

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	形態形成における微小管細胞骨格の役割の解析
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・発生・再生科学総合研究センター・光学イメージング解析ユニット・ユニットリーダー
氏名	清末 優子

【研究目的】

細胞内輸送の交通インフラ“微小管”細胞骨格の正しい配置は、秩序ある細胞内社会と個体の活動の調和に不可欠である (Cytoskeleton, 2011, review)。微小管は指向性物質輸送のレールであり、細胞分裂においては染色体分配のための装置となる。本研究者は、生命活動の秩序をもたらす分子メカニズムの本質的な理解を得るために、微小管の配向を制御する分子メカニズムの解明を目指す研究を行ってきた。本プロジェクトでは、これまでの研究において発見した微小管先端の挙動を制御する分子群“微小管プラス端集積因子 (+TIPs)”の制御機構をさらに理解し、また、個体レベルでの機能を解析して生物学的役割を明らかにするために、培養細胞モデルとマウスモデルを利用して、発生や生命の維持、病気に関わる+TIPsの新たな機能の発見とその分子機構の解明を目指す。+TIPsは微小管の先端に結合し微小管と細胞膜をつなぐ役割を果たしていることから、微小管に沿った輸送のターミナルとして物質の細胞外への放出や選別への関与を仮定し、特に物質輸送に着目して新規分子機構の探索を行う。探索は、細胞モデルを用いた物質の同定と解析からのアプローチと、マウス表現型からのアプローチの両側から行う。医療や創薬での利用のポテンシャルがある分子機構が発見された場合には積極的に実利用実現の取り組みを進める。

本研究はイメージング技術を重要な手段とし、新技術を導入することで研究を深め、また新しい方向性へと発展させている。既存のイメージング技術の限界を打開し研究を新次元に発展させるため、マウス *in vivo* での細胞機能解析や、細胞内の微小管や物質輸送の3次元的な追跡を可能とするための技術開発も平行して行い、実用化を進める。

【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、微小管プラス端集積因子 (+TIPs) の発見を契機として、微小管制御の下流で機能する実行因子の探索を目的とし、個々の細胞の中での微小管の配向制御の生物学的意義を解明することを目的としている。具体的には微小管補足因子依存性の分泌因子の同定や、その機能解析、さらに個体や組織の中にある微細構造の解析法の開発を目的としている。</p> <p>特にイメージング技術の開発において大きな成果を得たとしており、二光子励起スピニングディスク型共焦点顕微鏡や格子光シート高速 3D 超解像顕微鏡の開発改良を行った。また +TIPs による微小管プラス端の動態制御機構の解析においても EB1 と ch-TOG がそれぞれ微小管の端に独立して結合すること、膜へのアンカーに LL5 が機能していることなどを明らかにしたことは成果と考えられる。</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>上記、EB1 と ch-TOG の微小管への結合や、LL5 の機能のほか、APC 癌抑制因子による輸送制御機構、およびそのマウス初期発生への役割などの結果は、成果として認められるが、いっぽうで、成果報告が完了していないサブテーマもいくつか見られ、所期の目的がすべて達成されたとは判断できない。</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>イメージング技術の開発改良は、技術としての優位性を持ち、また初期には想定されていない研究成果と考えられる。研究代表者自身の独自の成果に加えて、研究代表者が開発した技術が共同研究として Science (2014)などに論文発表されている点も評価したい。</p>

④ 研究成果の効果
<p>・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)</p> <p>・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない)</p>

イメージング技術の開発改良、特に多点共焦点顕微鏡法を、二光子励起法を適用することで改良した技術は、関連する研究分野への波及効果が大きな発見である。本研究は、一部顕微鏡の開発技術なども含むが、本来は微小管集積と形態形成の関係を解明するものであり、社会、経済への波及効果が大きいとは考えない。

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)

論文発表も数少ないながら堅実に行われており、また研究所内の顕微鏡システムの整備にも貢献するなど、研究実施のマネジメントは良好と判断する。一方で、研究は途中で終了ということになり、他の競争的資金に応募するためとはいえ、最後まで資金計画も含めて、研究マネジメントの一部に不十分な点があったことは改めて指摘しておきたい。