

# プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出

研究開発総括 (PS) : 永田 和宏 (JT生命誌研究館 館長)

研究開発副総括 (PO) : 遠藤 玉夫 (東京都健康長寿医療研究センター シニアフェロー)



公募要領 (第1期) P.17



文部科学省

## 研究開発目標

### プロテオスタシスの理解と医療応用

※ プロテオスタシス (proteostasis) : 生体の恒常性 (homeostasis) 維持機能の中で、特にタンパク質 (protein) に着目し、その量、品質及び局在を制御する一連の過程をいう

## 達成目標

本研究開発目標では、細胞内外のあらゆる場所に存在するタンパク質の恒常性 (プロテオスタシス) に着目し、**変性・凝集・分解等の動態を細胞から個体レベルで解析**することで、疾患発症機構を明らかにし革新的医療の創出を目指す。具体的には、以下の3つの達成を目指す。

- (1) プロテオスタシスに分子レベルで関与するタンパク質周辺環境についての理解の向上
- (2) プロテオスタシスの破綻に由来する疾患の発症機構の解明
- (3) プロテオスタシスが破綻する機構を標的とした疾患治療薬やバイオマーカーのシーズ開発



永田 和宏

（JT生命誌研究館 館長、京都大学名誉教授、京都産業大学名誉教授）

## 略歴

1971年、京都大学理学部物理学科卒業。森永乳業中央研究所を経て、1979年、京都大学結核胸部疾患研究所講師。1984年、米国NIH,国立がん研究所客員准教授。1986年、京都大学胸部疾患研究所教授。1998年、同再生医科学研究所教授。2010年、京都産業大学総合生命科学部学部長。2016年、同タンパク質動態研究所所長。2020年より現職。他に日本細胞物学会会長、国際細胞ストレス学会会長などを歴任。コラーゲン特異的分子シャペロンHsp47の発見などにより、ハンスノイラート賞受賞。他に紫綬褒章など。

## 昨今の研究方針

分子シャペロンによる細胞機能制御  
小胞体還元酵素ERdj5によるプロテオスタシスおよび小胞体恒常性維持機構の基礎研究  
コラーゲン特異的分子シャペロンHsp47をターゲットとした線維化疾患治療薬の開発

# 研究開発副総括（P0）の紹介



遠藤 玉夫  
(東京都健康長寿医療研究センター シニアフェロー)

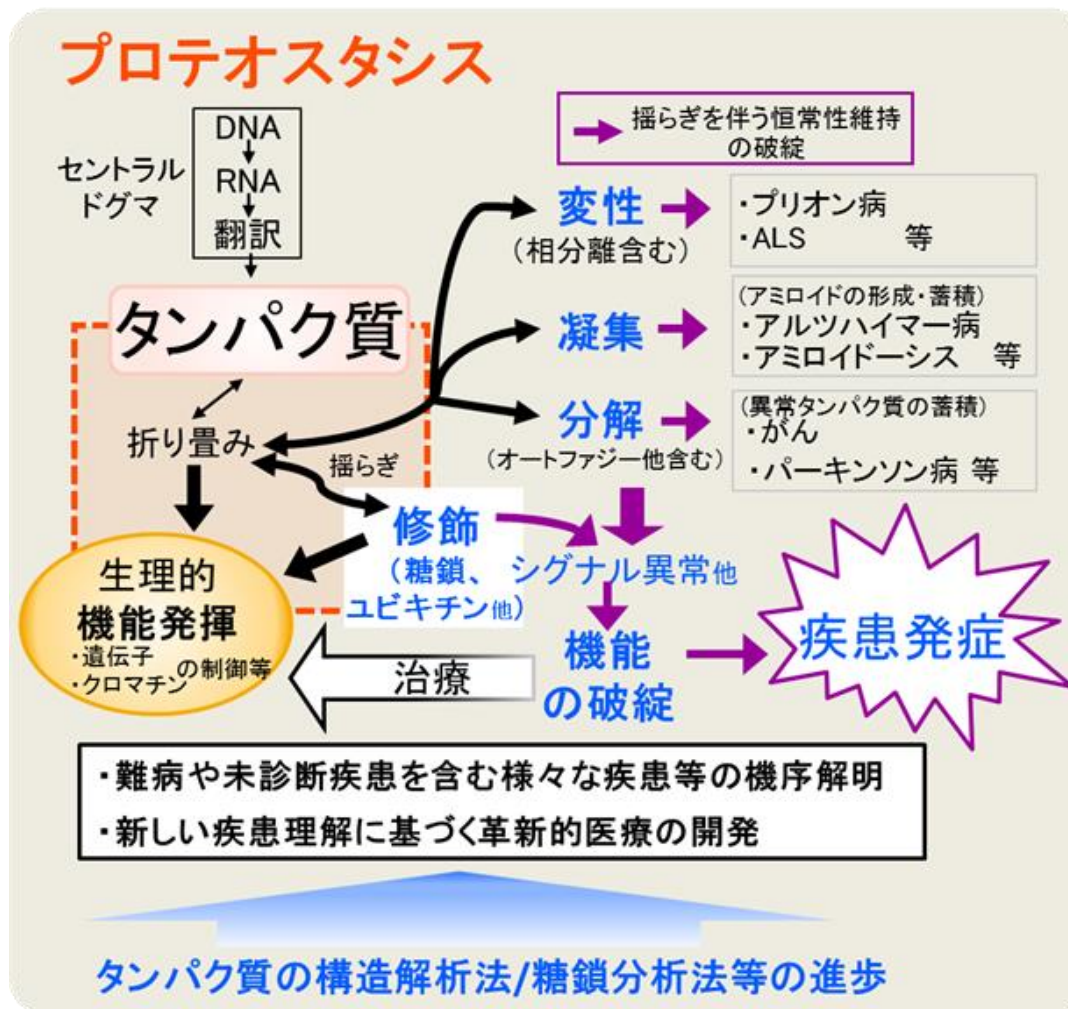
## 略歴

1982年東京大学大学院薬学研究科博士課程修了（薬学博士）。米国Baylor医科大学、東京大学医科学研究所を経て、1994年東京都健康長寿医療センター研究所（当時：東京都老人総合研究所）室長。同研究所副所長、所長代理を経て、現職。日本糖質学会他、医学・生化学に関する学会において要職を歴任。福山型筋ジストロフィーを含めた糖鎖合成異常症の系統的な解明と新しい糖鎖の発見により2017年学士院賞。他、受賞多数。

## 昨今の研究方針

翻訳後修飾の研究を通して老化プロセスや疾患発症機序の解明を目指している。  
新しい分析法の開発により生命現象の理解を深化させようとしている。  
基礎研究で得た知見に基づき疾患治療医薬の開発を目指している。

# 研究開発領域イメージ



依然として、発症に至る分子的背景が不明な疾患は数多く存在



今後の疾患研究においては、遺伝子からタンパク質への発現レベルの解析のみならず、**翻訳後修飾（糖鎖付加、酸化、グリケーション等）の過程や、それ以前の翻訳制御**についての理解を深めていくことが必要。

特に**タンパク質**に着目した、**医療につながる**研究を実施する必要がある。（AMEDで実施することに留意）

（核酸の研究に較べ、取り扱いが困難なタンパク質の研究は遅れている。）

- (1) プロテオスタシスに分子レベルで関与するタンパク質周辺環境についての理解の向上
- (2) プロテオスタシスの破綻に由来する疾患の発症機構の解明
- (3) プロテオスタシスが破綻する機構を標的とした疾患治療薬やバイオマーカーのシーズ開発

## 【AMED-CREST】

国際的に優れた独創的な研究提案すなわち既存の枠にとらわれず、新たな着想をもって生命科学分野、疾患研究分野においてパラダイムシフトを引き起こすような提案かつAMEDで行うべき医療応用を目指す研究

## 【PRIME】

特に独創性の高い研究を期待

異常タンパク質や翻訳後修飾を中心として、既存の概念を覆す可能性のある野心的な提案、新たな突破口を拓きユニークな研究軸を生み出す挑戦的な課題、基礎研究の発展に大きく貢献する革新的技術の創出に関する研究

# 採択課題一覧(AMED-CREST)

5名



研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関	役職
神経変性疾患におけるアグリゲーションと翻訳の陰陽	岩崎 信太郎	理化学研究所	主任研究員
タンパク質の交通が制御するミトコンドリアプロテオスタシスの解明	遠藤 斗志也	京都産業大学	教授
細胞質における糖鎖生物学-細胞恒常性維持の包括的理解を目指して	鈴木 匡	理化学研究所	主任研究員
翻訳後修飾によるオルガネラ・ホメオスタシスの分子機構と生理作用の解明	松田 憲之	東京都医学総合研究所	プロジェクトリーダー
組織特異的小胞体ストレス応答の分子機構に基づくヒト慢性疾患治療戦略の創出を目指した研究	森 和俊	京都大学	教授



# 採択課題一覧(PRIME) 9名



研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関	役職
相分離を介するプロテオリシス制御化合物	有本 博一	東北大学	教授
新生ポリペプチド鎖の品質管理から理解するオルガネロスタシス – 新たな疾患治療戦略の創出を目指した分子基盤の構築 –	井澤 俊明	東北大学	助教
リボソームの細胞種類特異的なプロテオスタシスの理解と新規疾患発症機構の解明	岩崎 未央	京都大学	特定助教
超高感度・絶対定量グライコーム解析法の開発および組織微小環境における糖鎖修飾恒常性の理解と医療応用	川井 隆之	九州大学	准教授
成体神経幹細胞の機能維持におけるプロテオスタシス制御	小林 妙子	京都大学	助教
精神疾患関連分子ポリシアリル化NCAMを利用した診断および治療に向けた基盤的研究	佐藤 ちひろ	名古屋大学	教授
プロテアソーム定量・摂動技術確立によるプロテオスタシスダイナミクスの理解	濱崎 純	東京大学	助教
相分離によるオートファジーの駆動原理	藤岡 優子	微生物化学研究会	上級研究員
ジストログリカンの糖鎖伸長終結因子グリセロールリン酸による生理的調節機能とがん悪性化機構に関する研究開発	矢木 宏和	名古屋市立大学	講師

# 研究開発課題



特定の病態

品質管理一般・方法論

## タンパク質

## 糖鎖

翻訳異常

分解異常  
NGLY1

AMED-CREST  
岩崎課題

神経変性疾患

AMED-CREST  
鈴木課題

翻訳後修飾異常

CATテイル

NCAM

AMED-CREST  
松田課題

PRIME  
井澤課題

PRIME  
佐藤課題

休眠神経細胞

GroP

リボソーム

PRIME  
岩崎課題

PRIME  
小林課題

PRIME  
矢木課題  
がん

ミトコンドリア

小胞体

オートファジー

AMED-CREST  
遠藤課題

AMED-CREST  
森課題

PRIME  
藤岡課題

PRIME  
有本課題

グリコーム解析

プロテアソーム解析

PRIME  
濱崎課題

PRIME  
川井課題

# 【重要】今回スコープ外とする研究開発提案



- ① シグナル伝達系の理解を目的とするリン酸化やタンパク質の局在性に関わる脂肪酸化等、タンパク質を可逆的に修飾し機能変化をもたらす系の研究
- ② タンパク質自体や翻訳後修飾に関わる物質以外の対象（膜脂質、核酸等）の機能解明を主体的におこなう研究

# 提案に際しての注意点

- 研究対象とするタンパク質や現象について、**関連する疾患が少なくとも1つ想定**されることを求めます。提案時点では必ずしもつながりが証明されている**必要はありません**。
- タンパク質の変性・凝集・分解に関する3項目の理解をひとつのチームですべて行う**必要はありません**。また、タンパク質と糖鎖等翻訳後修飾の双方をひとつのチームで行う**必要はありません**。
- 提案時にひとつのチームの中に異分野の研究者が複数参画している**必要はありません**。提案者の新しいコンセプトの実証に**必要不可欠なチーム編成**を検討ください。異分野連携については、研究実施期間中に、領域内あるいは領域外との連携活動の中で、積極的な情報共有や意見交換を行いながら必要に応じて実現させてください。

# 本研究開発領域の研究費・研究期間



本領域では、プロテオスタシスへの理解と医療応用の実現のための多種多様な研究課題を採択するため、以下の条件で研究提案を募集します。

提案タイプ	研究開発費	研究期間	課題数
AMED-CREST (ユニットタイプ)	総額2.6億円以下 (直接経費)	5年半以内	4～6件程度
PRIME (ソロタイプ)	総額4,000万円以下 (直接経費)	3年半以内	8～12件程度

# JSTの新領域との関係



## プロテオスタシスの理解と 革新的医療の創出

タンパク質が合成(誕生)され、変性、分解(終焉)するまでの現象に注目し、疾患研究等で**病気の要因になるアルゴリズムをタンパク質変性、分解、凝集や修飾等で捉える**

合成 分解 凝集  
変性 修飾 etc.

疾患

## 目的:

医療応用に向けた、**タンパク質恒常性の維持機能及びその破綻に由来する疾患の理解**



新しい・注目すべき未解明な現象

## 目的:

細胞内の高次構造体等の構造と機能解明による細胞システムの理解

- ◆ タンパク質凝集・脱凝集
- ◆ ミトコンドリア
- ◆ オルガネラコンタクト
- ◆ 液-液相分離 (LLPS)
- ◆ 天然変性タンパク質・領域
- ◆ ncRNA
- ◆ エピトランスクリプトーム
- ◆ クロマチン、核内動態

etc.

## 細胞内現象の時空間ダイナミクス 細胞の動的な高次構造体

細胞構成因子(特に細胞内超分子複合体、オルガネラ等)の動的構造・機能解明と革新的技術開発

# 総括・副総括からのメッセージ（1）



- プロテオスタシスを対象として、**新たな突破口を拓く課題**、基礎研究に大きく貢献する**革新的技術の創出に関するもの**（例えば、異常タンパク質や修飾異常を高感度で検出する技術開発など）を広く募集します。
- 日本のライフサイエンス全体のレベルアップ、さらに他領域に大きな影響を与えるような**魅力的かつ野心的な仮説**とそれを実証する**戦略的なプロセスの提案**を期待します。
- 遅れている翻訳後修飾の基本原理の解明や生命現象の理解に**パラダイムシフトを起こす挑戦的な提案**を期待します。
- **プロテオスタシスの理解のみ**にフォーカスし、**医療応用の観点**が弱い提案については、特にAMED-CRESTにおいては厳しく評価します。ヒト検体での研究・検証を含めていただくと、よりよい提案になると思います。

## 総括・副総括からのメッセージ（２）



- PRIMEは研究者個人で行う研究タイプですが、専門分野にこだわることなく、**将来的な研究の展開を見据え**、領域内外の他の研究グループとの交流を通した**ネットワーク作りを積極的に行う**ことができる、**意欲的な研究者**を求めます。
- PRIMEに採択された**若手研究者※**を、次世代の礎として領域を挙げて**全力でサポート**していきたいと思います。是非、積極的にご提案ください。

※AMEDにおける若手研究者の定義

①令和3年4月1日時点において、博士等の学位を有する者又はこれと同程度の研究能力があると認められる者。ただし、医師（日本の医師免許取得者）については、博士の学位の有無に関わらず医学部卒業後2年以上を経過した者。

②令和3年4月1日時点において、年齢が、男性の場合は満40歳未満の者、女性の場合は満43歳未満の者、又は博士号取得後8年未満の者。ただし、産前・産後休業又は育児休業をとった者は、満40歳未満又は満43歳未満の制限に、その日数を加算することができる。



**独創的・創造的な提案をお待ちしています。  
伝統ある領域ですので、むしろ新規参入を歓迎。  
奮ってご応募ください。**

# 研究開発提案例※公募要領抜粋（1）



- 生体内においてタンパク質の変性・凝集等が起こる初期過程および進行過程の分子機構の解明（環境要因や位置情報、翻訳後修飾含む）または生体内構成因子による制御機構（再生・脱凝集・分解等）の解明
- 変性・凝集したタンパク質（異常タンパク質）や異常な修飾を生体内において認識し対応する機構または細胞毒性を有する分子種の同定や、毒性発現に至る分子機構の解析等による疾患発症機構の解明
- ヒト疾患組織中において、位置情報を踏まえた異常タンパク質、翻訳後修飾の生化学的、構造生物学的解析およびそれらの知見に基づいた外挿性の高い実験モデルの開発
- 生体組織中における異常タンパク質や特殊な翻訳後修飾の存在や局在性を高感度に検出する技術の開発
- 異常タンパク質の生成や伝播を制御（毒性発現の抑制、分解促進等）する技術の創出
- タンパク質の変性・凝集や翻訳後修飾の生化学的、分子生物学的エビデンスを踏まえた、疾患発症に至るまでの分子機構を模倣・予測できるバイオインフォマティクス手法による数理モデルの創出

# 研究開発提案例※公募要領抜粋 (2)



- タンパク質の翻訳機構異常に基づく異常タンパク質の生成機構の解明および当該異常タンパク質が細胞や組織、生体に影響を及ぼす分子機構の解明
- 細胞表面受容体や接着因子、細胞外マトリクス領域におけるタンパク質について、部位特異的な糖鎖修飾の変動や糖鎖によるタンパク質生理機能の制御機構、および構造・機能相関の解析やプロテオーム解析に基づく疾患発症機構の解明
- 糖鎖修飾の不均一性の制御や部位特異的糖鎖構造の制御を可能とする細胞工学的、化学的技術の創出
- グリケーションや酸化等の修飾が生じる分子背景や生化学的構造変化、環境因子の解明および修飾タンパク質の機能変化の解析

等