

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	17H06112	研究期間	平成29(2017)年度 ～令和元(2019)年度
研究課題名	脳神経幹細胞の増殖分化を制御するサリドマイド標的因子セレブロンの新規作動薬の探索	研究代表者 (所属・職) (令和2年3月現在)	半田 宏 (東京医科大学・医学部・特任教授)

【平成30(2018)年度 研究進捗評価結果】

評価	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
	A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
	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

(意見等)

本研究は、サリドマイド標的因子セレブロン (CRBN) が E3 リガーゼの基質タンパク受容体で、CRBN 作動薬の構造の違いにより認識する基質も変わること及び CRBN が精神遅滞の原因候補因子であることに着目し、CRBN の神経発生における役割の解明や、高活性の新規 CRBN 作動薬の合成、目的基質タンパク質分解による神経幹細胞の増殖・分化の制御などを旨とする研究である。

既に CRBN が p53 を介して神経幹細胞増殖に働くこと及び神経幹細胞増殖作用を有する新規高活性 CRBN 作動薬を見いだしている。また、トランスクリプトーム・プロテオーム解析や、トランスジェニック系とヒト iPS 細胞由来神経幹細胞培養系の確立を行い、合成 F サリドマイドが CRBN と結合しないことを発見するなど、重要な進展があり、研究は順調である。

【令和2(2020)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	サリドマイドが CRBN に結合し、ネオ基質として p63 タンパク質の分解が誘導されることにより催奇形性が生じることについて、ゼブラフィッシュのモデル実験系を用いて解明しており、サリドマイドの副作用を軽減した新薬の開発につながる事が期待できる。また、CRBN による p53 を介した神経幹細胞増殖制御機構、新規高活性 CRBN 作動薬の同定も達成した。