

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御
研究機関・部局・職名	独立行政法人理化学研究所・タンパク質構造疾患研究チーム・ チームリーダー
氏名	田中 元雅

【研究目的】

多くの神経変性疾患原因蛋白質には、不溶性の線維状凝集体（アミロイド）を形成するという特徴がある。近年、アミロイドはその異なる構造（構造多形）によって、細胞毒性や疾患重篤度が異なることや、凝集体だけではなく、その生成途中に一時的に存在するオリゴマーも細胞毒性に深く関わるということがわかってきた。しかし、実験上の難しさから、オリゴマーの構造や生成機構には不明な点が多く、その解明は重要な研究課題である。

また、神経変性疾患原因蛋白質の凝集体がプリオンのように、細胞や個体間で伝播することが最近示されたが、その伝播機構は不明であり、さらに、プリオンのようなアミロイドがこれまで知られている神経変性疾患だけでなく、精神障害の発現にも関与するかどうかはこれまで謎である。

一方で、アミロイドは、細胞死をもたらす悪物としてだけではなく、細胞内で転写などの重要な役割を担う機能因子として働くことも、近年、指摘されている。しかし、機能性アミロイドの研究はまだ端緒にすぎたばかりであり、その探索と解析は生物学に新たなドグマを打ち立てる可能性のある未開拓な研究課題である。

そこで本研究では、以下の3つの項目、

- (1) オリゴマーやアミロイドの構造多形とその生成機構の解明
- (2) オリゴマーやアミロイドの伝播機構の解明とアミロイドがもたらす精神疾患の解明
- (3) 新規な機能性アミロイドやプリオンの探索とその解析

について研究を推進し、アミロイドの総合的理解によるその形成と伝播の制御を目指す。

【総合評価】

<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="radio"/>	一定の成果が得られている
<input type="radio"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、1) 細胞の運命を決定するオリゴマーやアミロイドの構造多形とその生成機構、2) オリゴマーやアミロイドの細胞間・個体間での伝播機構の解明とアミロイドがもたらす精神疾患の解明、3) 新規な機能性アミロイドやプリオンの探索とその解析を目的としており各々の課題について順調に進捗し、2) については当初の目的の一部が完了に至らなかったものの、所期の目的をほぼ達成したと言える。特筆する成果として Mod5 の発見とプリオン変換を利用した細胞の新たな生存戦略を発見したことがあげられる。この成果は、Mod は Science 誌に発表され、大きなインパクトをもたらした。

② 目的の達成状況

・所期の目的が
(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

酵母プリオン Sup35NM の構造多形の解析は順調に進展し、プリオン凝集体を老化タンパク質の不均一分配機構及び伝播機構の解析も順調に進行した。ハンチントン病における精神障害とタンパク質の凝集化との関連についても一定の進展が認められた。Science 誌に 2012 年に原著論文を発表するなどインパクトの高い論文を発表し、課題終了時にも多くの論文を投稿中または投稿準備中である。新規な酵母プリオン Mod5 が、自ら積極的にプリオン変換を行い生存戦略に活用していることを明らかにした点は上に述べたように大きなインパクトを持っており、所期の目標のほとんどが達成されたと判断される。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

本研究課題は以下の点から、先進性・優位性があると判断される。

- 1) アミロイド形成の際、モノマーの局所構造がアミロイド構造や細胞の表現型に与える影響を明らかにした点。
- 2) 神経変性疾患に併発する精神障害の発現にタンパク質の凝集異常やアミロイド形成が関与していることを明らかにした点
- 3) 酵母のプリオン蛋白質 Mod5 がプリオン化することで抗真菌剤に対する耐性を獲得することを明らかにし、プリオン変換が細胞生存に関わるという新たな生理学的意義を見出した点

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

プリオン形成の正の効果はこれまでに考えられたことが少なく、本研究課題により、新たな研究分野が展開する可能性がある。また、質量解析やNMR解析を駆使しアミロイド構造多形が生じる構造基盤をアミノ酸レベルで詳細に明らかにした点は、アミロイド研究分野全体への新しいアプローチとして期待できる。さらに、神経変性疾患における精神症状の発症機構を明らかにし、将来の臨床研究へ繋がることも予測される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

研究計画は詳細に練られており適切であると判断した。十分な研究員や大学院生が配置されており研究実施体制にも問題は見つからなかった。また、研究の進捗にともない、人員の配置や研究費の配分も適宜調節され、適切なマネジメントが行われたと判断する。本研究課題の助成金で購入した研究機器も頻繁に使用され、データの蓄積に貢献しており、助成金も有効に活用されている。原著論文については、Science誌に発表するなど高インパクトのジャーナルに論文を発表した。量的には本事業における獲得資金を考慮すると、いま一步の奮起が望まれ、本課題終了後も引き続き成果を取りまとめて、速やかに論文として発表することを期待する。