

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ

「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 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 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

(1) 研究開発タイプ

(2) 研究開発領域

### 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. 課題別評価結果

### 研究開発代表者名（研究開発機関）

- ・浅川 和秀 （国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系）
- ・遠藤 彬則 （東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野）
- ・及川 大輔 （大阪公立大学 大学院医学研究科）
- ・城村 由和 （金沢大学 がん進展制御研究所）
- ・白川 龍太郎（東北大学 加齢医学研究所）
- ・藤田 尚信 （東京科学大学 総合研究院）
- ・堀 由起子 （東京大学 大学院薬学系研究科）
- ・松本 有樹修（名古屋大学 大学院理学研究科）
- ・森下 英晃 （九州大学 大学院医学研究院）
- ・森戸 大介 （昭和大学 医学部）
- ・矢吹 悌 （熊本大学 発生医学研究所）

## I. 概要

## 1. 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

### (1) 研究開発タイプ

#### ソロタイプ (PRIME)

画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人で研究開発を推進する。

### (2) 研究開発領域

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 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 理事／副学長)                 |
| ◎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      |                               |
| (五十音順、敬称略) |                               |

### (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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

TDP-43 の病的相転移に起因する細胞毒性の理解と制御

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

浅川 和秀           （国立遺伝学研究所 遺伝形質研究系 准教授）

3. 評価結果

神経変性疾患ALSの発症に深く関わるRNA/DNA結合タンパク質TDP-43は、変性した運動ニューロン内で異常な凝集体を形成し、細胞に毒性をもたらす。本研究開発ではゼブラフィッシュを用い、独自に開発した光遺伝学的手法によりTDP-43凝集を人為的に制御し、TDP-43が複数の経路を通じて質的に異なる凝集体を形成すること、凝集性の高いTDP-43よりも凝集性の低いTDP-43の方が強い細胞毒性を示すことを見出した。TDP-43凝集体の生物学的意味に対して、これまでの仮説を再考させる結果を得たことは評価できる。加えて、大きい運動ニューロンに特有の細胞内代謝の特徴をライブイメージングによって可視化し、大きい運動ニューロンではATPレベルが相対的に低いという性質が、TDP-43の凝集しやすさを上昇させ、ALSに対する脆弱性を高めている可能性を示したことも興味深い。

一方で、TDP-43の凝集が運動ニューロンの変性を惹起するという所見は示されておらず、ALSで形成される病的凝集との比較検討もなされていない。運動ニューロンにおけるATP減少の改善で、ALSの病態の改善が可能なのかなどについても哺乳動物モデルを用いての検証が望まれる。

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。



**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

遠藤 彬則 （東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野 主席研究員）

3. 評価結果

ユビキチン・プロテアソーム系は、ストレス下においてプロテアソームが液-液相分離し、異常なタンパク質や細胞にとって不必要なタンパク質を選択的に分解除去する。本研究開発では、高浸透圧、細胞内ATPレベル低下、アミノ酸飢餓等のストレスにより誘導されるプロテアソーム液滴について解析を進め、ATP枯渇で生じるユビキチン・プロテアソーム液滴が液-固相転移を起こした不溶性のゲル様構造であり細胞毒性を有すること、ATPレベルの変動とリンクしたユビキチン・プロテアソーム液滴制御機構の破綻が神経変性疾患の発症プロセスに関与することを示唆した。また、新たなオルガネラストレスとしてエンドソームストレスを発見し、その応答機構による生体機能制御が疾患発症に関わる可能性、更には、種々のオルガネラストレスにおける普遍的な応答機構としてユビキチンシグナル経路が活性化し、生体機能を制御する可能性を提唱した。

異なる要因で形成されるプロテアソーム液滴の横断的解析を行い、分解以外の役割を持つ液滴があることを発見した点は高く評価できる。これらの研究成果が、神経変性疾患、慢性炎症、老化に対するユビキチン創薬の新たな研究基盤創出に繋がることが期待される。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

及川 大輔 （大阪公立大学 大学院医学研究科 准教授）

3. 評価結果

当初プロテアソーム分解へ導く翻訳後修飾として同定されたタンパク質のユビキチン修飾は、現在では、エンドサイトーシス、シグナル伝達、選択的オートファジー、DNA修復など多彩な細胞機能制御に関与することが明らかになっている。研究開発代表者は、LUBACユビキチンリガーゼによる炎症惹起に拮抗的に作用する脱ユビキチン化酵素としてOTUD1を見出し、マウス敗血症モデルやマウスIBDモデルに対するOTUD1の保護的な作用に加え、各種炎症性疾患患者におけるOTUD1の発現量低下を見出した。OTUD1とIBD病態の関連についての多様な解析に加えて、薬物性肝障害や代謝機能障害関連脂肪性肝疾患に関わる因子を同定している点は評価できる。

一方で、大部分がシグナル伝達研究であり、プロテオスタシスの観点からは物足りないと言える。また、解析対象が臓器、疾患、標的分子ともに多岐にわたりフォーカスがどこにあるかが明確でない。本研究成果を質の高い原著論文として発表することを期待する。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

城村 由和 （金沢大学 がん進展制御研究所 教授）

3. 評価結果

本研究開発において、老化細胞可視化マウスを用いた解析により、老化細胞が免疫チェックポイントタンパク質であるPD-L1を不均一に発現していること、PD-L1陽性老化細胞が加齢に伴い生体内に蓄積するとともに過剰なタンパク質凝集体の形成や強い炎症惹起機能を有することを解明した。また、老化細胞可視化マウスから採取した膀胱組織のシングルセルRNA-seq解析により、マウス膀胱においては老化線維芽細胞が老化細胞の主集団であり、またその老化線維芽細胞において、プロテオスタシスに関わる遺伝子の発現低下とともにケモカインの一つであるCxcl12遺伝子の発現が上昇していることを見出した。加えて、免疫チェックポイント阻害剤として臨床応用されている抗PD-1抗体をマウスに投与すると老化細胞数が大きく減少し老化に関連するさまざまな表現型が改善されることや、遺伝子改変マウスにおける老化細胞除去によりマウス膀胱癌の進行が抑制されることを明らかにしており、十分な研究成果が出ていると言える。

一方で、「加齢に伴うプロテオスタシス破綻のメカニズム解明」という当初構想とはやや異なる展開となったことは残念である。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

白川 龍太郎 （東北大学 加齢医学研究所 講師）

3. 評価結果

多くのタンパク質はプレニル基（ファルネシル基あるいはゲラニルゲラニル基）による翻訳後修飾を受ける。ゴルジ体における膜融合やオートファゴソーム・リソソーム膜融合を担うことが知られているYkt6は、パーキンソン病の原因となる $\alpha$ シヌクレインの標的であることが知られ、神経変性疾患との関わりにおいて注目されるスネアタンパク質である。本研究開発において、新規に同定したゲラニルゲラニル転移酵素GGT3とその唯一の基質であるYkt6の機能を解析した。出芽酵母の内因性Ykt6はファルネシルとゲラニルゲラニルの両者により修飾（ダブルプレニル化）されているが、GGT3ホモログであるEcm9の欠損株では、Ykt6はダブルプレニル化されず、また、膜に局在することができずゴルジ体糖転移機能の異常を生じて細胞壁の脆弱化を呈することから、Ykt6のダブルプレニル化がゴルジ体機能に重要であることを見出した。GGT3欠失細胞では、オートリソソームの成熟化が起こらず、パーキンソン病に見られるリソソーム異常との類似がみられる等の知見も得ており、一定の成果があったと認められる。

一方で、Ykt6をゴルジ体膜にリクルートする分子メカニズム及びオートリソソームの成熟化における役割に関しては解明されていない。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

藤田 尚信           （東京科学大学 総合研究院 准教授）

3. 評価結果

糸球体上皮細胞の仮足間に形成される腎スリット膜は培養細胞系では再現できないため、スルーブットの高い遺伝学的な解析はこれまで困難であった。本研究開発において、腎を欠如しても生存可能というショウジョウバエの特性を生かし、腎臓が4000種の体液蛋白質の分解に関わっていることを明らかにするとともに、スリット膜の形成に関わるユビキチンE3酵素GodzillaおよびTsp86D(ヒトオルソログはTSPAN33)を同定した。加えて、慢性腎臓病(CKD)患者に見られるTSPAN33の一塩基多型(SNP)を同定し、SNPによりTSPAN33の発現が有意に低下していること、さらに、TSPAN33がポドサイトに特異的に発現していることから、Tsp86D/TSPAN33の機能は哺乳類でも保存されていることを示唆する結果も得ている。ヒトのスリット膜の形成機構の理解にも繋がる研究成果が得られている点は評価できる。TSPAN33 floxマウスの作成も進めており、今後の発展が期待できる。

一方で、CKDはステージや病因によって多様な病態を示すため、TSPAN33とCKD病態の関連については、より多くの検体を用いた詳細な検討が望まれる。

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。

**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

堀 由起子 （東京大学 大学院薬学系研究科 准教授）

3. 評価結果

タンパク質が異常に凝集してアミロイドを形成し細胞内外に蓄積することが、アルツハイマー病などの神経変性疾患共通の発症原因と考えられている。代表者らは、アミロイド選択的光酸素化法を確立し、神経変性疾患に対する根本治療法としての可能性を検討している。本研究開発において、アミロイド選択的光酸素化法の背景にあるメカニズム解明を目指し、アミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )、タウ、 $\alpha$ シヌクレインといった神経変性疾患関連アミロイドをモデルタンパク質として解析を行った。その結果、光酸素化による $\alpha$ シヌクレイン凝集抑制効果の発揮にはヒスチジン(His)残基の酸素化が重要であること、酸素化 $A\beta$ に対する新規分解酵素として同定したカルボキシペプチダーゼが酸素修飾されたHis残基を認識して酸素化 $A\beta$ を分解する可能性を見出した。加えて、細胞内外いずれのアミロイド凝集体についても、His残基を酸素化することにより凝集体を除去しうる光触媒を見出し、さらに、プロドラッグ化によって脳移行性向上・細胞毒性低減を図ることで、臨床応用の可能性を見出すなど十分な成果が得られていると言える。責任著者として専門学術雑誌への今後の論文発表が望まれる。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

松本 有樹修 （名古屋大学 大学院理学研究科 教授）

3. 評価結果

代表者らは開始コドンを精密に同定できる新技術TISCA(Translation Initiation Site detection by translation Complex Analysis)を開発し、多数の信頼性の高いNon-AUG開始点を同定している。本研究開発において、Non-AUG翻訳開始によるN末端の伸長によってタンパク質の局在が変化すること、がん・老化・免疫応答などの状態により、Non-AUG翻訳のバランスが大きく変動することなどの知見を得て、翻訳開始点の違いがタンパク質機能に直結することを示した。Non-AUG翻訳により、1つのmRNAから複数のタンパク質が翻訳されることを明らかにし、翻訳レベルにおける新たな制御メカニズムの存在を示したことは、遺伝子発現制御の概念を拡張する独創性のある研究成果であると言える。加えて、走査リボソームや翻訳リボソームのアクセサリーサブユニットを網羅的に同定するSel-TCP-MS法を開発し、老化に伴い変化するアクセサリーサブユニットを複数同定している点も評価できる。

一方で、疾患と関連するNon-AUG開始コドンの網羅的同定の医学的応用に向けての道筋がついておらず、今後の進展が必要である。得られた成果の論文発表、学会発表も望まれる。

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。

**革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)**  
**令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

森下 英晃 （九州大学 大学院医学研究院 教授）

3. 評価結果

選択的オートファジーは、異常タンパク質や損傷オルガネラを認識して分解することでプロテオスタシス維持を担う細胞内分解機構である。本研究開発において、選択的オートファジーによるユビキチン化タンパク質の分解を担うp62 bodyに注目し、蛍光標識したp62 bodyをセルソーターで精製する革新的手法を世界に先駆けて開発し、p62 bodyの構成因子を同定・解析した。その結果、非膜オルガネラであるヴォルトがp62 bodyへ集積し、分解される新経路「ヴォルトファジー」を発見するとともに、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)由来肝細胞がん患者検体ではヴォルトファジーが阻害されていること、ヴォルトは肝細胞がん等で出現するマロリー・デנק体の構成因子であることを見出した。さらに、ヴォルトファジーの破綻が肝細胞がんの原因である可能性、及び、ヴォルトファジー経路の賦活化がNASH関連肝がんの抑制に有効である可能性を示唆した。加えて、選択的オートファジーによるp62 body分解を担う新規必須因子を同定し、その作動原理とノックアウトマウスの解析も進めており、非常に重要な基礎的成果が得られていると言える。これらの成果の医療応用に向けての今後の進展が期待される。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

オルガネロスタシスの破綻と血管障害

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

森戸 大介           （昭和大学 医学部 講師）

3. 評価結果

本研究開発において、もやもや病の原因遺伝子ミステリンによるオルガネラ制御機構ともやもや病におけるその破綻の実態・メカニズムに着目して研究を行った。野生型ミステリンは脂肪滴に局在して脂肪代謝に寄与するのに対して、もやもや病患者に見られる変異型ミステリンはミトコンドリアに局在して、ミトコンドリアのユビキチン化とオートファジーさらにはNFκB依存的な炎症応答を引き起こすことを明らかにした。さらに、ミステリンの変異部位の違いによるもやもや病の重症度の違いは、ミステリンのミトコンドリアへの局在の程度により説明できること、変異型ミステリンによるミトコンドリアのオートファジーは通常のパINK1-Parkin経路とは異なること、変異型ミステリンで見られたミトコンドリアオートファジーと炎症応答は、野生型のミステリンが細胞内に侵入した病原体に結合して抗菌応答を惹起する働き(ゼノファジー)のアナロジーと考えられることなど、十分な知見を得ている。国内外の研究ネットワークを活用した共同研究を複数展開している点も評価できる。

一方で、もやもや病がなぜ限られた血管に障害を引き起こすのかという点については依然として不明のままである。また、本研究期間中に論文発表がないことは残念である。

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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

矢吹 悌 （熊本大学 発生医学研究所 准教授）

3. 評価結果

代表者らは、RNA グアニン四重鎖(G4RNA)が、神経変性疾患の病態原因タンパク質( $\alpha$ シヌクレイン( $\alpha$  Syn)、Tau等)のプリオン様ドメインに結合することで、凝集体形成を促進することを見出している。本研究開発において、神経細胞では $\alpha$  Synは液-液相分離を介して液滴を形成した後に凝集体が形成されること、 $\text{Ca}^{2+}$ 依存的にG4RNAが自己会合し、 $\alpha$  Synと共凝集することで $\alpha$  Synのゾル-ゲル相転移が引き起こされること、G4RNA自己会合が $\alpha$  Syn凝集体形成のトリガーになることを細胞レベルおよびマウス in vivo実験で見出し、パーキンソン病患者の死後脳でも $\alpha$  SynとG4RNAの共凝集を確認した。さらに、G4構造を不安定化する薬剤である5-ALAが、 $\alpha$  Synのゾル-ゲル相転移を阻害し、シヌクレイノパチーモデルマウスの運動機能低下を予防するとの知見を得た。Tauについても、G4RNAと $\text{Ca}^{2+}$ が相乗的にTauのゾル-ゲル相転移を誘導し、神経変性を引き起こすことを確認した。加えて、シヌクレイノパチーモデル神経細胞上清のエクソソーム中にG4RNAが包埋されていること、パーキンソン病患者血漿由来エクソソーム中のG4RNA量が有意に上昇しているとの知見も得ている。

G4RNAが $\alpha$  SynおよびTauのゾル-ゲル相転移を誘導し、神経変性を引き起こすことを証明したことに加え、G4RNAを標的としたリキッドバイオブシーによる神経変性疾患の早期診断の可能性を示唆した点は極めて高く評価できる。

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。