

17	課題番号	研究課題名	研究代表者	評価結果
	14104020	高等動物の神経発達に対する内分泌攪乱化学物質の影響に関する研究	吉川 泰弘(東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授)	B
<p>(意見等)</p> <p>人類の健康の観点から重要な研究ではあり、これまでの研究経過からみて、個々の小さいテーマに関する成果は得られている。また、今後はアポトーシスの分子機構の解析等、メカニズムに関する研究ですぐれた論文が発表されることが期待される。しかし、この研究の大きな目標は、内分泌かく乱物質の一般的な評価系の確立と評価系で得られたリスクをヒトへ外挿できる道筋を立てることである。この目標達成のため、検討する内分泌かく乱物質や評価系をもう少し絞り込み、統一された研究計画を立て直し、その部分に重点的に研究経費を投入すること、困難な問題点(例えば、サル ES 細胞を用いた実験)は国内の研究者との共同研究をより密接にすること等の対策が必要であると思われる。</p>				
18	課題番号	研究課題名	研究代表者	評価結果
	14104021	環境ストレス応答 MAP キナーゼ経路制御機構の研究	斎藤 春雄(東京大学・医科学研究所・教授)	A
<p>(意見等)</p> <p>ストレス応答 MAP キナーゼ経路は、酵母からヒトまで保存された情報伝達経路で、浸透圧などのストレスに対する細胞応答を司っている。しかし、この経路の制御機構、特に、様々な刺激がいかにしてこの経路を活性化するか、各々の分子の活性化の分子レベルでの本体は何か、また、この経路に属する一連のキナーゼの活性化がいかに統御されているか、など不明な点が多い。本研究は、出芽酵母と培養ヒト細胞を用いそれぞれのストレス応答 MAP キナーゼ経路を対比させながら解析し、上記の点の解明をめざしている。これまでの成果として、酵母で浸透圧センサーの解析を行い、Sn1 が浸透圧刺激の結果おこる細胞体積の変化を認識すること、別のセンサー Sho1 が特定の細胞周期にのみ活性化されグルコースセンサーからのシグナルと協調してキナーゼ経路の活性化に働くこと、このキナーゼ経路に属する MAPKK (酵母では Pbs2、ヒトでは MKK3/MKK6 など) の分子内に上流のキナーゼ MAPKKK (酵母では Ssk2/22、ヒトでは MTK1) に対する結合部位があり、これらのキナーゼは複合体を形成しシグナル伝達を行っていること、ヒトでの MAPKKK である MTK1 が非刺激状態では分子内相互作用で抑制されており、活性化因子 Gadd45 の結合により、この自己抑制が解除されること、培養ヒト細胞でサイトカイン TGFβ は、Smad を介して上記 Gadd45 の誘導を行って MTK1 を活性化しストレス応答 MAP キナーゼ経路を駆動すること、などが明らかになった。このように本研究は着実に進展しており、シグナル伝達研究の分野に大きな影響を与えている。また、酵母とヒト細胞を比較しながらの研究戦略も効果をあげていると評価できる。今後の計画として、本ストレス応答 MAP キナーゼ経路に属する因子の複合体形成のより詳細な解析、FRET を用いる複合体形成の可視化、MAPKK と MAPKKK 結合の特異的阻害物質の検索とそれを用いた解析、細胞内の MTK1 抑制因子の検索などがあげられているが、これまでの研究の進展から考え着実な結果が期待でき、当初研究目的はほぼ達成できるのではないかと予想される。</p>				