

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 創薬展開を見据えた新たな方向性をもつオートファジー研究

2. 個人研究者名

高橋 大輝 （東北大学 大学院生命科学研究科 助教）

3. 事後評価結果

本 ACT-X 研究では、研究代表者が開発したオートファジーを利用して細胞内の異常分子を選択的に排除する薬剤「AUTAC」の創薬への展開をめざし、AUTAC の作用機構の解明に取り組んだ。

その結果、新たなオートファジー制御起点として、有望な標的タンパク質を同定し、分解基質がこの標的タンパク質と結合すると液滴を形成することで分解過程が進むことを明らかにした。この結果を踏まえ、同定した標的タンパク質と基質の結合を媒介する薬剤が新たなオートファジー制御薬となることを提案し、医療応用に向けた検討として、多くの標的基質に対する有効なリガンドの設計・合成にも挑戦した。

加速フェーズでは、AUTAC ならびに本研究で同定された標的タンパク質により誘起されるオートファジーのメカニズム解明を更に進め、オートファジーの際に発生する相分離についても分子レベルでの解明に取り組む。これらの研究は、神経変性疾患などに有効な新たな創薬手法の確立に貢献することが期待される。

(加速フェーズ)

上記の評価を受けて研究実施期間を1年間延長し、加速フェーズを実施した。

加速フェーズでは、AUTAC の作用機構解明に力をいれた。前年度までに発見した標的タンパク質 X がどのように AUTAC に関わるのかを詳細に調べた結果、タンパク質 X はオートファジー受容体 p62 と相互作用してタンパク質 X-p62 ゲルを作ることを見だし、そのゲルに集積した RNA が AUTAC の作用に関与していることを発見した。さらに A 群連鎖球菌 (GAS) のオートファジーにおいて、タンパク質 X の集積がオートファジー開始系に影響することが示唆される結果を得た。AUTAC の作用機序解明において多くの知見を得ることができた。インパクトの高い論文報告にも繋がることを期待でき、新たな研究分野を開拓しつつある。今度の研究者としての大いなる飛躍を期待する。