

1. 研究領域名：メンブレントラフィック分子機構から高次機能への展開

2. 研究期間：平成15年度～平成19年度

3. 領域代表者：大野 博司（理化学研究所・横浜研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・チームリーダー）

4. 領域代表者からの報告

（1）研究領域の目的及び意義

小胞体、ゴルジ体、エンドソーム、リソソームなどのオルガネラ間および細胞表面からのエンドサイトーシスにおける蛋白質輸送は、ダイナミックかつ巧妙に制御されており、メンブレントラフィックと総称される。メンブレントラフィックは細胞の生存に必須なばかりでなく、生体高次機能を支える基本的な細胞の営みでもあり、その破綻は種々の疾患に直結する。また、ウイルスや細菌には宿主のメンブレントラフィックを利用して細胞内侵入や出芽するもの、宿主細胞の蛋白質輸送系を妨げることにより免疫系から逃れるものもある。このようにメンブレントラフィックの研究は、生命科学としてのみならず医科学的にも重要な研究領域である。

そこで本研究領域では、酵母から高等多細胞生物に至るまで全ての真核生物において多様な機能を担うメンブレントラフィックの生理的・病理的意義を、分子一個体のあらゆるレベルで明らかにするため、特定領域研究として強力に推進することでグループ研究の利点を最大限活用し、世界におけるメンブレントラフィック研究の一大拠点としての我が国の地位を確固たるものにするを目的とした。その成果は、生命現象に対する理解を深めると同時に、メンブレントラフィックの破綻に起因する病態の理解から診断法や治療法の開発へと続く医学上の展開の基盤となるものである。

（2）研究成果の概要

酵母や培養細胞を用いた基礎生物学的研究による普遍的な細胞機能の解明ならびに、神経系、免疫系、内分泌系など生体高次機能の遺伝子改変動物を用いた個体レベルでの解析まで、幅広く高いレベルの研究成果が得られた。具体的には、長年論争のあったゴルジ体形成における槽成熟説の証明、分泌顆粒の細胞膜ドッキングに関する分子基盤の解明、メラニン顆粒の細胞内輸送の分子メカニズムの解明、rab8による上皮細胞における頂端面への極性輸送制御の発見、非免疫細胞の細胞質内に侵入したA群レンサ球菌のオートファジーによる排除、Dock2によるサイトカインIL-4受容体の細胞内輸送を介するTh2リンパ球サブセットの分化制御の発見、神経特異的なクラスリン被覆小胞の構成因子AP-3B欠損によるてんかん発症機序の解析、神経突起伸張因子protrudinの発見などが挙げられる。

これらの成果は、研究期間中に査読のある英文雑誌に899報の英文原著論文として掲載された。総合誌、細胞生物学の有力誌のみならず、医学、免疫学、神経科学における有力誌にも多くの論文採択があったことは、基礎的な細胞生物学としてのメンブレントラフィックのみならず、本研究領域が当初目標としたように、関連分野の優れた研究をサポートし、それが結実されてきたことを客観的に表している。また、本研究領域がグループ研究として有機的に機能した客観的証拠の一つとして、領域に参加した研究者間の共同研究による論文が64報にも上ったことが挙げられる。この他、英文・和文総説、招待講演や学会発表も相当数に上った。

5. 審査部会における所見

A+ （研究領域の設定目的に照らして、期待以上の成果があった）

メンブレントラフィックの生理的・病理的意義が、分子、細胞、組織、ひいては個体レベルで検討された。遺伝子改変マウスの作製等によってメンブレントラフィックが高次生命機能においても重要であることが明らかとされ、特に病態解明につながる可能性も示されたことから、当初の研究課題設定目的以上の成果が得られたと考えられる。これらの成果によりメンブレントラフィックの研究人口が増加し、今後一層の発展が期待できる研究領域となった。また、世界レベルの研究成果を質の高い論文として数多く発表したことで日本における当該研究領域が世界をリードする状況となったこと、さらには関連学問分野へインパクトを与えたことは高く評価する。本研究領域は様々な分野と関連することから応用範囲が広いと、班会議開催中には関係の深い研究分野内でさらに個別ミーティングを開くなどの努力がなされた。一方、領域終了時点では研究業績の全体の数と比較して領域内共同研究の業績数がやや少ない結果になっているが、期間中に始まった領域内共同研究による成果が今後数多く出てくることを期待する。将来的にはメンブレントラフィックの高次生命機能の分子機構について解明が進むことが期待でき、当該領域の研究発展が楽しみである。