

**日本学術振興会日中韓フォーサイト事業
中間評価（平成27年度採択課題）書面評価結果**

領域・分科（細目）	生物学・生物科学（細胞生物学）		
研究交流課題名	病原体・損傷オルガネラに対する選択的オートファジーの分子機構と病態生理		
日本側拠点機関名	大阪大学		
研究代表者 （所属部局・職名・氏名）	大学院医学系研究科・教授・吉森 保		
相手国側	国名	拠点機関名	研究代表者 （所属部局・職名・氏名）
	中国	清華大学	School of Life Sciences・ Professor・Li YU
	韓国	忠南大学校	School of Medicine / Infection Signaling Network Research Center (ISNRC)・ Professor and Director・ Eun-Kyeong JO

評 価

- A 想定以上の成果をあげつつあり、当初の目標の達成が大いに期待できる。
- B** 想定どおりの成果をあげつつあり、現行の努力を継続することによって目標の達成が概ね期待できる。
- C ある程度の成果をあげつつあるが、目標達成のためには一層の努力が必要である。
- D 成果が十分にあるとは言えず、目標の達成が期待できないため、経費の減額または中止が適当であると判断される。

コメント

本課題では、オートファジーによる標的認識など選択的オートファジーのメカニズムの全容解明を目指している。本研究交流目標の達成により、オートファジーによって制御されている感染症・生活習慣病・発癌・神経変性疾患などの重要疾患治療法開発に新たな可能性をもたらすと期待される。

学術的側面については、まだ原著論文としては未発表の段階であるが、損傷リソソームの認識に関わる E3 リガーゼ複合体の同定に初めて成功しており、今後の優れた研究業績につながるものと期待される。また、日本側研究者が中国側に赴いて、中国側が持つ *in vitro* 再構築系とオートリソソーム精製技術を習得し、小胞体におけるオートファゴソーム形成の *in vitro* 再構築系とオートファゴソーム分画精製実験系の構築を行うなど、本課題がなければ達成できない成果があがりつつあると言える。一方、共同研究成果の発信という点では、今後より一層力を入れていくべきである。

若手研究者の育成については、特に中国側拠点とは技術習得のための大学院生派遣を含めた積極的な研究交流・共同研究が実施されており、今後の成果が期待される。一方で、韓国側拠点とは相互派遣による研究交流活動の実績が乏しい。本研究交流目標達成のため、若手研究者の派遣・受け入れに関しては、今後の一層の推進を期待したい。

研究拠点の構築については、この2年半の間にセミナー、学術集会、共同研究を通じた各拠点間の交流をほぼ計画通りに実施しており、研究拠点は概ね順調に構築されつつあると判断できる。また、本課題では、人・マテリアルの交流が難しい生命科学分野において、大学院生派遣による技術導入やマウスの提供などの試みが積極的に行われており、共同研究を通しての拠点継続のための準備として十分な方策を実施していると評価できる。本課題の参加研究者は、いずれも世界のオートファジー研究を牽引するトップレベルの研究者であり、今後、3カ国間のより活発な人的交流を通じて、有機的研究ネットワークが形成されれば、アジア地域における世界的水準の研究拠点到発展するものと考えられる。

1. これまでの交流を通じて得られた成果

観 点	<ul style="list-style-type: none"> ・ 研究交流活動を通じて「学術的側面」「若手研究者の育成」「研究拠点の構築」の観点から成果があがっているか。 ・ 研究交流活動の成果として優れた研究業績が発表されているか。 ・ 研究交流活動の成果から発生した波及効果はあるか。
--------	---

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上の成果があがっている。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね成果があがっている。 <input type="checkbox"/> ある程度成果があがっている。 <input type="checkbox"/> 成果があがっているとは言えない。
コ メ ン ト
<p>・ 研究交流活動を通じて「学術的側面」「若手研究者の育成」「研究拠点の構築」の観点から成果があがっているか。</p> <p>学術的側面については、選択的オートファジーの分子機構解明を目指すという目標を設定し、日中韓による共同研究が開始されたことにより、損傷リソソームを認識するメカニズムの解明に必須な分子同定（特定の E3 リガーゼ複合体）という大きな進展があった。また、日本側からの若手研究者の派遣により、中国側拠点からオートファゴソームの <i>in vitro</i> 再構築系と、小胞体-ミトコンドリア接触部位（MAM）の細胞からの抽出法という重要な技術を導入できたことは、学術的意義に加え、若手研究者の育成にも大いに役立つ成果であると高く評価できる。</p> <p>若手研究者の育成については、日本から若手研究者を中国へ派遣し、国際的若手研究者の育成を推進していると評価できる。また、韓国側拠点において若手向けのセミナーを開催し、優れたオートファジーの研究者による最新知見の講演を行っており、日本側拠点においても若手向けの日中韓研究会を開催するなど、教育的講演が実施されている。さらに、もう 1 つの日中韓フォーサイト事業採択課題（研究交流課題名：オートファジー、代謝と神経変性疾患）と有機的に連携し、若手研究者の技術習得のための試みを実施している点は評価できる。</p> <p>研究拠点の構築については、本課題開始から 2 年半の間に、相互訪問やセミナーなどを通じた拠点間の有機的ネットワークは順調に形成されているものと判断できる。特に、中国側の拠点とは技術習得のための大学院生派遣を含め、積極的な研究交流・共同研究が実施されている。具体的には、日本側研究者が中国側に赴いて、中国側が持つ <i>in vitro</i> 再構築系とオートリソソーム精製技術を習得し、小胞体におけるオートファゴソーム形成の <i>in vitro</i> 再構築系とオートファゴソーム分画精製実験系の構築を行うなど、本課題がなければ達成できない成果があがりつつあると言える。一方、韓国側とは、マウスの分与にとどまっているため、今後は人材交流も行い、研究拠点の構築に向けて一層の交流を期待したい。</p>

・ 研究交流活動の成果として優れた研究業績が発表されているか。

現時点では本課題に関わる原著論文などは発表されていないが、損傷リソソームの認識に関わる E3 リガーゼ複合体の同定は重要な発見であるため、今後優れた研究業績につながるものと期待される。また、学会発表については多数実施されているものの、日本側コーディネーターの招待講演がほとんどを占めていることが気にかかる。

最近の生命科学の論文発表には時間のかかる多くの実験が必要不可欠であることから、短期間での論文数だけでの評価は難しいため、実施期間の後半に向けて、共同研究の成果が発表されることに期待したい。

・ 研究交流活動の成果から発生した波及効果はあるか。

プロテオミクス解析と siRNA スクリーニングにより、リソファージに必要な特定の E3 リガーゼ複合体を同定したことは、選択的オートファジーの機構の核心的な部分を明らかにする重要なものであり、本研究活動の成果から発生した波及効果が大いにある。また、本研究交流活動を通じた積極的な実験試料の供与は、今後の 3 拠点の研究展開に大きな波及効果が期待できる。特に、日本側拠点から韓国側拠点への Rubicon K0 マウスの供与は、個体を用いた様々なオートファジー研究の展開が期待でき、継続的な共同研究につながるものと評価できる。

2. 事業の実施状況

観点	<ul style="list-style-type: none">・ 研究交流目標達成に向けて、「共同研究」「セミナー」「研究者交流」を適切に計画し、実施しているか。・ 国内外の拠点機関及び協力機関間の実施体制・協力体制等は適切であるか。・ 研究交流活動の実施にあたり、適切に経費が執行されているか。
----	---

評価	<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> 想定以上に効果的に実施されている。<input checked="" type="checkbox"/> 概ね効果的に実施されている。<input type="checkbox"/> ある程度効果的に実施されている。<input type="checkbox"/> 効果的に実施されているとは言えない。
コメント	<p>・ 研究交流目標達成に向けて、「共同研究」「セミナー」「研究者交流」を適切に計画し、実施しているか。</p> <p>共同研究については、中国側からの生化学的新手技の導入や、韓国側への K0 マウスの供与など、本課題の立ち上げ時期としては順調に進んでいると考えられる。</p> <p>セミナーについては、日中韓でそれぞれ毎年 1 回、定期的に開催されており研究成果の発表やディスカッションが活発に行われている。また、もう一つの日中韓フォーサイト事業採択課題（研究交流課題名：オートファジー、代謝と神経変性疾患）と協力し、合同シンポジウムを行うなど、若手研究者間の交流・啓蒙に取り組んだ点は評価できる。</p> <p>研究者交流については、セミナーや国際学会でのディスカッションに加えて、メールで連絡を取り合うなど、適切な話し合いと情報交換が行われていると思われる。一方、中国・韓国側から日本側拠点への研究者の派遣が少ないことが気にかかる。日本側拠点が本課題のハブ的存在であるとすれば、中国・韓国側からの若手研究者の受入システムの改善により、今後の一層の推進を期待したい。</p> <p>・ 国内外の拠点機関及び協力機関間の実施体制・協力体制等は適切であるか。</p> <p>日本側拠点は、本課題のハブ拠点として、他拠点への技術、ノウハウ、最新知見、研究設備の提供を行っており、選択的オートファジーの分子機構の全体像の解明と病理的解析を担当している。また、中国側拠点は選択的オートファジーの基本的な分子機構の解明を担当し、韓国側拠点は主に病原体に対する選択的オートファジーの病理整理の解明とペルオキシソームに対する選択的オートファジーの分子機構を担当しており、3 拠点がそれぞれの特色を活かした実施体制・協力体制を構築している。</p> <p>・ 研究交流活動の実施にあたり、適切に経費が執行されているか。</p> <p>本事業の趣旨に沿い、適切に執行されている。</p>

3. 今後の研究交流活動計画

観 点	<ul style="list-style-type: none"> ・ 目標達成に向けた計画が具体的であり、かつ実現性の高い内容となっているか。 ・ 今後の課題がある場合には、それを検討し、適切に対応しているか。 ・ 経費支給期間終了後も、当該分野のアジア地域における世界的水準の研究拠点として継続的な活動を行うネットワーク構築が期待できるか。
-----	--

評 価
<input type="checkbox"/> 想定以上の成果が期待できる。 <input checked="" type="checkbox"/> 概ね成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> ある程度成果が期待できる。 <input type="checkbox"/> 成果が期待できない。
コメント
<p>・ 目標達成に向けた計画が具体的であり、かつ実現性の高い内容となっているか。</p> <p>これまでの共同研究体制を基にした積極的な情報・マテリアル・人材の交換と、共同研究やセミナー開催を基軸とした研究者交流（特に、若手研究者交流）を計画している。3拠点ごとの研究面での役割が明白であり、中間評価までにもそれぞれの拠点が学術的に優れた業績をあげてきているため、学術面での目標達成（病原体・損傷オルガネラに対する選択的オートファジーの分子機構と病態生理の解明）は十分に期待できる。</p> <p>一方、中間評価資料において、学術面での研究計画にもう少し年度別の具体的な目標の記述が欲しかった。また、平成30年度～平成32年度に予定されている3国間でのセミナーについても、若手研究者育成も兼ねた人・情報の交流の場を提供すると思われるものの、学術面・人的交流面における達成目標に合わせた開催趣旨などの設定が欲しかった。</p> <p>・ 今後の課題がある場合には、それを検討し、適切に対応しているか。</p> <p>今後の課題として、日本側への中国・韓国側の研究者派遣の少なさをあげていることは、研究拠点機関として正しい認識が行われていると思われるものの、その対策として中国・韓国側拠点機関に交流を働きかけるだけの対策では、少し積極性が不足しているように思われるため、もう少し具体的な方策が望まれる。例えば、日本にはオートファジーに関連した多くの多様な人的ネットワークとそれに付随した知識や解析技術が存在している。本課題のハブ拠点として、オートファジー先進国である日本固有のワークショップ開催など、積極的な受入のアイデアが欲しい。また、参加研究者リストを見ると、韓国側は教授と准教授のみの4名で構成されており、研究拠点の大学院生等を参加者に加えるなどの対策が必要ではないかと思われる。</p> <p>・ 経費支給期間終了後も、当該分野のアジア地域における世界的水準の研究拠点として継続的な活動を行うネットワーク構築が期待できるか。</p>

本課題に参加している各拠点の研究代表者は、いずれも国際的にトップレベルのオートファジー研究者であり、それぞれの研究機関の強みを理解し発揮しあうことで、人材交流と独自技術の開発が進めば、今後も世界的水準を維持できるものと考えられる。継続的な活動を続けるためには、次世代の拠点機関を担う人材を育てることが重要であろう。一方で、研究拠点の継続にあたり、相互訪問・共同研究・研究会開催を何らかの資金を得て行う計画であるものの、その資金獲得のための具体的方策が中間評価資料に記述されていなかったため、今後検討されたい。