

革新的先端研究開発支援事業

「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」

研究開発領域

令和2年度採択ソロタイプ（PRIME）研究開発課題

事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業

「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」

研究開発領域

課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

## I. 概要

### 1 研究開発領域の概要

### 2 評価の概要

#### (1) 評価会の実施時期

#### (2) 評価委員一覧

#### (3) 評価項目

## II. 課題別評価結果

### 令和2年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・有本 博一（東北大学 大学院生命科学研究科）
- ・井澤 俊明（兵庫県立大学 大学院理学研究科）
- ・岩崎 未央（京都大学 iPS 細胞研究所）
- ・川井 隆之（九州大学 大学院理学研究院）
- ・小林 妙子（東京大学 医科学研究所）
- ・佐藤 ちひろ（名古屋大学 糖鎖生命コア研究所）
- ・濱崎 純（東京大学 大学院薬学系研究科）
- ・藤岡 優子（北海道大学 遺伝子病制御研究所）
- ・矢木 宏和（名古屋市立大学 医薬学総合研究院）

## I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

近年のゲノム解析技術の発展に伴い、様々な疾患と遺伝子変異との関連が明らかになる一方で、未だ発症に至る分子的背景が不明な疾患が数多く存在しています。多くのコホート研究の中で、疾患関連遺伝子を保有していたとしても必ずしも疾患を発症する訳ではないという事例も見つかってきており、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です。しかしながら、比較的単純な構造の故にとり取り扱いが容易である核酸の研究に比べ、複雑な配列と構造の多様性を持ち、さらに翻訳後修飾を受けながら周辺環境に応じて構造・機能を変化させるタンパク質についての研究は立ち遅れています。疾患との直接的な関係が指摘されているタンパク質についても、どのような構造変化が重要で、それが生体にどのように認識されるのか、さらに疾患発症にどのように関わっていくのか等の解析が十分になされている例は多くありません。また糖鎖付加をはじめとする種々の翻訳後修飾が、どのようにタンパク質の構造とその品質管理に影響を及ぼし、生理機能を制御しているかを明らかにすること、すなわちタンパク質恒常性とその翻訳後修飾に注目しつつ、疾患に至る分子メカニズムを明らかにすることによって、本研究領域の国際競争力を強化していく必要があります。

本研究開発領域は、タンパク質が翻訳され生成してから、最終的に分解を受けるまでの分子基盤の理解に基づいて、タンパク質が最終的に不可逆的方向へ向かう変性・凝集・分解反応や、タンパク質の機能に不可逆的な影響を及ぼす翻訳後修飾について、生化学的・構造生物学的なアプローチで得られたエビデンスを駆使して構造・機能相関を明らかにし、様々な疾患を生じる分子背景を解明し、将来的に医療シーズや健康維持に資するシーズを創出することを目指します。対象となる疾患は、神経変性疾患や精神疾患、難治性がん、慢性炎症疾患、アミロイドーシス、線維症、希少疾患、感染症、動脈硬化や糖尿病等生活習慣病等が考えられますが、これらに限定されるものではなく、老化や健康状態からの逸脱も対象となります。また、タンパク質や糖鎖研究分野のみならず、構造生物学、免疫、代謝、神経系等の基礎・臨床研究者や、分析化学、バイオインフォマティクス等の異分野から参画いただき、互いの分野の強みを生かして切磋琢磨することで、世界的に独自性の高い研究開発を推進します。

## 2. 評価の概要

### (1) 評価の実施期間

研究開発終了時に実施。

### (2) 評価委員一覧

足立 健	防衛医科大学校	教授
稲田 利文	東京大学	教授
岩井 一宏	京都大学	プロボスト 理事・副学長
加藤 晃一	自然科学研究機構	教授
◎木下 タロウ	大阪大学	特任教授
清水 律子	東北大学	教授
鈴木 蘭美	ARC Therapies 株式会社	代表取締役社長
藤本 豊士	順天堂大学	特任教授
三善 英知	大阪大学	教授
山田 尚文	元中外製薬株式会社	取締役 上席執行役員

※◎委員長

### (3) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

#### ア 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

#### イ 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られたか
- ・成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・必要な知的財産の確保がなされていたか

#### ウ 実施体制

- ・研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されていたか

- ・ユニットタイプについては、研究開発分担者を置いている場合は、十分な連携体制が構築されていたか
- ・国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされたか
- ・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか  
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

エ 今後の見通し

- ・今後研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

オ 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守していたか
- ・ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られていたか
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られていたか
- ・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの排出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか

カ 総合評価

ア～オを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

## II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

相分離を介するプロテオリシス制御化合物

2. 研究開発代表者名：

有本 博一 (東北大学 大学院生命科学研究科 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、研究開発代表者が創出した低分子化合物デグレーダーAUTACによる選択的オートファジーと液滴形成の関係について解析し、AUTAC存在下で、タンパク質Xと標的がp62-Ub液滴に取り込まれるプロセスの理解を深めた。また、A群連鎖球菌に対する抗菌オートファジーにおいても、液滴形成が選択的オートファジーを促進する新たなメカニズムの可能性を示唆する結果を得ている。さらに、AUTAC依存的なタンパク質X-p62相互作用や液滴形成を高感度で検出できる系を構築するなどAUTACによるオートファジー創薬のための基盤研究を進めている点は評価できる。

一方で、AUTACが誘導する選択的オートファジーの基本的分子機構の解明に決定的な進展があったとは言いがたい。ヒト由来細胞を使用した疾患に対する効果検証など、今後AUTACを臨床応用していくためには多くの課題を解決・克服する必要がある。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

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－

2. 研究開発代表者名：

井澤 俊明 (兵庫県立大学 大学院理学研究科 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発では、小胞体において異常タンパク質に付加されるCATテイルが糖鎖修飾を受けることでミスフォールドタンパク質の凝集を抑制していること、ミトコンドリアにおいてCATテイリングの制御にtRNAの核-サイトゾル間の輸送に関わる因子Los1が関与していることを見いだした。加えて、CATテイル依存的にミトコンドリアタンパク質の凝集を引き起こす新規因子Xを同定し、因子Xの酵素活性以外の機能が呼吸鎖複合体の形成に必要であることを示唆する興味深い結果も得ており、出芽酵母を用いたCATテイルの機能解析で一定の研究進捗が認められる。

一方で、ヒト細胞を用いた実験がなされておらず、得られた知見がヒトと酵母で共通したメカニズムなのか明らかにされていない。ヒト疾患との関連が不明であり、応用展開についての考慮が不足している。CATテイルのミトコンドリア複合体への関与は興味深く、今後のメカニズム解明が望まれるが、ある程度の段階で論文化する努力も必要である。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和2年度採択課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名：

岩崎 未央 (京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門 講師)

3. 総合評価コメント

ダイヤモンド・ブラックファン貧血 (DBA) は、リボソームタンパク質の変異によるリボソーム機能不全が原因とされる希少疾患である。本研究開発において、DBA患者由来のiPS細胞を樹立し、一部の患者では変異型リボソームタンパク質遺伝子が転写されていない事、特定のDBA原因遺伝子の変異がリボソーム構成タンパク質の量的変化と中胚葉の分化抑制を引き起こす事を見出した。これらの知見は、リボソーム構成タンパク質の量的制御が細胞分化に重要な役割を果たしていることを示唆するものであり、DBA発症メカニズムの理解に通じる成果を得ている点は評価できる。また、所属機関の研究環境と人的ネットワークを活用して研究展開が上手く図られている。樹立したiPS細胞の活用などを通じて創薬研究に発展していくことが期待される。

一方で、DBA患者iPS細胞は樹立されたものの、当初目的であった変異リボソームタンパク質の制御を解析するツールとしては使用できず、研究方針の修正が必要となった。特定のリボソームタンパク質の量的低下がどのように中胚葉分化に影響するのかについての解析は今後の課題である。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和2年度採択課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名：

川井 隆之 (九州大学 大学院理学研究院 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、高感度かつ定量性のあるN型糖鎖の分析法を確立し、微量な生体試料を用いたグライコーム解析を行う準備を整えた。また、確立したN型糖鎖解析法をさらに最適化し、O型糖鎖についても高感度で解析できる手法の基盤を構築した。少量の細胞組織を対象に定量的な糖鎖プロファイリングを高分解能で実現したことは、科学技術上大きなインパクトがある。加えて、確立した分析法の社会実装にむけて、大学発スタートアップの設立を検討している点や、企業との共同研究による試料前処理のキット化や解析装置の開発にむけた検討を開始している点も評価できる。

一方で、研究開発が糖鎖修飾解析法の確立に留まっており、実際にヒト臨床検体を用いたグライコーム解析は未着手である。当初の目標である疾患における糖鎖修飾の恒常性破綻の理解や、診断・創薬標的の探索という目標に向けての今後の展開が望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名：

小林 妙子 (東京大学 医科学研究所 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、休眠神経幹細胞で亢進しているリソソーム機能が、加齢に伴って低下し、アルツハイマー病モデルマウスではより早期から低下すること、リソソームの活性化/抑制によって、神経幹細胞の休眠/再活性化を誘導できること、さらには、神経幹細胞はエクソソームによる細胞外へのリボソーム成分分泌を伴う翻訳抑制を介して休眠状態を維持していることなどの新たな知見を得た。これらの知見が、将来的に神経幹細胞の休眠/再活性化のコントロールを可能とし、臨床応用につながることを期待される。

一方で、休眠神経幹細胞の活性化が認知機能の改善に寄与するのかについて、どのようにしてエビデンスを取得するかなど、解決すべき課題が存在する。臨床研究者との共同研究を行うことで、ヒト病態での理解が進むことが望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和2年度採択課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

精神疾患関連分子ポリシアル化 NCAM を利用した診断および治療に向けた基盤的研究

2. 研究開発代表者名：

佐藤 ちひろ (名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 統合生命医科学糖鎖研究センター センター長 / 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、神経細胞接着分子を特異的に修飾するポリシアル酸鎖に結合する低分子化合物を同定し、ポリシアル酸の定量系の構築に成功した。また、この系を用いて、血漿中ポリシアル酸量の変動と神経変性疾患やその他の複数の疾患との関連を解析中で、新たな診断法の開発につながる可能性が示唆された。加えて、ポリシアル酸定量系の構築の過程で、特定の低分子がポリシアル酸鎖の構造変化を誘導すること、既知の2つのポリシアル酸合成酵素が異なる経路でポリシアル酸の生合成を行っていることなどの新たな知見を得た。ポリシアル酸の量的変動と神経疾患との関連、ポリシアル酸結合分子や発現制御に関して、効果的に国内外の臨床、基礎研究者と共同研究を展開している点も評価できる。

一方で、世界的インパクトを考えると、基礎的な側面、臨床的な側面での強化が必要である。ポリシアル酸の定量系が診断法として臨床応用されるためには、ポリシアル酸量の変動と病態との関連をより詳細に明らかにする必要がある。精神神経疾患とポリシアル酸が相関するメカニズムについての検討も必要である。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名：

濱崎 純 (東京大学 大学院薬学系研究科 (薬学部) 講師)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、プロテアソームを定量的に評価・可視化する解析法とプロテアソーム機能摂動によるプロテオスタシスダイナミクス制御法を確立した。また、プロテアソーム機能亢進マウスの作出に成功し、ハエや線虫で観察されていた単一遺伝子の過剰発現によるプロテアソーム機能亢進が哺乳類でも起こりうることを実証した。さらに、内在性プロテアソームのイメージングにより、プロテアソームが老化細胞では液滴形成による核内fociを形成することを発見した。プロテアソームの特定のサブユニット特異的な転写制御因子とプロテアソーム阻害応答に関与する因子の2つの経路を解明しており、インパクトの高い研究成果への発展が、今後、期待される。領域内外の研究者との当初計画を超えたネットワーク形成がなされている点も評価できる。

一方で、プロテオスタシスを定量的に評価・可視化する、という当初の計画は途中で断念することとなり、プロテアソームにフォーカスした研究にとどまった。臨床研究者や産業界との連携を構築したうえで、新たに発見したプロテアソーム制御因子の解析を進め、創薬標的としての可能性を見極めてほしい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

相分離によるオートファジーの駆動原理

2. 研究開発代表者名：

藤岡 優子 (北海道大学 遺伝子病制御研究所 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、酵母のin vitro再構成系を用いて、オートファジーの始動点である前オートファゴソーム構造体 (PAS) 液滴にオートファジー関連タンパク質を添加することで成熟型PASへ移行するという、オートファゴソーム形成の分子機構を明らかにするとともに、オートファゴソーム形成における液-液相分離の生理的意義、すなわち相分離液滴が膜融合を引き起こす場として機能していることを明らかにした。さらに哺乳類においても、オートファゴソーム新生に液-液相分離が重要であることを明らかにするなど、全般にわたって極めて順調に研究が進展した。これらの結果は未知の新生隔離膜の形成過程を理解する上で非常に重要な成果であり、国際的にも高く評価される。

一方で、相分離によるオートファジー初期過程の駆動機構に関する理解は深まったが、当初目的の一つであったオートファジーを制御する化合物の創出に関しては未着手であり、具体的なアプローチも描けていない。今後の産業界との連携が望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)  
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名：

矢木 宏和 (名古屋市立大学 医薬学総合研究院 (薬学) 准教授)

3. 総合評価コメント

ジストログリカン (DG) は、細胞膜表面に発現する糖タンパク質で、糖鎖であるマトリグリカンを介して細胞外マトリックスと相互作用している。本研究開発では、DG糖鎖のグリセロールリン酸 (GroP) 修飾が様々ながん組織において見出され、大腸がんにおいては、悪性度が高まるにつれてGroP 修飾が亢進し、がん細胞の遊走能が高まることを明らかにした。がんにおいては、Cytidine diphosphate-glycerol (CDP-Gro)合成酵素として機能するPcyt2が高発現することで、CDP-Gro合成量が上昇し、それによってGroP修飾が亢進し、マトリグリカンの伸長が止められることで、がん細胞が細胞外マトリックスとの束縛を離れて遊走能を獲得している可能性を示唆する結果を得ている。

一方で、がん細胞特異的に発現しているPcyt2aの特定の部位のリン酸化を維持・促進させることが、CDP-Groの合成を特異的に抑制するという発想に至っているものの、動物実験でのコンセプト検証は未実施である。現象の記述や事象間の相関を示すだけでなく、因果関係を明確に示すアプローチが今後望まれる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。