

平成27年度  
革新的先端研究開発支援事業  
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解  
に基づく最適医療実現のための技術創出」研究開発領域  
課題中間評価結果

平成28年3月

革新的先端研究開発支援事業  
「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく  
最適医療実現のための技術創出」研究開発領域  
課題中間評価委員会

# 目次

## I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
  - (1) 評価会の実施時期
  - (2) 評価委員一覧
  - (3) 評価の観点

## II. 課題別評価結果

1. 平成24年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：片桐 秀樹 (東北大学)
  - (2) 代表者：原 英二 (大阪大学)
  - (3) 代表者：本田 賢也 (慶應大学)
  - (4) 代表者：三浦 正幸 (東京大学)
  - (5) 代表者：吉森 保 (大阪大学)

# I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

本研究領域の目的は、個体の生から死に至る過程を、神経、免疫、内分泌、循環等の高次ネットワークによる動的な恒常性維持機構からとらえ、内的・外的ストレスに対する生体の適応と変容のメカニズムを時空間横断的に解明すること、さらに生活習慣病をはじめとする多くの疾患を「動的恒常性からの逸脱あるいは破綻」として理解し、これを未然に察知し予測的に制御する技術の開発を追求することにあります。

とくに近年、細胞特異的な遺伝子改変動物の作出や細胞分離技術などが大きく進歩したため、生命科学や医学のあり方が大きく変わろうとしています。そこで、これまで知られていなかった異なる細胞間、システム間、臓器間の連携による恒常性維持や負荷適応の機構を明らかにし、これを制御する生命科学と臨床医学の展開が求められています。

具体的には、

1. 内的・外的負荷に対する個体の恒常性維持のために、実質・間質細胞間、臓器間、さらに神経、免疫、内分泌、循環等の多岐にわたるシステム間で、相互依存的に作用する複雑系機能ネットワークの動作様式を明らかにします。とくに恒常性の維持と破綻に関わる液性因子、神経伝達、免疫細胞、間質細胞などを同定し、これによって恒常性維持を制御する技術を開発します。
2. 誕生から発達、成長、老化というライフステージに応じた個体の恒常性変容機構の時系列的動的変化の様相を解明し、その微細な徴候を早期に検出し、これらを制御する技術を創出します。
3. 内的・外的因子によって生ずる臓器障害の発症・進展機構、ストレスや傷害に対する生体防御機構や治癒機構を解明し、ヒト疾患の診断や治療に結びつく技術を創出します。基礎研究の成果はできるだけ臨床例でも検討し、新たな病態概念のもとに多科連携医療の可能性を探索します。
4. これらの複雑系ネットワークの相互作用の動作様式を多面的に理解し、これを制御する信頼性の高い手法の確立をめざします。そのためにシミュレーション技術やこれを実現する計算科学的な論理的研究も推進します。

こうした研究を通じて、生体の恒常性機構を制御する未知の分子・細胞・ネットワーク機構を解明し、その知見に基づいて新しい医療技術の開発を行います。

## 2. 評価の概要

### (1) 評価の実施時期

研究予定期間が5年以上を有する研究について、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

研究開発総括

永井 良三                      自治医科大学 学長

評価委員

入来 篤史                      理化学研究所脳科学総合研究センター シニア・チームリーダー

大島 悦男                      協和ファーマケミカル (株) 代表取締役社長

寒川 賢治                      国立循環器病研究センター 研究所長

小島 至                        群馬大学生体調節研究所 教授

小安 重夫                      理化学研究所 理事

坂口 志文	大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授
坂田 恒昭	塩野義製薬(株) シニアフェロー
砂川 賢二	九州大学循環器病未来医療研究センター 特任教授
中尾 一和	京都大学大学院医学研究科 特任教授
長瀬 美樹	順天堂大学大学院医学研究科 准教授
鍋島 陽一	先端医療振興財団 先端医療センター長
望月 敦史	理化学研究所 望月理論生物学研究室 主任研究員

### (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。

#### ①研究開発進捗状況について

- ・ 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

#### ②研究開発成果について

- ・ 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

#### ③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
- ・ 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

#### ④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

#### ⑤その他事業で定める事項

- ・ 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)
- ・ インキュベータータイプに展開すべきものか

#### ⑥総合評価

##### ①～⑤及び下記の事項を勘案して総合評価する

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守した計画となっているか
- ・ 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、中断・中止等の措置が必要か

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 1. 平成24年度採択研究開発課題

## 研究開発課題名

代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

片桐 秀樹（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

和田 圭司（国立精神・神経医療研究センター神経研究所 部長）

上野 義之（山形大学医学部 教授）

## 中間評価結果

研究開発の進捗状況に関しては、新しいシステム間連携と病態解明、治療開発に向けての新技术開発が進んでおり、良好な進捗状況にある。研究成果はアミノ酸の門脈内注入で大脳皮質の活性化や、膵内迷走神経節の役割の発見、マイクロ RNA による治療技術など、計画当初想定されていなかった優れた展開も認められており、臓器連関、栄養素連関、自律神経・中枢神経系と代謝系との連関に関して国際的にも高いレベルの研究成果が得られている。これらの成果はメタボリックシンドロームや糖尿病の予防における臓器の統合性の重要性という社会的なインパクトも高く、生理学、病理学、臨床医学における新たな展開をもたらした。研究開発体制においては、チーム内の連携は良く、順調な研究進捗状況にある。今後体制の強化により、ヒトへの研究展開のためのネットワークや産業への活用が見込まれる。

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。

## 研究開発課題名

細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

原 英二（大阪大学微生物病研究所 教授）

研究開発分担者

石川 雄一（公益財団法人がん研究会がん研究所 部長）

田中 知明（千葉大学大学院医学研究院 講師）

近藤 祥司（京都大学医学部附属病院 助教）

## 中間評価結果

研究開発の進捗状況に関して、細胞老化と腸内細菌に関する研究、Exosome に含まれる多彩な SASP 因子の解析が進展しており、妥当な進捗状況と思われる。NASH 肝癌の発症機構に関しては、当初の SASP 研究の枠を超えた展開が得られている。得られた研究成果に関しては、研究がマウスからヒトまで一貫して進められており、一定の臨床的知見も得られている。DCA 産生腸内細菌と NASH 肝癌発症機構の解明に関しては国際的にもインパクトの大きい成果が得られており、今後さらに増加が予想される疾患でもあることから、今後の臨床応用を視野に入れた成果が期待される。また、Exosome の分析も新技術への展開が期待される。研究開発体制は CREST のチーム内の連携も良好であり、領域内の本田チームとの連携で顕著な成果が得られている。得られた研究成果を臨床へ展開する体制が構築されているが、今後の展開として、細胞老化と SASP の基本メカニズムについても検討が望まれる。

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。

## 研究開発課題名

腸内常在細菌特性理解に基づく難治性疾患新規治療法の開発

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

本田 賢也（慶應義塾大学医学部 教授）

研究開発分担者

大島 健志朗（東京大学大学院新領域創成科学研究科 准教授）

森田 英利（岡山大学農学部 教授）

## 中間評価結果

研究開発の進捗状況に関しては、腸内細菌と免疫学、病態研究の関連について、新たな展開をもたらし、特に Treg 誘導性の新しい嫌気性菌を同定する等、優れた進捗状況にある。研究成果はヒト大腸 Treg 誘導性 Clostridium、ヒト Th17 誘導性細菌、Th1 誘導性細菌の同定など、多くの成果が挙げられている。これらの成果はいずれも国際的な評価も高く、腸炎やアレルギー疾患の治療における臨床応用のみならず、生命科学、栄養科学、食品の面から大きなインパクトを与えるものである。臨床開発に関しては米国における動きを注視していく必要がある。研究開発体制として、CREST 領域内の研究者と NASH 肝臓と腸内細菌の関連等、優れた共同研究体制を敷いており、臨床系の研究者や企業との連携も活発に行われている。今後の展開として、既に計画されている治療応用を目指した研究計画の実施とともに、免疫学的に詳細な機序も深める事によりさらなる成果の達成が見込まれる。

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。

## 研究開発課題名

個体における組織細胞定足数制御による恒常性維持機構の解明

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

## 中間評価結果

研究開発の進捗状況に関しては、一部進捗が遅れている部分も認められるが、組織再生における SAM 代謝など、いくつかの重要な知見が得られ、細胞定足数維持の解析の手がかりが得られつつある。得られた研究成果に関して、障害細胞におけるカスパーゼの活性化、サイトカインの分泌、メチオニン代謝の変動など、組織再生のシグナルに関して国際的な知見が得られている。又、ショウジョウバエだけでなく、哺乳動物でのメチオニン代謝と胎児成長の関係を明らかにするなど、当初計画では想定されていなかった新たな展開が認められているが、基礎的な課題設定でもある事から現時点では医療への活用に関しては未知数の部分が多い。研究開発体制は代表者の研究室を中心としたものであり、今後の展開にはほ乳類研究者、医学研究者、企業等との連携を構築することにより、より優れた成果の達成が見込まれる。

一部方向性の修正が認められているが、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

## 研究開発課題名

恒常性維持機構オートファジーに着目した栄養素過剰摂取に起因する疾患の原因解明と治療法確立

## 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究開発代表者

吉森 保（大阪大学大学院生命機能研究科／医学系研究科 教授）

研究開発分担者

藤谷 与士夫（順天堂大学大学院医学研究科 先任准教授）

齊藤 達哉（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 特任准教授）

## 中間評価結果

研究開発の進捗状況に関しては、選択的オートファジーとしてライソファジーを発見し、その病態における意義など、基礎だけでなく臨床との関連の追求も行っており、全体として優れた進捗状況にある。得られた研究成果に関して、オートファジーの病態研究はこれまで数少ないものであったが、今回の研究で国際的にも新規性の高い多くの知見が得られている。しかしながら診断や治療に於ける意義については現時点では不明であり、医療技術開発には乖離がある。研究開発体制として、研究代表者所属の医学部内にオートファジー研究センターを設置し、臨床系研究者とともに病態研究を進めており、臨床と基礎研究者の連携が十分成されている。学外の企業との連携も含めて創薬に向けた共同研究の大きなネットワークを形成しており、研究開発体制として高く評価できるものと考えられる。今後の展望として、オートファジー制御による具体的な疾患の治療制御の可能性が示されるなど、実現可能性が高く具体的な目標が示されている。目標が多岐に渡っている事から優先順位を明確にすることにより、順調な成果の達成が見込まれる。

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。