

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	循環器システムを司る分子実体の解明
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所 生命システム研究センター・循環器分子動態研究ユニット・研究ユニットリーダー
氏名	川原 敦雄

【研究目的】

本研究の目的は、心臓と血管から構成される循環器系の形成機構を分子レベルで明らかにすることである。我々が樹立した循環器系に異常を示すゼブラフィッシュ変異体の原因遺伝子の同定とそれらの心臓・血管発生における役割を明らかにする。また、循環器不全ゼブラフィッシュで発現変動する遺伝子や心臓・血管発生特異的に誘導される遺伝子の分子機能を解明することで、循環器系を調節する分子ネットワークを明らかにする。

二股心臓の表現型を示すゼブラフィッシュ変異体の機能解析から、新規膜分子 Spns2 が脂質メディエーター・スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) の輸送体として機能することを発見しており、本研究では、ゲノム編集技術を用いた効率的な遺伝子改変ゼブラフィッシュの作製技術を開発し、S1P シグナル関連分子を破壊したゼブラフィッシュ変異体を作製する。それら新規変異体の表現型解析から循環器系における S1P シグナルの役割を解明する。

【総合評価】

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

【所見】

① 総合所見

ゼブラフィッシュ心血管系変異体に対してイメージングと順遺伝学的解析を行うことで原因遺伝子を同定し、分子基盤を明らかにするのみならず、哺乳類での保存性も検証し、更には天然有機化合物の網羅的スクリーニングを行うという目標が当初計画では設定されていた。

根幹となる順遺伝学的解析による原因遺伝子の同定及び分子機構の解析に関しては一定の成果は得られたと考えられる。しかしながら、それ以外の部分については、

残念ながら不十分であると言わざるを得ない。哺乳類での保存性の検証についてはヒトホモログにおける変異に関する研究には大きな進展は見られていない。ゲノム編集技術を用いた研究に着手し、一定の成果を得てゼブラフィッシュでの解析を進めている段階であり、研究はまだ途中の段階にあると言える。また、化合物スクリーニングに関しては、内容を判断できる情報が提示されていない。

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)

本研究課題は、研究代表者が 2009 年前後に第一著者としてトップジャーナルに発表した論文などの実績を基にして、まずはゼブラフィッシュの循環器系における変異系統バンクを作出して、遺伝学的および分子生物学的解析を行い、その知見を哺乳類の循環器系における疾患異常のメカニズム解明等に活用するという研究構想であり、その全体構想としては適切だと思われる。論文についても本事業の予算規模を考慮すれば、よりインパクトの高いジャーナルへの発表が強く待たれる。一方で、哺乳類でのホモログの研究やケミカルスクリーニングの実施をも含めて、今後の残された課題がいくつかあることから今後の奮起を期待する。

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)

循環器系におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナルの役割と言う面では、明らかに先進性・優位性がある。独自で単離した変異体の今後の解析から、先進性のある研究が生まれる可能性が十分に有る。TALEN を用いた変異体作成の技術は、国内では先進性があると言ってもいいかもしれないが、国際的にみれば、すでに CRISPER に移行しているとも言えることができ、そのような情勢をも十分に把握して研究を進めることが求められる。

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)

変異体解析に端を発する Spns2 の機能解析については独自の成果が得られているが、種を越えた普遍的な循環器システムの形成機構の解明と呼べるレベルには至っていない。また、TALENによる遺伝子改変ゼブラフィッシュの作製については一定の評価をするものの本邦初という程度では先進的とは言えず、より簡便、効果的な方法がすでに実施されていることを勘案すれば、十分な成果とは言い難い。

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)

全体的には適切である。研究員（3名）やパートタイマー（4名）の人件費は平成24年度から始まっている。しかし、特に論文発表に関して、本プログラムのように大型研究費を用いて行われている研究であることを勘案すれば、現在の発表ではなお不十分であると言わざるを得ない。科研費戦略的萌芽研究を獲得しており、今後一層の努力を期待したい。