

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

領域中間評価結果

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

領域中間評価委員会

※本報告書内の所属・役職は評価時

I. 概要

1 研究開発領域の概要

2 評価の概要

(1) 評価の実施時期

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 評価結果

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する。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ても必ずしも疾患を発症しない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ある。しかしながら、比較的単純な構造をとり、取り扱いが容易である核酸の研究に対し、構造に多様性があり、翻訳後修飾を受け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後れている。

本研究開発目標では、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過程におけるタンパク質の恒常性（プロテオスタシス）、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を用いて構造・機能相関を明らかにし、様々な疾患に至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の研究者が集積し、互いの分野の強みを生かすことで、革新的で独自性の高い研究開発を推進する。

2. 評価の概要

（１）評価の実施時期

研究開発予定期間が 5 年以上を有する課題について、研究開始後 3 年程度を目安として実施。

（２）評価委員一覧

小田 吉哉	東京大学	大学院医学系研究科 特任教授
近藤 充弘	日本製薬工業協会	医薬品評価委員会 運営幹事
◎高橋 良輔	京都大学	学術研究展開センター 特定教授
山下 敦子	大阪大学	蛋白質研究所 教授
※◎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 研究開発領域マネジメントの状況

- ・研究開発課題の選考方針は適切であったか
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
- ・研究開発領域のマネジメントは適切であるか
(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)

イ 研究開発目標の達成に資する成果

- ・科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか(論文、学会・会議における発表状況等)
- ・医療の革新に寄与する卓越した成果(技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果)が期待できるか
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)

ウ 総合評価

ア～イを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

II. 評価結果

PS（研究開発総括）：永田 和宏（JT 生命誌研究館 館長）

PO（研究開発副総括）：遠藤 玉夫（東京都健康長寿医療センター研究所 シニアフェロー、令和2年2月～令和6年10月）

PO（研究開発副総括）：加藤 晃一（自然科学研究機構生命創成研究センター 教授、令和6年12月～）

総合評価コメント

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する。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ても必ずしも疾患を発症しない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ある。しかしながら、比較的単純な構造をとり、取り扱いが容易である核酸の研究に対し、構造に多様性があり、翻訳後修飾を受け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後れている。

このような背景のもと、AMED-CREST/PRIME「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過程におけるタンパク質の恒常性（プロテオスタシス）、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を用いて構造・機能相関を明らかにし、様々な疾患に至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て、令和2年に設定された。具体的には、「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」、「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」、「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」の3点を達成目標に掲げている。

研究開発課題の公募選考では、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・臨床研究者に枠組みを広げる選考方針により、多様性に富むトップレベルの研究者による卓越した研究開発課題を採択できたといえる。研究分野は「翻訳」「フォールディング・翻訳後修飾」「細胞内局在・オルガネラ」「分解」およびそれらに基づく「病因の解明」等にわたり、領域内での相乗効果が期待できるポートフォリオになっている。

研究開発領域の運営においては、領域会議やPRIME会議、サイトビジット等の実施を通じて、研究進捗状況の把握と評価、指導が適切に行われている。特に、合宿形式開催のPRIME会議では、研究開発の進捗報告だけでなく、キャリアアップや研究室運営に向けての企画が実施されている。多様な研究者に交流の機会を提供し、多くの共同研究に繋がっていることは高く評価できる。また、PRIMEの研究開発代表者をはじめ多くの研究者が教授、准教授に昇進しており、人材育成に寄与している点も特筆すべきである。

これまでに、Nature、Cell およびそれらの姉妹誌に優れた論文が発表されている。特に、「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」「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」については、高い水準の成果が得られている。また、課題間連携の成果が徐々に現れてきており、今後の更なる発展が期待できる。

一方、「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」については、今後の展開が期待できる結果が得られているものの、現段階では明確な成果としては結実していない。高い水準の基礎研究成果を疾患の診断や治療に生かすようなトランスレーショナルな方向性への展開にインパクトを与える取り組みが期待される。

以上より、当初計画に照らして大変優れた成果が得られているといえる。

1. 研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針は適切であったか

研究開発課題の公募選考では、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・臨床研究者に枠組みを広げる選考方針により、適切な選考が行われたと判断できる。AMED-CREST では、本領域の中核となるタンパク質のフォールディング・品質管理、変性、翻訳後修飾などの研究分野において、世界レベルの研究開発課題を採択し、さらなる研究加速と実用化に向けての基盤形成をサポートしている。PRIME では、多岐・多様にわたる研究開発課題を採択することで領域の裾野を拡げること成功している。全体として領域内での相乗効果が期待できるポートフォリオになっている。一方、トランスレーショナルな方向性の強い研究課題の採択件数は相対的に少なく、今後、疾患の診断や治療に資するシーズの創出に向けて基礎研究成果を生かすような取り組みが期待される。

(2) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか（研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等）

PRIME においては、研究開発代表者が出席する会議を年に一回合宿形式にて開催し、PSPO 等による専門的なアドバイスに加え、キャリアアップや研究室運営に向けての企画が実施されている。進捗状況の把握についても、計画書・報告書の査読や領域会議に加えサイトビジットを行い、きめ細かいフォローを行っている点も評価できる。独立した研究者だけでなく、中堅・若手研究者にもシンポジウム等での発表の機会を与え、次世代研究者の育成に貢献している。総括裁量経費による研究費の追加配分については、研究成果をさらに発展させる観点で適切かつ効果的に行われている。研究開発代表者をはじめ多くの研究者が教授、准教授に昇進しており、人材育成に寄与している点も特筆すべきである。基礎研究の

部分で分野を大きく進歩させるとともに、疾患メカニズムの理解にも示唆を与える基礎的知見を得るなど、達成目標に沿って優れたマネジメントが行われているといえる。

2. 研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

Nature、Cell およびそれらの姉妹誌を含め国際誌への論文発表数 289 件、国際会議への招待講演 184 件など国際的に高い評価が得られている。特に、達成目標 (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」については、Non-AUG 開始コドンからの翻訳機構の解明、シャペロンによるアミロイドの脱凝集過程の解明、グアニン四重鎖集積を足場とした α シヌクレイン凝集機構の解明といった世界的にきわめて高い水準の成果が得られている。加えて領域内外との共同研究・連携が多数行われ（すでに数件が論文として結実している）、今後の更なる発展が期待できる。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか

現段階で、国内特許出願 31 件、国際特許出願 23 件、企業との共同研究・連携 36 件（うち 2 件は海外企業）と目に見える形で成果が得られている。特に「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」については、希少疾患 NGLY1 欠損症の発症機序の解明、老化細胞の免疫監視メカニズム解明と制御手法の開発等の今後の医療応用のシーズとなるポテンシャルを持つ卓越した成果が得られている。一方で、「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」については、今後の展開が期待できる幾つかの成果が得られているものの、現段階ではまだ目に見える明確な形で成果とはいえない。基礎研究成果を疾患の診断や治療に生かすようなトランスレーショナルな方向性への展開につながる取り組みが期待される。

以上