

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

「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3年度採択研究開発課題 中間評価結果

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・役職は課題評価時

I. 概要

1 研究開発領域の概要

2 評価の概要

(1) 評価の実施期間

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 課題別評価結果

令和3年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・稲葉 謙次（九州大学 生体防御医学研究所）
- ・大竹 史明（星薬科大学 先端生命科学研究所）
- ・田口 英樹（東京科学大学 総合研究院細胞制御工学研究センター）
- ・田中 元雅（理化学研究所 脳神経科学研究センター）
- ・深水 昭吉（筑波大学 生存ダイナミクス研究センター）

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

研究開発予定期間が4年を超える課題について、研究開始後3年程度を目安として実施（4年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施）。

(2) 評価委員一覧

足立 健	防衛医科大学校	医学教育部医学科 教授
稲田 利文	東京大学	医科学研究所 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	生命創成探究センター 教授
◎木下 タロウ	大阪大学	感染症総合教育研究拠点 特任教授
清水 律子	東北大学	大学院医学系研究科 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	大学院医学研究科 特任教授
三善 英知	大阪大学	大学院医学系研究科 教授
山田 尚文	(元) 中外製薬株式会社	(元) 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 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

イ 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・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ているか
- ・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るか

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るか

- ・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るか
 - ・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ているか
 - ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
- (研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

エ 今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

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るか (※)
- ・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るか
- ・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）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か (※)

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。

(注) (※) を付した項目については、委員会としての評価結果の決定に参加する委員の半数以上が「不適切」(1点：不十分である)と判断した場合に、中止とする取扱いとする。

II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和3年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

稲葉 謙次 (九州大学 生体防御医学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

水上 進 (東北大学 多元物質科学研究所 教授)

松本 雅記 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、開発した亜鉛センサープローブZnDA-1H/2H/3Hを用いてヒト細胞の各オルガネラにおける遊離亜鉛濃度を決定した。特に小胞体及びゴルジ体に存在する亜鉛輸送体のノックダウンまたは阻害剤添加による亜鉛濃度変動を系統的に調べることにより、タンパク質分泌経路における亜鉛恒常性維持のメカニズムを解明するとともに、プロテオーム解析により、亜鉛濃度変動が与える分泌タンパク質の量的変動を網羅的に解析した。小胞体とゴルジ体間を行き来する分子シャペロンERp44に亜鉛を供給する亜鉛輸送体がZnT7であることも同定し、クライオ電顕を用いてZnT7による亜鉛輸送のメカニズムを明らかにするなど、亜鉛恒常性維持と細胞恒常性維持機構の本質的理解に迫る重要な基礎的知見を得たことは評価できる。

さらに、小胞体からゴルジ体への血液凝固因子輸送に関わるカーゴ受容体ERGIC-53とその補助因子MCFD2の遺伝子変異は、血液凝固異常などの血液性疾患の要因となるが、ERGIC-53-MCFD2複合体の機能が亜鉛イオンによる制御を受けていることを示唆した。本研究成果は、血液凝固因子の輸送阻害を機序とする抗血液凝固薬の開発の基盤となりうることが期待される。

以上より、当初計画に照らして極め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ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

大竹 史明 (星薬科大学 先端生命科学研究所 准教授)

(2) 研究開発分担者

佐伯 泰 (東京大学 医科学研究所 教授)

石川 稔 (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、ネオユビキチンコードの新たな形成酵素の発見や調節機構の解析を行い、K11/K48/K63鎖の形成因子(cIAP1-UBE2N)と分岐鎖形成機構、分岐鎖形成を調節する細胞内経路、分岐鎖に特異的な脱ユビキチン化酵素、プロテオソーム経路のシャトル分子群の基質特異性を明らかにした。また、PROTAC(標的タンパク質分解誘導剤)によって誘導される転写促進因子BRD4の分解に関わる細胞内経路を探索し、ポリ(ADP-リボース)分解酵素PARGの阻害剤存在下におけるBRD4の分解促進を見出した。PARG阻害はBRD4のクロマチン結合を減弱させることで、BRD4とユビキチンリガーゼとの複合体形成を促進し、分岐鎖形成を促進した。さらに、HSP90、PERK、CBPなどに対する阻害剤がBRD4の標的分解を促進することも見出した。

本研究は既存の阻害剤との併用によってPROTACの効果を向上できることを示すものであり、PROTAC開発の新たな方向性を示す重要な知見となりうる。バイオロジーとケミストリーがうまく融合した研究体制が構築されており、新たに同定した化合物をPROTAC促進剤として特許出願している。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和3年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

田口 英樹 (東京科学大学 総合研究院細胞制御工学研究センター 教授)

(2) 研究開発分担者

今高 寛晃 (兵庫県立大学 大学院工学研究科 教授)

潮田 亮 (京都産業大学 大学院生命科学研究科 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、*in vitro*でタンパク質合成を再構成するヒトPUREシステムを確立し、翻訳時のタンパク質フォールディングの再現が可能となり、可溶性評価の実施および翻訳動態の変化や同義置換変異によるフォールディングへの影響を解析できるようになった。また、生細胞内フォールディングをリアルタイムで観察可能な可視化技術を確立し、小胞体内での酸化的フォールディングと還元反応への理解を深める等、タンパク質品質管理のメカニズム解明を進めた。さらに、オルガネラ横断的なフォールディング過程を追跡できるシステムの開発も進行中であり、次世代レドックスセンサーを用いた研究では世界をリードしていると評価される。

これらの成果はタンパク質品質管理機構の詳細な解明に寄与しており、今後は新規グルタチオン輸送体についての解析が期待される。加えて、小胞体プロテオスタシスの破綻から生じる疾患（神経変性疾患や細胞老化等）に対する治療法開発、およびバイオ医薬品の製造プロセス最適化への貢献が期待される。実際の医療応用を進めるために*in vivo*での検討データが今後必要である。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和3年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

田中 元雅 (理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー)

(2) 研究開発分担者

加藤 昌人 (量子科学技術研究開発機構 量子生命科学研究所 チームリーダー)

佐原 成彦 (量子科学技術研究開発機構 量子医科学研究所 グループリーダー)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、アミロイド脱凝集条件の最適化を進め、酵母プリオンSup35NMを用いてアミロイドの脱凝集過程を一分子レベルで調べるための全反射照明蛍光顕微鏡を用いた解析法を確立し、アミロイドの構造によって分解と溶解という2種類の脱凝集過程があること、及び3つのシャペロンが協奏的にアミロイドを脱凝集する詳細な過程を明らかにした。また、全長のタウを用い、アルツハイマー病(AD)患者で蓄積するタウアミロイドと同じ構造を有するAD-foldタウ線維を高い再現性をもって試験管内で作製することに成功した。さらに、そのタウ線維がADモデルの細胞内やヒト化ADモデルマウス内で顕著な凝集形成、脳内伝播を惹起することを見出した。

モノクローナル抗体や化合物のスクリーニングの実施により医薬品の候補を同定するためには、創業のノウハウが必要となることから、実用化に向けての製薬企業との連携が推奨される。本成果により、ADの病態解明においてタウ繊維の構造変化を経時的に解析可能になる点は大きなアドバンテージである。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和3年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

深水 昭吉 (筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授)

(2) 研究開発分担者

金 俊達 (富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 准教授)

深井(藤間) 祥子 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 准教授)

3. 総合評価コメント

タンパク質アルギニン (Arg) メチル基転移酵素・PRMT1は細胞内のArgメチル化を担うが、メチル化タンパク質の分解によって生じるメチルArgは、一酸化窒素合成酵素の内因性阻害剤として心血管系に作用し、血圧調節に影響する。本研究開発において、PRMT1遺伝子の心筋細胞特異的なノックアウトマウスの心臓におけるPRMT1のin vivo基質を同定するため、生化学的手法によるタンパク質の分画と分析化学的手法 (LC-MS/MS・MALDI-TOF/MS) を組み合わせ、心臓におけるPRMT1の基質候補として34個のタンパク質を同定した。さらに、確立したLC-MSによるメチルArg測定方法を応用することで、ヒト血中において特定のタンパク質が有用な炎症バイオマーカーとなる可能性を示唆した。

一方で、研究の方向性が広く設定されているため、研究対象を腎障害、心機能障害に絞り、標的同定と機能解析を進めることが必要である。現時点で論文発表には至っていないが、作出したヒト化PRMT1発現マウスの表現系は興味深く、今後の研究進捗によりArgメチル化の意義を明らかにできる可能性がある。

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。