

プロテオスタシス

プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出



研究開発目標

プロテオスタシスの理解と医療応用



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)

加藤 晃一
自然科学研究機構
生命創成探求センター
教授

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。

Advisor

- 足立 健**
防衛医科大学校 内科学講座
循環器 教授
- 稻田 利文**
東京大学医科学研究所 教授
- 岩井 一宏**
京都大学
プロポスト / 理事・副学長
- 木下 夕口ウ**
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 医学研究科
特任教授
- 三善 英知**
大阪大学 医学系研究科
教授
- 山田 尚文**
(元) 中外製薬株式会社
取締役 上席執行役員

神経変性疾患におけるアグリゲーションと翻訳の陰陽

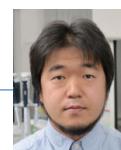
岩崎 信太郎

理化学研究所 開拓研究本部
主任研究員

近年の研究により、プロテオスタシスの異常が神経変性疾患を直接引き起こすことが明らかになりました。アグリゲーション形成とタンパク質合成とは表裏一体の関係にあり、神経変性疾患の原因であると考えられています一方で、現在でもその理解には至っていません。本研究開発では神経変性疾患で生じるプロテオスタシスの破綻の基盤を理解するために、特に神経軸索局所で起きる翻訳異常を解明します。

細胞質における糖鎖生物学-細胞恒常性維持の包括的解明を目指して

鈴木 匡

理化学研究所 開拓研究本部
主任研究員

タンパク質のN型糖鎖修飾は小胞体内腔で行われ、糖タンパク質は分泌経路を介して様々な場所へ運ばれます。一方、分泌経路とは脂質二重膜で隔てられた細胞質においても糖鎖が関与する現象が存在することが知られています。私たちはN型糖鎖脱離酵素、NGLY1とN型糖鎖結合性ユビキチナリガーゼサブユニットFbsタンパク質の機能研究を中心に、糖鎖の機能から迫るプロテオスタシスの理解と疾患治療への応用を目指します。

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 高等研究院
特別教授

近年増加する神経変性疾患、非アルコール性脂肪肝炎、慢性腎臓病等に対する根本的治療法の確立は高い社会的要請を有します。小胞体ストレス（構造異常タンパク質の小胞体内蓄積）は様々な慢性疾患発症の鍵となり、これに対処するためすべての細胞には小胞体ストレス応答(UPR)と呼ばれる恒常性維持機構が備えられています。本課題では、臓器ごとに特徴的な UPR 分子機構の理解を深め、臓器ごと、病気ごとの治療戦略を立てることを目指します。

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 生命科学部
教授

神経変性疾患等様々な病態がヒトミトコンドリアタンパク質の交通異常と関連することが明らかになりましたが、こうした交通の制御とプロテオスタシスの関係は十分に理解が進んでいません。本研究では構造生物学的アプローチに主力をおき、PINK1やMROS等も含めてタンパク質の交通制御を介したプロテオスタシス維持機構を明らかにし、ヒト疾患への新たな治療戦略、老化対策の道を開拓することを目指します。

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

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所
教授

低品質なオルガネラは選択的オートファジーを介して除去されます。この時、様々な翻訳後修飾とアダプタータンパク質が連携して、分解の対象やタイミングを精緻に制御しています。しかしながら、翻訳後修飾と分解を共役させる仕組み、生理的な重要性、病気との関わりなどは未解明です。本研究課題では、酵母の知見を基盤としつつ、ヒト疾患に関する「ユビキチンやUfm1修飾とリンクしたオルガネラ分解制御」の全容解明を目指します。

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

稻葉 謙次

九州大学 生体防御医学研究所
主幹教授

小胞体とゴルジ体からなる初期分泌経路における、酸化還元、pH、金属イオンという三つの化学パラメータに依存した全く新しいタンパク質品質管理システムのメカニズムと生理的役割について、構造解析、細胞イメージング、プロテオミクスなどの統合的アプローチにより解明します。特に、これら化学パラメータの制御を担う膜輸送体に着目し、その機能不全と疾患発症との相関を明らかにするとともに、阻害剤開発にも取り組みます。

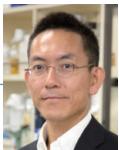
プロテオスタシスの異常を是正するネオユビキチンコードの解明

大竹 史明

星薬科大学 先端生命科学研究所
准教授

本研究はプロテアソーム依存的なプロテオスタシス維持を担うネオユビキチンコードを包括的に解明します。定量プロテオミクス技術を駆使して、異常タンパク質の分解を担うネオユビキチンコードの形成・調節機構や、プロテアソーム経路におけるコード解読機構を解明します。また個体レベルでプロテオスタシス維持機構を解明します。さらにネオユビキチンコード形成を誘導する化合物を創製し、神経変性疾患タンパク質分解法の開発を目指します。

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

東京科学大学 総合研究院 細胞制御工学研究センター
教授

タンパク質の立体構造形成(フォールディング)は細胞内プロテオスタシスの起点として必須で、その破綻や攪乱は多くの疾患につながることが知られていますが、その分子機構は未解明です。本研究開発では、これまで欠けていた再構成系レベルから細胞レベルでの実験アプローチを導入することで、疾患関連タンパク質の翻訳に伴うフォールディングの分子機構を解明し、新規の治療戦略や創薬につなげます。

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 生存ダイナミクス研究センター
特命教授

心腎障害が引き金となる心不全や腎不全は、世界の主な死因の一つであり、ハイリスク因子として生活の質にも大きく影響します。細胞の働きにはタンパク質修飾の機能調節が必要ですが、組織障害におけるメチル基転移反応の役割は未解明です。本研究課題では、進行性および加齢性心腎障害について、生化学、バイオインフォマティクス、構造生物学のアプローチから、不可逆的なタンパク質メチル化を介した分子基盤の解明を目指します。

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 脳神経科学研究センター
チームディレクター

線維状のタンパク質凝集体であるアミロイドの生成は多くの神経変性疾患に関わっています。しかし、アミロイドの凝集・脱凝集過程を詳細に解析する技術や実験系は十分に確立されていません。本研究では新規な各種構造生物学的手法と低侵襲の生体イメージングからアミロイドの凝集・脱凝集過程の理解を通して、認知症などの神経変性疾患の分子病態解明と疾患バイオマーカーや革新的治療法に繋がるシーズの開発を目指します。



令和4年度採択(令和4年度～令和9年度) 第3期

糖鎖による神経回路形成制御とその破綻： 精神疾患の病態解明



門松 健治

名古屋大学 糖鎖生命コア研究所
教授

糖鎖はタンパク質・糖鎖相互作用の制御が神経細胞の構造的可塑性を生むことで、シナプス形成や除去などの可塑的変化を誘導することが理解され始めています。本研究では、糖鎖構造の包括的取得を可能にする新技術を適用し、iPS細胞由来脳オルガノイドなど患者に基づいた材料を用いて、ゲノムから糖タンパク質、神経回路までの一気通貫型の研究により糖鎖の神経制御機能を多階層的に理解し、糖鎖変容による病態解明を目指します。

ゴルジプロテオスタシスの 理解と疾患への応用



清水 重臣

東京科学大学 総合研究院 高等研究府
特別教授

Golgi membrane-associated degradation (GOMED) は、ゴルジプロテオスタシスの中心的役割を果たしています。GOMED は、細胞膜タンパク質や分泌タンパク質の質的、量的調節をおこなっていて、欠損マウスでは様々な異常が引き起こされます。本研究では、GOMEDが体内のどこで、いつ実行されるのかを明らかにします。また、GOMEDの異常による疾患に対して、創薬開発研究を行います。

神経細胞におけるミスフォールドタンパク質 分解機構と神経変性疾患における役割の解明



中西 真

東京大学 医科学研究所
教授

タンパク品質管理(PQC)システムの破綻は、ミスフォールドタンパク質の蓄積を促進し、様々な加齢性変化と密接に相關していることが示唆されています。とりわけ神経系においては、PQCシステムの破綻が様々な脳老化症状と直結します。本研究課題では、ミスフォールドタンパク質を選択的に除去する分子やそれらの構造基盤を明らかにし、これらの破綻による神経変性疾患を含めた様々な加齢性疾患の病態を解明します。

細胞内膜動態によるプロテオスタシス制御の理解： 健康長寿の実現に向けて



吉森 保

大阪大学 大学院医学系研究科
寄附講座教授

細胞内外のたんぱく質の分解・リサイクルを担うリソソームへたんぱく質を輸送するオートファジー経路とエンドサイトーシス経路は、プロテオスタシス制御に重要な膜動態です。これらの膜動態の異常は、老化促進・寿命短縮に繋がります。本研究では、リソソーム関連膜動態によるプロテオスタシス制御の分子背景を明らかにし、健康長寿実現につながるシーズを創出することで、超高齢化社会を迎える我が国突緊の課題解決を目指します。

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 大学院生命科学研究科
教授

細胞内分解システムであるオートファジーは、有害物質の除去を通じて疾患や老化の抑制に関わっています。本課題では、生物学的相分離とオートファジーの関係に注目しつつ、細胞内の有害物質除去を促進する有用化合物を創製します。

リポ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 iPS 細胞研究所
講師

ダイアモンド・ブラックファン貧血は赤血球造血の障害や小頭症、小顎症といった奇形を伴う難病であり、約4割の患者については発症原因が不明な疾患です。本研究では、DBA 疾患と関連すると報告されているリポソーム関連遺伝子のタンパク質の合成と分解の定常性が病態に関与しているのではないかと推察し、タンパク量の制御機構を探ることで新規の疾患発症機構の解明を目指します。

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

東京大学 医科学研究所
准教授

成体の脳内に存在する神経幹細胞のほとんどは増殖も分化もない「休眠状態」で維持されています。私はリソームの働きがこの休眠制御に重要であることを見いだしてきました。本研究では、リソーム機能の視点から休眠状態におけるプロテオスタシス制御の分子機構の解明を目指します。さらに、細胞外環境の違いによるプロテオスタシス制御に着目し、神経幹細胞の機能維持のための新たなアプローチ法の開発を目指します。

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 大学院薬学系研究所
講師

プロテアソームによるユビキチン化タンパク質分解はプロテオスタシスに欠かせず、プロテアソーム機能の変調が様々な病態発症の基盤となることがわかってきてています。そこで本研究では、プロテアソーム機能を中心に細胞ごとのプロテオスタシスを定量的に評価・可視化する解析法の確立とプロテアソーム機能摂動によるプロテオスタシス制御法の確立により、予防医療の新たなアプローチ創出を目指します。

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—^(*)

井澤 俊明

兵庫県立大学 大学院理学研究科
准教授

異常タンパク質の蓄積は細胞機能の破綻を引き起こし、様々な疾患の原因となります。近年、翻訳の失敗により作られる異常タンパク質には「CATテイル」と呼ばれる特殊なペプチド鎖が付加されることが分かってきました。しかしその機能についてはよく分かっていません。本研究ではオルガネラに輸送される異常タンパク質に着目し、CATテイルの機能と役割を明らかにします。また、プロテオスタシスを制御する分子基盤の構築を目指します。

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

九州大学 大学院理学研究院
准教授

タンパク質機能を制御する重要な生体分子として糖鎖が長年注目されていますが、高感度かつ定量的な糖鎖標準分析法が未だに存在せず、糖鎖研究における大きな障害となっていました。本研究では超高感度キャピラリー電気泳動技術を用いることで糖鎖を10 zmol (6200 分子) の感度で絶対定量できる次世代グライコーム解析法を開発し、疾患組織微小環境における糖鎖機能を世界に先駆けて解明することを目指します。

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

佐藤 ちひろ

名古屋大学 糖鎖生命コア研究所
教授

精神疾患においては脳内の様々な分子に異常が見出されており、その異常性の分子機構を理解することが疾患の診断や治療に繋がります。そのような分子の一つポリシリアル酸は、通常、神経細胞接着分子 (NCAM) 上に時空間的に制御されて発現・機能しています。本研究は、ポリシリアル化 NCAM に着目し、その分子動態および発現制御機構を解明することによって、精神疾患の診断および治療に向けたシーズ開発を目指します。

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 大学院薬学系研究所
講師

プロテアソームによるユビキチン化タンパク質分解はプロテオスタシスに欠かせず、プロテアソーム機能の変調が様々な病態発症の基盤となることがわかってきてています。そこで本研究では、プロテアソーム機能を中心に細胞ごとのプロテオスタシスを定量的に評価・可視化する解析法の確立とプロテアソーム機能摂動によるプロテオスタシス制御法の確立により、予防医療の新たなアプローチ創出を目指します。

相分離によるオートファジーの駆動原理^(*)

藤岡 優子

北海道大学 遺伝子病制御研究所
准教授

加齢などによって細胞内に変性したタンパク質などが溜まることが、神経変性疾患やがんなどの重篤な疾病につながると考えられています。オートファジーはタンパク質を分解し、新しいタンパク質合成の材料を供給することで、変性タンパク質の蓄積を防いでいます。本研究開発ではタンパク質の相分離という新しい概念を用いて、オートファジーの制御メカニズムを明らかにすることを目指します。

**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 医薬学総合研究院(薬学)
准教授



これまでに私たちは、グリセロールリン酸(GroP)修飾が、ジストログリカン(DG)上の糖鎖の伸長を調節していること、転移性大腸がんで特異的に発現していることを見出しました。本研究では、糖鎖伸長終結因子GroPによるDG上の糖鎖伸長の生理的調節機構を明らかにするとともに、その破綻により生じる、がんの悪性化機構の解明を目指します。さらにGroPをターゲットとした抗がん剤の開発にも取り組みます。



令和3年度採択(令和3年度～令和6年度) 第2期

**TDP-43の病理的相転移に起因する
細胞毒性の理解と制御^(*)**

浅川 和秀

国立遺伝学研究所 遗伝形質研究系
准教授



筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、脳からの運動指令を筋肉に伝達する神経細胞(運動ニューロン)が失われる神経変性疾患であり、運動ニューロンでRNA/DNA結合タンパク質TDP-43が凝集する、という特徴があります。本研究開発では、TDP-43の光操作技術を駆使してTDP-43毒性のメカニズムを理解し、毒性を緩和する手法を開発することで、新しいALSの治療戦略を提案することを目指します。

**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

大阪公立大学 大学院医学研究科
准教授



タンパク質のユビキチン修飾は、ユビキチン分子内のリジン残基やN末端メチオニン残基を介した单一連結型のポリユビキチン鎖に加え、複数種の連結を包含する複合型ユビキチン鎖を介して、多彩な細胞機能を制御します。本研究では、細胞生死を制御する複合型ユビキチン修飾の分子機構を解明すると共に、その機能破綻が炎症性腸疾患を生じる分子背景を明らかにし、創薬標的や健康維持に資するシーズの創出を目指します。

**リ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 加齢医学研究所
講師



オートファジー・リソーム経路による異常タンパク質の排除は、神経変性疾患など多くの疾患の抑止に重要であることが知られています。本研究では、ダブルプレニル基による極めて稀な翻訳後修飾を受けるSNAREタンパク質Ykt6によるオートファゴソーム・リソーム膜融合の分子機構を明らかにし、神経変性疾患に対する新しい医療シーズを創出することを目指します。

**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 彰則

東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野
主席研究員



ユビキチン・プロテアソーム系によるタンパク質分解は、プロテオスタシス制御に必須であり、その異常が神経変性疾患を引き起こすと想定されていますが、直接的な因果関係は不明です。本研究では、ユビキチン・プロテアソーム相分離のプロテオスタシス制御機構解明とともに、相分離異常が神経変性疾患発症の起因となる可能性を検証し、プロテオスタシスの更なる理解、神経変性疾患の新しい治療戦略の基盤構築を目指します。

**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

金沢大学 がん進展制御研究所
教授



個体内で老化細胞を同定・単離・遺伝子改変が可能なマウスモデルやアデノ随伴ベクターシステムを用いて、加齢や様々な加齢性疾病においてプロテオスタシス破綻を示す老化細胞種の網羅的同定、性質やその背後にあるメカニズムの解明、さらには制御アプローチを開発することで、老化細胞のプロテオスタシスの理解と制御の観点から健康・医療の質の向上のための新たな予防・介入法確立のための分子基盤の構築を目指します。

**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

東京科学大学 総合研究院 細胞制御工学研究センター
准教授



本研究は、体液のろ過装置である『腎臓』を体液タンパク質の分解の場として捉え直し、腎による体液タンパク質のクリアランスの実体と、腎機能と全身性アミロイドーシスの因果関係を明らかにします。また、ショウジョウウバエを用いた独自の解析系により、ろ過機能の本体である腎スリット膜が形作られるメカニズムの全容解明を目指します。

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 大学院薬学系研究科
准教授

アルツハイマー病などのアミロイド蓄積を原因とする疾患に対する根本治療戦略として、アミロイド動態、すなわちアミロイドスタシスの制御が重要です。アミロイドスタシス制御法として、我々はアミロイドに酸素付加する手法を開発してきました。本研究では、そのアミロイドスタシス制御メカニズムを解明すると共に、ヒトに適用しうる新たな酸素化技術の開発を目指し、酸素化によるアミロイドスタシス制御の意義を明らかにします。

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

九州大学 大学院医学研究院
教授

生体が正常に発生し、恒常性を維持するためには、細胞内の成分を状況に応じて選択的に分解するシステムの存在が不可欠と考えられます。本研究では、代表的な選択的分解系である「選択的オートファジー」に注目し、生体内のさまざまな細胞内分解現象におけるその役割や、他の分解系との連携機構をゼブラフィッシュやマウスを用いて解明します。本研究を通じて、多様な細胞内分解機構についての包括的理解を目指します。

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 悅

熊本大学 発生医学研究所
准教授

「グアニン四重鎖 (G4)」は、グアニンが豊富な DNA・RNA 配列領域で形成される特殊な核酸高次構造体です。最近、私たちは G4RNA 相転移が遺伝性神経変性疾患に関わるプリオン性タンパク質の病原性獲得に寄与することを発見しました。本研究では、G4RNA によるプリオン性タンパク質の凝集・伝播メカニズムを解析し、孤発性神経変性疾患の発症に共通した革新的細胞内メカニズムの解明を目指します。



令和 4 年度採択（令和 4 年度～令和 7 年度）

第 3 期

核内膜プロテオスタシスの制御

有井 潤

神戸大学 大学院医学研究所
准教授

膜オルガネラにおけるプロテオスタシスの破綻は、遺伝性疾患を含めた様々な疾患の原因となります。近年、核内膜タンパク質特異的な分解経路の存在が明らかになりつつありますが、その全容は未だに不明です。本研究開発は、「異常な核内膜タンパク質の蓄積が引き起こす疾患群」に共通して適応可能な、革新的治療法の確立を目指して、「核内膜特異的なプロテオスタシスの制御機構の解明、およびその介入手法の開発」を目標とします。

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

名古屋大学大学院理学研究科
教授

私たちは、精密に開始コドンを同定するTISCAという新技術を開発したところ、非常に多くのタンパク質がAUG以外の開始コドンから翻訳されることを見出しました。Non-AUG開始コドンから翻訳されることにより、タンパク質の複雑性は著しく増加します。そこで本研究では、Non-AUG翻訳開始によって創出されるプロテオスタシス制御機構と、それに関連する疾患の原因解明などを目指します。

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 医学部
講師

イメージング、質量分析などの技術革新により細胞生物学の姿が変わりつつあります。従来、均一で独立した構造体であると考えられてきたオルガネラは、実は不均一で複合的な構造を持ち、複雑なネットワークを形成しているようです。独自に見出したオルガネラ恒常性（オルガネロスタシス）制御機構と、その破綻による生じる血管障害について解析を進めます。

上皮組織におけるストレス応答による相分離形成とバリア恒常性の維持機構

小田 裕香子

京都大学 大学院生命科学研究科
教授

上皮細胞のバリア機能は、タイトジャンクション (TJ) と呼ばれる細胞間接着によって担われています。TJの破綻により炎症やがんが進行することから、TJの形成制御は重要です。近年、TJ構成因子であるZO-1の相分離によりTJ形成が促進されることが報告されました。本研究では、ZO-1の相分離からTJ形成へのメカニズムを明らかにするとともに、上皮組織のストレス応答におけるTJ形成の役割を明らかにします。

翻訳時分解を介した小胞体の内と外のプロテオスタシス連関の理解



門脇 寿枝

宮崎大学 医学部機能生化学分野
助教 (学部准教授)

タンパク質の品質は厳密に管理され、適切な翻訳・折畳み・輸送が行われなかったものは、修復または分解されます。この品質管理システムが破綻すると、タンパク質は凝集し、様々な疾患を引き起します。本研究開発では、ストレス時に小胞体内外のプロテオスタシスを維持するために、小胞体で合成される分泌タンパク質などが細胞質で翻訳時分解される分子機構を解明し、脳神経疾患治療の新たな分子標的の開発に繋げます。

シナプスタンパク質の品質管理と神経変性疾患における破綻機構の解明



木瀬 孔明

東京大学 大学院理学系研究科
特任准教授

アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経疾患は神経細胞の機能の根幹を担うシナプスタンパク質のローカルな品質管理機構の破綻が引き金となっていることが明らかにされてきています。本研究は、シナプスタンパク質の品質管理機構を、クライオ電子顕微鏡を用いた構造生物学的アプローチによって原子レベルで解明することを目指します。さらに本研究成果を基盤として、神経疾患の新規治療法開発を目指します。

細胞内プロテオスタシスを維持するシャペロン RNA の作動機序解明



北村 朗

北海道大学 大学院先端生命科学研究院
准教授

タンパク質性分子シャペロンがプロテオスタシスの維持に多大な貢献をしていることは分子細胞生物学において周知となり久しいです。一方、分子シャペロンの役割を持つ生体分子は果たしてタンパク質のみに限定されるのでしょうか。我々の着想はそこからスタートしました。我々は分子シャペロン機能を持つRNA、すなわちシャペロンRNAがタンパク質に対し細胞内でダイナミックに働き機能する姿を明らかにします。

クロノプロテオスタシス：タンパク質分解の破綻による概日リズム睡眠障害の病態解明と治療の試み



平野 有沙

筑波大学 医学医療系
助教

概日時計は一日周期の生理リズムを生み出す重要な生体システムです。本研究計画では、概日時計の分子振動に必要な時計タンパク質のプロテオスタシス=クロノプロテオスタシスに注目します。クロノプロテオスタシスの破綻した「睡眠相後退型」・「不規則睡眠覚醒型」概日リズム睡眠障害モデルマウスを用いて、タンパク質制御の破綻がもたらす影響を分子・個体レベルで明らかにし、さらに概日リズム睡眠障害の治療法の確立を目指します。

シングルセル共変動ネットワーク解析による代謝関連タンパク質のプロテオスタシス変動制御機構の解明



加納 ふみ

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

細胞染色画像からタンパク質共変動ネットワークを構築するPLOM-CON解析法と独自の多重染色蛍光抗体法を組み合わせることで、特定の環境にある細胞の代謝関連タンパク質のプロテオスタシスをネットワークとして解析します。アルツハイマー病患者由来iPS細胞を用いて神経分化過程での細胞環境変化による代謝関連タンパク質の共変動ネットワーク変動を検証し、その制御機構を明らかにすることを目指します。

血管内皮型アミロイドβ前駆体タンパク質の翻訳後修飾と生体内運命への理解と医療応用



北爪 しのぶ

福島県立医科大学 保健科学部
教授

本研究課題では血管内皮型APPに着目し、研究代表者らが自ら開発した新規のアルツハイマー病モデルマウスを駆使して、AD病態の中でも見落とされがちであった脳血管病態の発症に至る分子メカニズムの解明を目指すと共に、APPの翻訳後修飾がAβ產生経路とどのような分子メカニズムによって連結されているか、さらにはsAPPの生体内運命を明らかにすることを目指します。

極性局在する膜タンパク質のプロテオスタシス制御機構と疾患



瀬川 勝盛

東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所
教授

上皮細胞の胆汁酸輸送体は極性をもって配置され、そのプロテオスタシスが厳密に制御されています。フリッパーゼは膜リン脂質を非対称に分布させる分子であり、その変異は胆汁酸輸送体のプロテオスタシスを崩壊させ、進行性家族性胆汁うっ滞症(PFIC)を引き起します。本研究では、膜脂質が関与する胆汁酸輸送体のプロテオスタシスの分子機構を解明し、PFICの疾患発症メカニズムを明らかにすることを目指します。

2型糖尿病発症を運命づける脾β細胞のプロテオスタシス変容・破綻の包括的解明



三宅 雅人

徳島大学 先端酵素学研究所
准教授

脾β細胞において小胞体を中心としたプロテオスタシスの維持は、正常なインスリン産生と分泌に必須です。インスリンの過剰産生などによるプロテオスタシスの破綻は、インスリン分泌を低下させて2型糖尿病を引き起します。本研究では、2型糖尿病発症に先立って起こる脾β細胞内のプロテオスタシスの変化についてタンパク質の翻訳と相互作用に着目し明らかにすることで脾β細胞の機能回復に向けた分子基盤の構築を目指します。