

平成27年度  
革新的先端研究開発支援事業  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の  
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  
「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」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：大島 正伸 (金沢大学)
  - (2) 代表者：熊ノ郷 淳 (大阪大学)
  - (3) 代表者：坂口 志文 (大阪大学)
  - (4) 代表者：竹内 理 (京都大学)

# I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

本研究領域では、炎症が慢性化する機構を明らかにし、慢性炎症を早期に検出し、制御し、消退させ、修復する基盤技術の創出を目的とします。具体的には、(1) 炎症制御の破綻機構を明らかにすることにより、炎症の慢性化を誘導、維持する因子を同定する、(2) 炎症の慢性化によりどのようにして特定の疾患（がん、神経変性疾患、動脈硬化性疾患などを含む）が発症するのか、その機序を明らかにし、制御する基盤技術を創出する、(3) 炎症の慢性化の早期発見および定量的な評価を可能にする基盤技術を創出する、などを目指した研究を対象とします。なかでも、従来の基礎のみ、あるいは臨床のみの研究ではなく、十分なエビデンスに基づいた知見を高次炎症調節機構の理解にまで昇華させ、新たな先制医療基盤技術の開発につながられるような視点をもつ研究を重視します。

## 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

宮坂 昌之 大阪大学未来戦略機構 特任教授

#### 評価委員

稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科 教授

今村 健志 愛媛大学大学院医学系研究科 教授

植松 智 千葉大学大学院医学研究院 教授

大杉 義征 一橋大学イノベーション研究センター 特任教授

高 昌星 信州大学医学部 教授

高津 聖志 富山県薬事研究所 所長

高柳 広 東京大学大学院医学系研究科 教授

瀧原 圭子 大阪大学 副学長

村上 正晃 北海道大学遺伝子病制御研究所 所長

横溝 岳彦 順天堂大学大学院医学研究科 教授

吉村 昭彦 慶應義塾大学医学部 教授

### (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)
- ・ インキュベーション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

消化器がんの発生・進展過程における慢性炎症の誘導と役割の解明

## 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

大島 正伸（金沢大学がん進展制御研究所 教授）

研究開発分担者

なし

## 中間評価結果

本研究課題は、消化器がんにおける慢性炎症の誘導機序と慢性炎症による発がん促進機構と悪性化進展機構を明らかにし、慢性炎症の制御による発がん・悪性化の予防・治療を目指すものである。

これまでのところ、計画に従って研究は進捗し、がんで見られるドライバー変異が微小環境にも働いて炎症の誘導や遷延化に働き、がんの発生、進展に効いていることが分子レベルで明らかになってきたことは評価でき、今後の成果が期待される。また、独自に開発したマウスとオルガノイドのモデルを用いて種々の仮説を証明してきたことも高く評価される。

一方、丁寧な研究で独自の動物モデルを用いて種々の仮説を証明してきたことは評価されるが、やや論文業績が不足し、今後、よりインパクトのある研究成果が得られることが望まれる。研究開発体制については、国内外の研究者との活発な共同研究が行われている点は評価できるが、臨床医、産業界などとの連携には今後さらなる注力が必要である。

本研究を積極的に推進することにより、消化器がんの予防・制御に向けた基盤技術が整備され、慢性炎症に対する実用的な制御技術の開発が展開されていくことを期待する。

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。

## 研究開発課題名

慢性炎症におけるガイドランス因子の病的意義の解明とその制御

## 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

熊ノ郷 淳（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

## 中間評価結果

本研究課題は、慢性炎症におけるセマフォリンの関与を解明し、慢性炎症性疾患の予防・診断・治療法の開発を目指すものである。

これまでのところ、研究は当初の計画に沿って進捗しており、セマフォリン分子と免疫反応、炎症反応、発がんへの関与等に関する研究は、種々のノックアウトマウスの使用など、他の類似研究と比して非常に高いレベルを維持している。ただし、個々のセマフォリン分子が急性炎症、慢性炎症や発がん等にどのように関わるのか、その詳細な分子機序については不明な点が多く、さらなる研究の進展が望まれる。免疫・炎症反応、発がんの制御に関しては、きわめて社会ニーズが高く、これらの問題をセマフォリン分子研究の立場から明らかにしていくことが期待される。

研究体制については、基礎と臨床の融合など、必要な連携体制が構築されていて、製薬企業とのヒト化抗体などの開発も進んでおり、産業界等との連携によるネットワーク形成がうまくなされている。今後はセマフォリンを利用した慢性炎症性疾患の病勢判定や診断的応用など、臨床的な研究を推し進めるとともに、セマフォリンの慢性炎症のメカニズムへの関与についてさらに明らかにされることを望む。

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

制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発

## 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

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)

研究開発分担者

なし

## 中間評価結果

本研究課題は、制御性 T 細胞 (Treg) を標的とした免疫応答制御技術の開発を目指す中で、特に Treg による慢性炎症の抑制制御機構の解明、および Treg の分化誘導による新たな炎症性疾患治療法の確立を目指すものである。

これまでのころ、綿密に立てられた計画に沿って研究は順調に進展している。特に、自己免疫性関節炎を誘導する自己抗原が世界で初めて同定され、ヒトの関節リウマチでも本抗原に対する自己抗体が検出されたことは、想定を超える画期的な成果である。また、Treg の生成についてエピジェネティクス解析を活用して新たな概念を提唱し、それを証明しつつあることもきわめて高く評価される。

Treg を標的とした炎症の慢性化の制御は、有効ながん治療につながる可能性もあり、社会のニーズに対応する。

これまで国内外の共同研究は順調に進んでいるが、今後は Treg の慢性炎症に関する時空間的解析とその制御の詳細についても明らかにして欲しい。また、臨床との連携も深め、慢性炎症制御技術の開発についても研究も進行させていくことが望ましい。

本研究の成果は新しい免疫応答制御法の開発に大きく資するものであり、さらに画期的な成果が生まれることを期待したい。

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**

自然免疫における転写後調整を介した慢性炎症抑制メカニズムの解析

**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

竹内 理 （京都大学ウイルス研究所 教授）

研究開発分担者

なし

**中間評価結果**

本研究課題は、慢性炎症の発生・進展に重要な自然免疫細胞の活性化について、遺伝子の転写後制御の観点から、その詳細を明らかにし、慢性炎症制御法のための基盤技術の開発を目指すものである。

これまでのところ、研究は計画通り進捗しており、Roquin, Regnase-1, N4BP1などの炎症反応制御に必須の分子についてその作用機序の解明を行い、トップジャーナルへの論文発表を行っている。また、想定を超える研究成果も得られつつあり、基盤研究としては、質、インパクトともに高いレベルにある。今後は、知的財産の確保にも注力し、既存の概念を破るような大きな成果を得るべく、斬新な研究を展開していくことが期待される。

研究開発体制は充実しつつあり、臨床医とのネットワークが形成され、共同研究も広がってきている。ただ、ヒトに関する知見が少ないことから、研究の出口をはっきりと見据え、ヒト細胞も一部用いながら臨床データを集積・集約し、転写後調節を介した慢性炎症抑制を臨床的に応用する可能性についても明らかにすることを望む。

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。