

## 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「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4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・役職は評価時

## 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. 評価結果

### 令和4年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

- ・門松 健治（名古屋大学 糖鎖生命コア研究所）
- ・清水 重臣（東京科学大学 総合研究院）
- ・中西 真（東京大学 医科学研究所）

## 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

#### ユニットタイプ (AMED-CREST)

画期的シーズの創出に向けて、国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット（研究者集団）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。

本研究開発領域では、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（5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)
稻田 利文	(東京大学 医科学研究所 教授)
岩井 一宏	(京都大学 プロボスト／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4年度採択 研究開発課題 中間評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

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

門松 健治 (名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

木塚 康彦 (岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 教授)

和氣 弘明 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

尾崎 紀夫 (名古屋大学 大学院医学系研究科 特任教授)

3. 評価結果

本研究開発では、糖鎖による神経回路形成制御とその破綻の機構解明を目的に、運動学習による神経活動をモニターし、それに伴う糖タンパク質の変化を捉え、その糖鎖レベルでの介入法を開発し、ヒト脳組織での再現性確認を試みた。22q11.2欠失が統合失調症と強い相関を示すことから、野生型マウス、22q11.2欠失マウス、22q11.2欠失患者iPS細胞由来神経細胞及び脳オルガノイドを主な解析対象とした。

総合グライコミクスと呼ぶ網羅的な糖ペプチドの解析手法を構築し、現在までに、学習に伴う神経回路活動の変容、学習達成率、遺伝学的背景の情報が紐づけられた糖鎖構造のデータセットが想定通りに得られていることに加え、糖ペプチドの定量的解析方法を確立して、タンパク質に結合する糖鎖の変化を同定可能とするなど、医学的にインパクトのある研究基盤が整備されつつあることは評価できる。運動学習後のマウスにおける糖脂質の変化、糖鎖末端フコースの減少とシナプス可塑性障害の関連など、神経回路形成における糖鎖の重要性を示す新たな知見が得られている。更には、22q11.2欠失による精神疾患へのフコース転移酵素FUT9の関与を示唆する知見も得ており、これらが今後の医療応用につながる可能性がある。

一方で、学習に伴う糖鎖変化を見出しているが、それが神経回路形成の制御に関わっているとの証拠がなく、回路形成の結果として細胞の性質が変化した可能性が残る。また、野生型と22q11.2欠失マウスとの比較において、学習に伴う糖鎖変化に違いを見出したが、これも欠失マウスにおける回路形成不全の結果であるかも知れないとの懸念が残る。今後、因果関係の確立が望まれる。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)**  
**令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果**

1. 研究開発課題名：

ゴルジプロテオスタシスの理解と疾患への応用

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

清水 重臣 (東京科学大学 総合研究院 特別教授)

(2) 研究開発分担者

吉田 秀郎 (兵庫県立大学 大学院理学研究科 教授)

後藤 聰 (立教大学 理学部生命理学科 教授)

細谷 孝充 (東京科学大学 総合研究院 教授)

高橋 康史 (名古屋大学 大学院工学研究科 教授)

3. 評価結果

研究開発代表者らはゴルジ体における新たなタンパク質分解機構GOMED (Golgi membrane-associated degradation)を見出している。GOMEDは、ゴルジ体経由分子を主な分解基質とし、輸送量が過剰となった時や輸送タンパク質に異常が生じた時に誘導される。本研究開発において、GOMEDにおける実行分子やそのシグナル伝達機構、さらには、疾患との関連について解析を行った。

GOMEDが分解する基質に加え、複数のGOMED関連分子を同定し、その一つであるOPTNが基質認識に働くメカニズムを明らかにした。ゴルジ体での糖鎖付加異常によるGOMED誘導、GOMED発動時のゴルジ体形態変化、GOMEDを人為的にON/OFFさせる技術について新たな知見を得た他、GOMEDを誘導する化合物も同定した。GOMED関連遺伝子の各種ノックアウトマウスを作成し、GOMEDが赤血球とB細胞の分化、神経細胞と腸上皮の恒常性維持、インスリンやサイトカインの分泌制御に重要であることを示した。さらには、GOMED機能不全が、腸炎、膵炎、B細胞分化異常、神経変性を引き起こすことを示しただけでなく、動物疾患モデルでGOMED誘導剤が効果を示すなど将来の医療応用に期待が持てる結果を得ている点は評価できる。

一方で、GOMEDをモニターする方法の特異性・定量性を評価することが難しい。ゴルジ体の内と外のタンパク質異常の両方を認識するメカニズムの解明も必須である。GOMEDは従来考えられてきたゴルジ体の機能やタンパク質分解系からは逸脱しているシステムであり、世界的に新たなタンパク質分解機構であると認知されるための戦略的な取り組みが必要である。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)**  
**令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果**

1. 研究開発課題名：

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

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

中西 真 (東京大学 医科学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

有田 恭平 (横浜市立大学 生命医科学研究科 教授)

中西 圭子 (愛知県医療療育総合センター中央病院 総合診療部 部長)

3. 評価結果

本研究開発において、ミスフォールドタンパク質を選択的にユビキチン化すると予想される酵素LONRF1-3の機能を解析し、神経変性疾患への関与を明らかにすることで、これら疾患に対する新たな治療戦略を確立することを目的とした。

研究開発代表者らは、LONRF1-3がTDP43などのミスフォールドタンパク質を選択的にユビキチン化、分解誘導することを明らかにした。Lonrf2は主に神経細胞に発現し、そのノックアウトマウスは加齢依存的ALS様神経変性症状を示し、病理学的に脊髄ならびに大脳皮質神経細胞内にTDP43等の異常タンパク質の蓄積を認めた。また同様の異常をLonrf2ノックアウトマウスiPS細胞由来の運動神経細胞でも認めた。さらにインターラクトーム解析からLONRF2がSMN（運動神経細胞生存タンパク質）複合体を含めたRNAスプライシングなどのタンパク質-RNA複合体形成過程での異常に関わる可能性を示唆した。Lonrf1についてもその発現が概日リズムを示し、小胞体-ゴルジ体中間区画でのミスフォールドタンパク質処理に関わっている可能性を示唆した。Lonrf2をAAVに組み込んだ遺伝子治療ベクターが、ALS患者iPS細胞由来運動神経細胞の異常やALSモデルマウスの神経変性症状を改善するなどのLONRF2によるミスフォールドタンパク質分解と疾患との関連についての重要な知見を得ていることは評価できる。

一方で、LONFR1-3に対する特異的抗体が取得できていないため、それぞれのタンパク質の細胞内局在が検証できていない。今後のLONRF2に関する研究の深化とともに、LONRF1及び3の詳細な解析が期待される。

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。