

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  
課題事後評価結果

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  
課題事後評価委員会

— 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22年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：浅原 弘嗣 (東京医科歯科大学)
  - (2) 代表者：石井 優 (大阪大学)
  - (3) 代表者：井上 和秀 (九州大学)
  - (4) 代表者：清野 宏 (東京大学)
  - (5) 代表者：長澤 丘司 (大阪大学)
  - (6) 代表者：成宮 周 (京都大学)
  - (7) 代表者：松島 綱治 (東京大学)
2. 平成23年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：赤澤 宏 (東京大学)

# 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

研究終了時に実施。

### (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達成状況はどうか

#### ②研究開発成果について

- ・ 予定していた成果が着実に得られたか
- ・ 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たか
- ・ 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たか

#### 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たか
- ・ 十分な連携体制が構築されていたか
- ・ 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たか

#### ④今後の見通し

- ・ 今後研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

#### ⑤その他事業で定める事項

- ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか  
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)
- ・ 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ていたか
- ・ 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たか
- ・ 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）が図られていたか

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 1. 平成22年度採択研究開発課題

## 研究開発課題名

RNA 階層における炎症の時間軸制御機構の解明

## 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

浅原 弘嗣（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）

研究開発分担者

高田 修治（国立成育医療研究センター研究所 部長）

## 事後評価結果

本研究開発において、浅原チームは関節リウマチや変形性関節症などの関節の慢性炎症疾患において重要な役割を果たす miRNA を次世代シーケンシングなどの方法により同定を試みた。さらに、RNA 階層での炎症の制御機構を明らかにするために、軟骨の恒常性維持に重要な miRNA の解析を行い、RNA 結合タンパクによる炎症の慢性化機構の解明にむけた研究を行った。しかし、用いた臨床検体が数的、質的に十分でなかったこともあり、慢性炎症制御に鍵的役割を果たす miRNA 候補は現段階では見出されていず、miRNA の観点から関節慢性炎症性疾患の成因や慢性化の原因を解くと言う目標は未だ達成されていない。また、これまでに特許申請がなく、今後、より積極的な知的財産確保の努力が必要である。一方、研究開発代表者らによる TALEN および CRISPR 技術を用いた新たなノックアウトマウス作製法の開発は、特定の miRNA に対するノックアウトマウスを効率に正確かつ短期間に作製することを可能にし、創薬分野においても新技術の創出に資する可能性がある。また、新たに開発した 3' LUC reporter ライブラリーによる miRNA 標的遺伝子をスクリーニングする方法は、今後の研究発展につながる可能性がある。軟骨の保護に必須の miRNA の同定と個体レベルでのデリバリーシステムの構築の開発は、関節慢性炎症疾患の将来的な治療法開発において重要な貢献になる可能性があり、期待される。

これまでの知見を基に、関節における慢性炎症の具体的な制御法について今後のさらなる研究成果を期待する。

以上より、当初計画に照らしてほぼ妥当な成果が得られていると言える。

## 研究開発課題名

次世代の生体イメージングによる慢性炎症マクロファージの機能的解明

## 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

石井 優（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

## 事後評価結果

本研究開発において、石井チームは慢性炎症などで骨を破壊・吸収する破骨細胞の生体内での作用機序の解明、マクロファージや破骨細胞の機能分化が細胞周囲の微小環境、特に好氣的代謝によって制御される機構を明らかにし、慢性炎症などにおけるマクロファージの機能分化についても生体内での制御機構を詳細に検討した。特に、肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症過程のタイムラプス解析を行い、慢性炎症の「初期現象」として脂肪組織に存在するマクロファージの動態が活性化することを発見し、この「初期現象」を誘導する重要なトリガー分子として S100A8 の同定に成功した。脂肪組織における慢性炎症をイメージングにより詳細に解析し、慢性炎症に先駆けて発現する分子を同定したことは評価される。しかし、慢性炎症制御分子として同定されたものが S100 関連分子 1 個であり、また、光刺激による遺伝子発現制御技術の開発については遅れをとった。研究成果の発表およびアウトリーチ活動、若手研究者のキャリアパス支援には積極的に取り組んでおり、高脂肪食摂取時に起こる脂肪組織での超初期での炎症性変化を明らかにしたことは、過食に対する警鐘として社会ニーズに対応する可能性がある。今後もチャレンジングな研究姿勢を継続することにより、さらに新規な研究成果を生み出して欲しい。

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

脳内免疫担当細胞ミクログリアを主軸とする慢性難治性疼痛発症メカニズムの解明

## 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

井上 和秀（九州大学大学院薬学研究院 教授）

研究開発分担者

木山 博資（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）

中西 博（九州大学大学院歯学研究院 教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、井上チームは神経障害性疼痛に重要な役割を担うミクログリアの活性化が転写因子 IRF8 により制御され、特にミクログリアでの P2X4 受容体の発現が IRF8 から IRF5 の情報伝達と P2X4 遺伝子プロモーターへの IRF5 の直接結合によることを明らかにした。また、神経障害性疼痛発症における BK チャネルの役割と P2X4 との関連、および線維筋痛症におけるミクログリアの関与を明らかにした。これらの成果により、今後の創薬の対象となりうる複数の分子を確定したことは高く評価できるが、P2X4 を活性化する ATP の放出機構の機序解明は今後の課題である。また、他の研究費による研究との切り分けが十分に出来ていないように見えた点は若干、懸念される。一方、IRF8、P2X4 受容体を介したミクログリア活性化が神経障害性疼痛に重要であることを明らかにしたことで神経障害性疼痛や線維筋痛症などの高度難治性疼痛に対する鎮痛薬開発への道が開かれ、実際に P2X4 受容体を標的とした創薬研究が開始されていることは高く評価できる。研究の進捗は予定通りで、成果は着実に得られたので、今後の更なる研究の展開を期待する。

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

炎症性腸疾患の慢性化制御機構の解明と治療戦略の基盤構築

## 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

清野 宏（東京大学医科学研究所 教授）

研究開発分担者

高橋 一郎（広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、清野チームは、腸内細菌、3型自然リンパ球、腸管上皮細胞の3者間相互作用により上皮細胞のフコシル化が制御され、これにより病原性細菌の定着の防止が図られることを明らかにし、腸管系の恒常的な状態における新たな自然免疫機構を発見した。さらに、ストレスや細胞損傷により放出されるATPが、腸管ではP2X7受容体を介してマスト細胞を活性化し、マスト細胞の脱顆粒により腸炎の増悪に寄与することも明らかにした。また、転写因子SpiBが腸管の抗原取り込み細胞であるM細胞への分化に中心的に働き、組織内共生細菌Alcaligenes属がM細胞からパイエル板内部へ取り込まれることも明らかにした。共生細菌の生物学的意義については今後の解明が必要ではあるが、上皮細胞におけるフコシル化糖鎖発現については新たな診断マーカーの開発が実際に行われつつあり、臨床面からも役立つと考えられる。また、腸管の催炎症機構、炎症抑制機構についてきわめて優れた研究成果とインパクトの高い発表論文が出ていることは高い評価に値する。研究計画は、当該CREST課題を十分に考慮した内容で構築され、若手の育成についても非常に優れており、多くの若手PIを既に生み出してきたことは特記されるべきことである。一方、炎症の慢性化に関する機構については十分な解明がされていない。また、知財確保に対しての一層の努力が必要である。

炎症性腸疾患の治療法に関する社会的ニーズは高く、本研究成果から新たな治療法、創薬が期待できる。これまでの知見を基に、特に慢性炎症の具体的な制御法について今後の更なる研究を期待する。

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

炎症の慢性化における造血幹細胞・前駆細胞ニッチの役割とその制御

## 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

長澤 丘司（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

研究開発分担者

なし

## 事後評価結果

本研究開発において、長澤チームは骨髄のニッチを構成する細網細胞（CAR 細胞）に特異的に発現する転写因子 Foxc1 を同定し、Foxc1 が CAR 細胞における造血幹細胞・前駆細胞ニッチ構成能の維持に必須であることを世界に先駆けて明らかにした。そして、LPS が CAR 細胞表面上の TLR4 を介して転写因子 Foxc1 の発現を低下させ、CXCL12 と SCF の発現を低下させることを明らかにした。慢性炎症に骨髄が重要な役割をするという仮説から、骨髄における造血幹細胞ニッチの同定に挑み、ニッチ細胞とその鍵分子の同定、さらに炎症と骨髄ニッチの関係を明確にしたことは高く評価される。また、CAR 細胞の慢性炎症における役割を明らかにするために、催炎症サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-1）受容体遺伝子発現を CAR 細胞のみで欠損させた遺伝子改変マウスが作成されたことは、炎症における CAR 細胞の役割の解明、および炎症制御における新技術の創出に資する可能性がある。

一方、上記の CAR 細胞選択的催炎症サイトカイン（TNF $\alpha$ 、IL-1）受容体欠損マウスが出来たのが本研究のきわめて後半段階となり、慢性炎症研究という観点からは十分な結果が得られておらず、若手育成や特許出願による知財確保の点でもやや不十分であった感が否めない。

今後、慢性炎症解析のために作った新規モデルマウスの解析が進み、慢性炎症の機構解析、新規診断法、治療法の開発の観点から新たな展開に繋がることを期待する。

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

プロスタグランジンを引き金とする炎症慢性化機構の解明

## 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

成宮 周（京都大学大学院医学研究科 特任教授）

研究開発分担者

牛首 文隆（旭川医科大学医学部医学科 教授）

小林 拓也（京都大学大学院医学研究科 准教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、成宮チームはプロスタグランジン（PG）の免疫炎症・慢性炎症への関与とメカニズムの解明、うつ状態発症における炎症関連分子の関与とメカニズムの解明、ヒト EP4 受容体とその立体構造を認識する抗体の複合体の結晶化に成功し、EP4 受容体の構造を 3.2 Å の分解能で明らかにした。すなわち、炎症が慢性化するメカニズムについて、PG を軸に解析し、これを基に慢性炎症が基盤をなす免疫疾患、がん、代謝性疾患、精神疾患における PG の働きとその作用機構を解明してきた。特に、PG がサイトカインと共同して炎症を促進することを明らかにし、PG が炎症の発症時のみならず炎症の慢性化においても重要なメディエーターであることを明らかにした。さらに、X 線結晶解析により PG 受容体の立体構造の概要を明らかにすることで、慢性炎症に対する新たな制御戦略・制御方法の開発に道筋をつけたことは高く評価される。

各疾患で得られた研究成果は、いずれも社会的ニーズに適合したものであり、特に EP4 受容体の結晶化の成功により今後の創薬が十分に期待出来る。

当該 CREST 課題を十分に配慮した研究であり、国内外の研究者や臨床医、産業界等と適切な連携体制、若手指導体制も極めて優れている。研究は計画に従って進捗し、達成度も十分であり、高く評価される。

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。

## 研究開発課題名

慢性炎症に伴う臓器線維化の分子・細胞基盤

## 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

松島 綱治（東京大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

和田 隆志（金沢大学医薬保健研究域医学系 教授）

義江 修（近畿大学医学部 教授）

上阪 等（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）

稲垣 豊（東海大学医学部 教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、松島チームは肺線維化の過程において活性化常在性線維芽細胞が傷害部位へ移動・集積することにより線維化巣が形成されること、活性化線維芽細胞の前駆細胞は骨髄由来線維芽細胞、上皮細胞、血管周囲細胞ではなく、常在性線維芽細胞であることを明らかにし、線維芽細胞の新たな活性化マーカーとしてオステオポンチンを同定した。しかし、当初計画していた線維芽細胞の fate mapping が成功せず、線維芽細胞の epigenome, transcriptome 解析においては得られた結果の解析が十分でない。また、チーム内共同研究者により肝臓、心臓、腎臓、肺などにおける線維化の機構においていくつか重要な知見が得られたが、孤発的、記述的で、現段階では研究代表者による研究を強化する段階に達していない。慢性炎症における線維化分子機構解明のために挑戦的かつ集学的な研究が行われたことは評価できるが、共同研究者と研究テーマが多すぎたこともあり、CREST 研究としてのチーム内研究成果の十分な統合に至っていない憾みがある。一方、これまでに行われた線維芽細胞の epigenome, transcriptome 解析が期待通りに進めば、今後、新知見がもたらされる可能性がある。また、新たに開発されたマイクロデバイスを用いた包括的 1 細胞トランスクリプトーム法により、炎症部位に存在する個々の細胞が発現する分子群ならびに細胞・分子間相互作用の 4 次元的解析が期待できる可能性がある。今後、慢性炎症に関する基盤技術の創出を目指した更なる研究の進展を期待する。

以上より、当初計画に照らしてほぼ妥当な成果が得られていると言える。

## Ⅱ. 課題別評価結果

### 2. 平成23年度採択研究開発課題

## 研究開発課題名

老化関連疾患における慢性炎症の病態生理学的意義の解明

## 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

赤澤 宏（東京大学大学院医学系研究科 講師）

研究開発分担者

李 鍾國（大阪大学大学院医学系研究科 准教授）

## 事後評価結果

本研究開発において、赤澤チームは、補体分子 C1q が加齢に伴い血中で増加し、骨格筋において Wnt シグナルを活性化することにより骨格筋再生能低下を引き起こすことを報告し、さらに、高血圧誘導性動脈リモデリングの初期において C1q-Wnt 経路が活性化され、C1q 欠損マウスにおいては動脈リモデリングの抑制が認められることを明らかにした。心不全、動脈硬化、骨格筋傷害モデルなどにおいて C1q, Wnt の関与を明らかにしたことは評価できるが、C1q 研究に必要な特異的分子ツールの開発が不十分であり、当初の目標であった老化および慢性炎症状態における C1q の機能的役割、特に C1q による Wnt 経路活性化の意義を明らかにするには至らず、この点については開発時に得られていた研究結果を超えるものがあまり得られていない。また、その結果と思われるが、特許出願が皆無であり、臨床研究者からの視点による革新的な研究成果の積み上げとその展開・応用が大いに期待されていたものの、その実現には至っていない。マネージメントにおいては、得られたデータを研究開発代表者が責任をもって管理する体制が当初不十分であったが、研究代表者交代後はデータ管理に関する責任感がチーム内で次第に醸成されつつあるようである。研究代表者交代というきわめて困難な状況を乗り越えて幾つかの論文を発表し、本研究終了に至ったことは評価できるが、老化を導く慢性炎症の機序を C1q 依存性 Wnt 活性化の観点から明らかにするという当初の研究目標には、現段階ではあまり近づいていず、これまでのところ不十分な研究進捗状況であると言わざるを得ない。

以上より、当初計画から見て成果は不十分であると思われる。