

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	エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明研究
研究機関・部局・職名	広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
氏名	兼松 隆

【研究目的】

本提案では、我々が発見し機能解析を進める phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) に焦点をあて研究を行なった。これまでの PRIP 機能解析から、PRIP は中枢神経系における抑制性神経伝達機構を制御する分子であり、またイノシトール三リン酸-Ca²⁺放出系を調節することも明らかにしてきた。しかしながら、PRIP 遺伝子ノックアウトマウスが示す表現型（エネルギー消費系が変調している、ホルモン分泌系が異常である など）は、これまでに明らかにした PRIP 分子機能からは説明がつかなかった。

そこで *Prip* ノックアウト (KO) マウスの表現型解析を行って、肥満や糖尿病といった生活習慣病の病因の一端を分子レベルで解析して、これら病態をよりよく理解する細胞の基本現象を明らかにするのが本研究の目的である。本研究を通して、生活習慣病の背景に潜んでいる生理機能の一端を明らかにできれば、生活習慣病の予防に向けた新たな治療法の開発に繋がると期待でき、健康長寿社会の実現に寄与することとなる。

研究目的を項目毎に記載する。

- (1) ① PRIP による GABA_A 受容体細胞膜発現制御と摂食調節との関係を明らかにする。②PRIP を介した GABA_A 受容体の細胞膜発現調節機構を明らかにするためにマウスの痛みモデルを用いて解析する。
- (2) ① PRIP 分子とエネルギー代謝系との関係を明らかにし、PRIP が仲介する生体エネルギー代謝機構を解析する。② また、脂肪分解系における PRIP の関わりを明らかにし、その分子基盤を明らかにする。
- (3) インスリン分泌における PRIP の役割を明らかにし、新しいインスリン分泌制御機構を提案する。
- (4) PRIP の相互作用分子である GABA_A receptor associated protein (GABARAP) の哺乳類パラログである microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) 分子と PRIP の関係を明らかにし、オートファジー系における PRIP の新しい役割を解明する。

【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>本研究課題は「楽しく痩せるための新薬開発」を可能にする基礎研究を行い、インスリン分泌を促進する新たな制御メカニズムを解明することを目的としている。研究成果としては、新たな脂肪分解調節機構（脂肪分解の脱リン酸化制御機構）を解明した（PLoS One, 2014）。また、新たなインスリン分泌機構として、インスリン分泌第2相の開口放出頻度の亢進を見だし、インスリン小胞がキネシンにより微小管に沿って輸送されるが PRIP と GABARAP が協調してその過程を制御していることを明らかにした（Biology OPEN, 2014）。また、新薬開発に関しては、PRIP/プロテインホスファターゼ複合体を介する脂肪分解制御系を促進するペプチドの開発を行い、さらに、PRIP に対する siRNA が機能することを明らかにしたのでこれらを「新薬開発の候補分子」として示した、と述べられているが、詳細な記述がないので評価できない。しかし、経口投与で効果を示すペプチドや siRNA なら可能性はあるが、このままでは、「楽しく痩せる新薬開発」には繋がらないと思える。中間評価時点からは雑誌論文が増え合計 13 編になったが、このうち研究統括者が first または last author の論文は 5 編のみである。</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>「現在までの進捗状況から判断して、本研究課題が研究目的の達成に向けて順調に進んでいるとは考えにくい。本研究課題が開始されてから既に3年以上経過しているが、成果のほとんどが報告書に記載している文章のみで、具体性が無く、現在投稿中・投稿準備中・追加実験中の成果のみである。唯一の具体的成果の記述に関してはオートファジーに関する Biochem. Biophys. Res. Commun. に公表した成果だけである。本プロジェクトの予算的規模に対して公表した論文数がきわめて少ないのではない。また公表した論文も本プログラム採択前に行った研究を基にした研究や他大学の研究者が中心に行った研究であり、本研究課題の研究代表者を中心にした研究はほとんどない。ただし、予備実験で成果が出ている項目もあるので今後の研究次第により飛躍的な成果も期待できる。しかし、残されている課題はないとの自己評価であるが、進捗状況の判断が主観的であり、認識が甘いように思える。研究目的が達成されているかどうかの判断については、進捗状況を再評価して客観的に明確にすべきである。」と中間評価された。しかし、事後評価に係る調査票を見ても上記の指摘が若干改善さ</p>	

れたに過ぎないように思われる。公表論文数は増えたが研究統括者が中心になった研究論文は4編と少なく、残りは共同研究の論文である。このうち何編が本事業に關係する論文なのかは不明である。

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)

脂肪分解酵素の細胞内制御に PRIP とその結合分子が関与しているが、その具体的な分子が HSL と perilypin であり新規性・優位性は認められない。このことはターゲットにする分子を絞り、その分子に焦点を当てて研究するようにとの指摘によるが、新たな知見は十分得られていない。研究初期に網羅的解析を行っているがこの2つの分子のみが脂肪代謝に関与しているとは考えにくく、本研究の課題である「エネルギー代謝機構や摂食調節機構に関わる新規分子の機能解明」までは進んでいない。したがって、PRIP を中心にして「楽して肥満を解消する」新薬の開発への道のりは遠い。また PRIP がフォスファターゼ作用を持つとされ、オートファジーによる細胞の細菌排除機構でオートファゴソーム膜とリソソーム膜融合に PRIP が関与することを見出したが、これがどの程度の新規性を持つかが不明である。

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)

本研究課題において、PRIP が PP1 や PP2A を脂肪滴膜上にリクルートし、リパーゼ (HSL) のリン酸化レベルを調節して脂肪分解を制御することを見いだしているので、肥満における蛋白質脱リン酸化酵素の役割に関する分野の研究の進展に寄与する可能性がある。しかし、現時点の成果では、研究統括者が提案している「楽して痩せる新薬」を開発して、現在あるいは今後増加すると推測される肥満人口の減少に貢献できるとは思えない。

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)

研究目的が年度毎に変化しているように見受けられるほど、テーマが変化している。研究実施体制も研究員の入れ替わり等が見られ、適切なマネジメントが行われているとは思えない。

論文発表数が極めて少ない。また、発表された論文のインパクトも低く、研究規模からしても足りない。研究統括者が主体になって研究している成果が乏しく、研究分担者や他の研究部局の論文が主になっている。ただし、投稿中・投稿準備中・追加実験中の項目が多々あるので、今後それら成果を期待したい。さらに、ペプチドや siRNA ではなく経口投与で効果を示す「楽しんで痩せる新薬」の開発を目指して研究を続けてほしいし、それらに対する特許出願もすべきである。国民との科学・技術対話は十分ではないがなされた。