

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 P.35

プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出



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

Adapting Proteostasis for Disease Intervention

William E. Balch, Richard I. Morimoto, Andrew Dillin, and Jeffery W. Kelly
Science, 319 (5865) 916-919, 2008

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

研究開発総括（PS）の紹介



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)

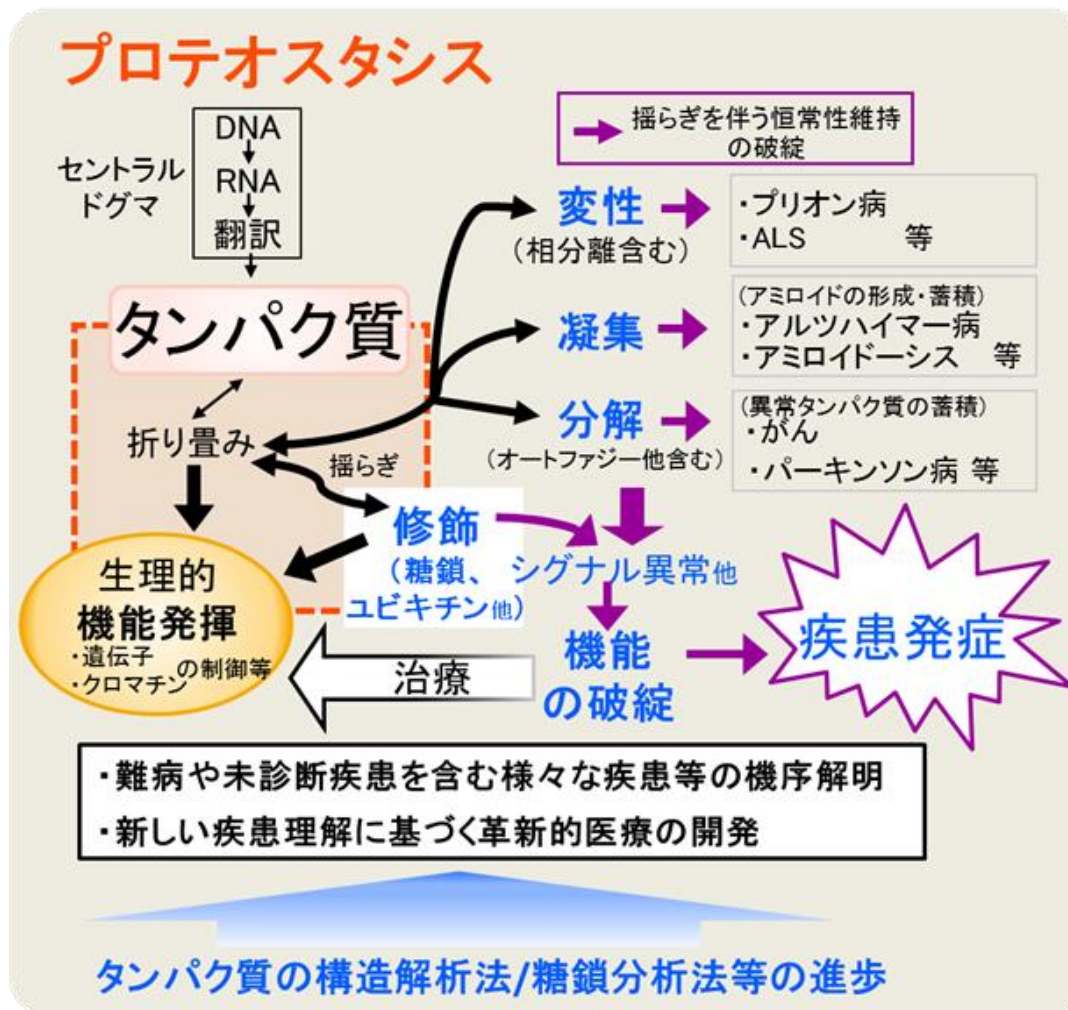
略歴

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、翻訳制御、翻訳後修飾（糖鎖付加、酸化、グリケーション等）、オルガネラへの局在化や分解までを含めた〈タンパク質の一生〉全般についての理解を深めていくことが必須。

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）

（核酸の研究に比べ、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

R2採択課題(AMED-CREST) 5名



研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関 (採択時)	役職 (採択時)
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

R3採択課題(AMED-CREST) 5名



研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関 (採択時)	役職 (採択時)
ケミカルプロテオスタシス：レドックス、pH、金属イオンが織りなすタンパク質品質管理機構の研究開発	稲葉 謙次	東北大学	教授
プロテオスタシスの異常を是正するネオユビキチンコードの解明	大竹 史明	星薬科大学	特任准教授
プロテオスタシスにおけるタンパク質構造形成機構の包括的解明	田口 英樹	東京工業大学	教授
アミロイドの生成・脱凝集過程に着目した神経変性疾患の病態解明と医療応用	田中 元雅	理化学研究所	チームリーダー
不可逆的タンパク質メチル化を介した進行性および加齢性心腎障害の分子基盤	深水 昭吉	筑波大学	教授

R2採択課題(PRIME) 9名



研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関 (採択時)	役職 (採択時)
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ー 新たな疾患治療戦略の創出を目指した分子基盤の構築ー	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	理化学研究所	研究員
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

R3採択課題(PRIME) 11名

研究開発課題名	研究開発代表者	所属機関 (採択時)	役職 (採択時)
TDP-43の病的相転移に起因する細胞毒性の理解と制御	浅川 和秀	東京医科大学	准教授
ユビキチン依存的なプロテアソーム相分離によるプロテオスタシス制御	遠藤 彬則	東京都医学総合研究所	主任研究員
細胞死を制御する新規複合型ユビキチン修飾と炎症性腸疾患への寄与	及川 大輔	大阪市立大学	准教授
加齢に伴うプロテオスタシス破綻のメカニズム解明に基づく老化制御法の開発	城村 由和	東京大学	助教
リソソーム維持機構の理解に基づく神経変性疾患の革新的治療法開発	白川 龍太郎	東北大学	助教
体液プロテオスタシスを制御する腎スリット膜の包括的解析	藤田 尚信	東京工業大学	准教授
アミロイド選択的ヒスチジン酸素化によるアミロイドスタシス制御	堀 由起子	東京大学	講師
Non-AUG翻訳開始によるプロテオスタシス制御機構と疾患発症機構の解明	松本 有樹修	九州大学	准教授
選択的オートファジーによるin vivoでのプロテオスタシス制御とその破綻による病態の理解	森下 英晃	順天堂大学	講師
オルガネロスタシスの破綻と血管障害	森戸 大介	昭和大学	講師
RNA相転移によるプリオン性タンパク質のプロテオスタシス破綻機構	矢吹 悌	熊本大学	助教

研究開発課題(R2)

AMED-
CREST

PRIME

(所属は採択時)



合成

Folding・翻訳後修飾・糖鎖

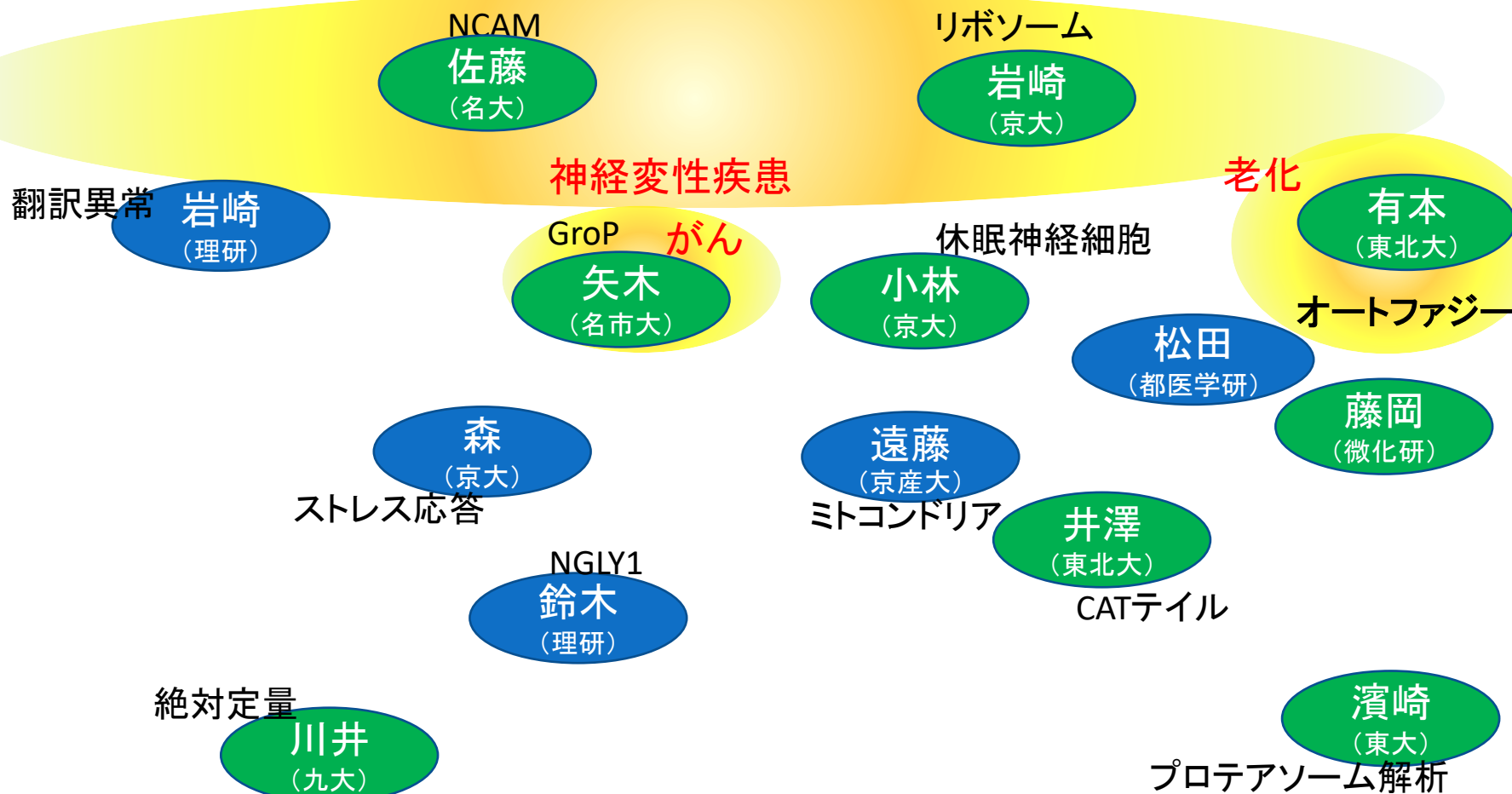
局在・オルガネラ

分解

応用・病態

基礎・メカニズム

方法論



研究開発課題(R3)

AMED-
CREST

PRIME

(所属は採択時)



合成

Folding・翻訳後修飾・糖鎖

局在・オルガネラ

分解

応用・病態

基礎・メカニズム

方法論

神経変性疾患

TDP-43

田中

(理研)

アミロイド

浅川

(東医大)

心腎疾患

矢吹

(熊本大)

G4RNA相転移

深水

(筑波大)

メチル基転移

オートファジー

白川

(東北大)

森戸

(昭和大)

血管障害

遠藤

(医総研)

相分離

破綻

城村

(東大)

老化

オートファジー

フォールディング

田口

(東大)

アミロイド

堀

(東大)

藤田

(東工大)

稲葉

(東北大)

膜輸送体

松本

(九大)

Non-AUG

細胞死

及川

(大市大)

森下

(順天堂大)

ネオユビキチンコード

大竹

(星薬大)

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**
- 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**
- 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**

【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2.5億円以下 (直接経費)	5.5年以内	3～5件程度
PRIME (ソロタイプ)	総額4,000万円以下 (直接経費)	3.5年以内	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

タンパク質

高次構造体

細胞

新しい・注目すべき未解明な現象

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

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4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4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。

修正)博士号取得後10年
未満の者

**公募要領をご参照
ください。**

**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。**