

科学研究費助成事業（学術創成研究費）研究進捗評価

課題番号	19GS0312	研究期間	平成19年度～平成23年度
研究課題名	酸素や食物が内包する毒性に対する細胞の適応・応答の分子機構の解明		
研究代表者名 (所属・職)	山本 雅之（東北大学・大学院医学系研究科・教授）		

【平成22年度 研究進捗評価結果】

該当欄		評価基準
	A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
	B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
	C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である
<b>(評価意見)</b>		
<p>本研究は、環境ストレスを感知するセンサー機構の分子基盤を理解し、個体レベルでのストレス応答・適応の制御メカニズムを解明することを目的としている。</p> <p>その中で、酸化ストレス・親電子性ストレス防御系としてのNrf2-keap1システムと低酸素ストレスHIFシステムの解析を進めた。Keap1の高次構造解析をもとに、ストレス認識機構やNrf2との相互作用の分子基盤を明らかにしたことは高く評価できる。また、低酸素応答性のEpo遺伝子発現制御機構に関する研究も順調に進展している。</p> <p>今後は、Nrf2の標的遺伝子の解析を含めた転写研究、低酸素センサーの分子機構に関する研究、また、分子標的研究をより一層発展させることを期待したい。</p>		

【平成24年度 検証結果】

検証結果	研究進捗評価以後も研究は順調に進んでいる。研究期間内に、Nrf2が生体防御機構を活性化するだけでなく、ペントースリン酸経路を活性化して、NADPH産生及び核酸合成を亢進することを明らかにしている。さらに、がん細胞において、グルコース、グルタミンの取り込み・代謝を変化させることにより、増殖に有利な細胞内環境を実現していることを明らかにした。また、肝臓特異的なEpo遺伝子の制御領域の同定に成功するとともに、腎臓Epo産生細胞の単離と性状の解明に成功した。ただし、平成22年度の研究進捗評価で要望のあった、低酸素センサーの分子機構については、高次構造解析以降に特段の進展が見られないのは惜まれる。
A	