、メカノセンサー分子を様々な組織で特異的に発現抑制し、対象組織だけでなく多臓器への影響も解析している。この結果、組織・細胞内空間の特定、メカニカルストレスを利用した臓器機能維持のしくみの解明にとどまらず、臓器のメカニカル応答が多臓器機能を調節しているという実験事実を得ている。特に、細胞内のメカニカルストレスの入力空間を特定することは、同時に生化学的な情報に曝される生体内の状態を理解するためには有用な知見となる。この意味で、心筋細胞の介在板からのメカニカル情報の重要性や、シグナル伝達経路を明らかにしたことは、血行動態負荷が唯一の共通ルートである心肥大・心不全発症のしくみを明らかにするブレークスルーとなると期待される。</p> <p>さらに、メカノセンサーの相互作用分子の解析から、センサー感度調節機構や、メカニカルストレスを利用した筋成熟のしくみが明らかとなりつつある。今後、運動量に見合った筋肥大の仕組みや、サルコペニア・筋ジストロフィー症の発症機序の解明への道筋となるかもしれない。さらに、メカニカルストレス依存的な成長因子分泌経路による栄養環境の維持機構も明らかとなり、動きながら成長する臓器のしくみに関する新知見も得られた。本研究によって、メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構や、適応破綻としての病態発症の仕組みが明らかとなったことは特筆すべきことであろう。</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>

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・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>本研究では、申請者が同定したメカノセンサーを対象として、このメカノセンサー分子を多数の発現組織で特異的に発現抑制した K0 マウスを作製した。これらの K0 マウスの表現型解析から、<u>生体の機械受容の生理的意義・病態生理的意義、および生体での機械刺激受容のしくみ</u>を明らかにすることを目的とした。本研究期間において、5 組織 12 系統のメカノセンサー K0 マウスを作製して、分子から個体まで多階層にわたる表現型解析を行った。その結果①メカノセンサーの生理的役割、および、②様々な病態発症への関わり（病態生理的役割）を明らかにした。また、③メカノセンサーを介した細胞内情報経路を特定した。加えて、④メカノセンサーの作動に必須の分子を単離した。</p> <p>本研究では、メカノセンサー分子を様々な組織で特異的に発現抑制し、対象組織だけでなく多臓器への影響も解析している。この結果、組織・細胞内空間の特定、メカニカルストレスを利用した臓器機能維持のしくみの解明にとどまらず、臓器のメカニカル応答が多臓器機能を調節しているという実験事実を得ている。特に、細胞内のメカニカルストレスの入力空間を特定することは、同時に生化学的な情報に曝される生体内の状態を理解するためには有用な知見となる。この意味で、心筋細胞の介在板からのメカニカル情報の重要性や、シグナル伝達経路を明らかにしたことは、血行動態負荷が唯一の共通ルートである心肥大・心不全発症のしくみを明らかにするブレイクスルーとなると期待される。</p> <p>さらに、メカノセンサーの相互作用分子の解析から、センサー感度調節機構や、メカニカルストレスを利用した筋成熟のしくみが明らかとなりつつある。今後、運動量に見合った筋肥大の仕組みや、サルコペニア・筋ジストロフィー症の発症機序の解明への道筋となるかもしれない。さらに、メカニカルストレス依存的な成長因子分泌経路による栄養環境の維持機構も明らかとなり、動きながら成長する臓器のしくみに関する新知見も得られた。本研究によって、メカニカルストレスを利用した生体の巧みな適応機構や、適応破綻としての病態発症の仕組みが明らかとなったことは特筆すべきことであろう。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>本研究課題で得られた主要な研究成果は、メカノセンサー K0 マウスを作製し、当該マウスを用いた実験的研究により、メカノセンサーに起源を持つ細胞内シグナル伝達系が果たしている生理学および病態生理学的役割を解明したことであり、この成果は、今後、生物科学・医学における様々な研究領域の研究の進展に、多大な貢献を</p>

することが期待できる。特に作成されたノックアウトマウスは、今後、メカニカルストレスシグナルが関与する種々の生理的・病的な探索に応用可能であり、関連分野の進展に寄与するものと考えられる。メカニカルストレスシグナルが関与する生理的・病的現象は非常に多いので、今後、創薬、低侵襲治療などに結びつく結果が得られる可能性は高いものと思われる。特に本研究の対象分子は、膜分子であるために、創薬の具体的シーズになることも期待される。また、様々な臓器において生理的に重要な因子であることだけでなく、臓器間の機能連関の存在も明らかとなったために、循環動態の調節による多臓器機能の治療への道を開く可能性もある。

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）

おおむね適切に研究実施マネジメントされている。

指摘事項に対する対処も適切である。

査読ある雑誌の掲載（受理を含む）4件、学会研究成果の発表10件である。知的財産の出願はない。

国民との科学・技術対話におけるこれまでの取り組みは、「岡山大学サイエンスカフェ」を含め2件であった。