

# 革新的先端研究開発 支援事業



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

基盤研究事業部 研究企画課

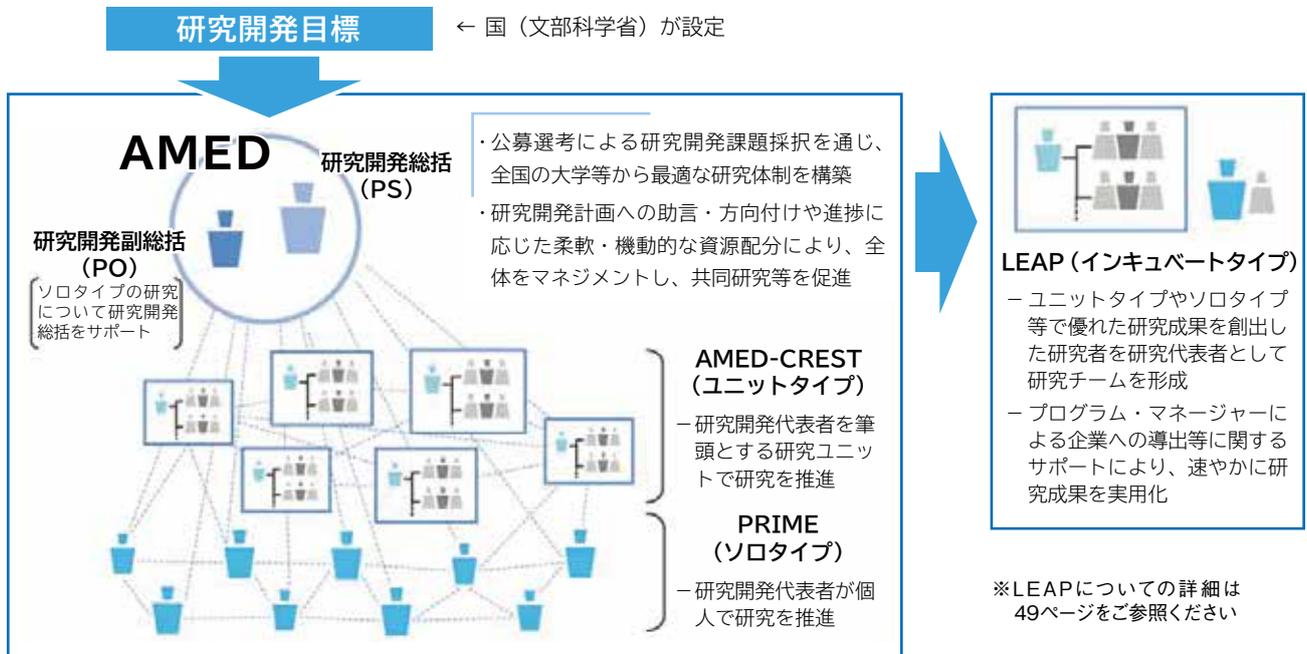


# 革新的先端研究開発支援事業

## 【趣旨および目的】

革新的な医薬品や医療機器、医療技術等を創出することを目的に、国が定めた研究開発目標のもと、大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究開発体制を構築して研究を推進します。画期的シーズの創出・育成に向けた先端的研

究開発を推進するとともに、有望な成果について研究の加速・深化を行います。革新的先端研究開発支援事業は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、インキュベータタイプ (LEAP)、の3つの研究タイプから構成されます。



# AMED-CREST, PRIME

## 【概要】

- AMED-CREST は、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）で研究を推進します。
- PRIME は、画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人で研究を推進します。
- AMED-CREST、PRIME では、国が定めた研究開発

目標の下に推進すべき研究開発領域と、その責任者である PS 及び PO を AMED が定めます。PS は PO とともに研究開発課題の選定、研究開発計画の調整と承認、課題評価等のマネジメントを行います。また、PS・PO によるマネジメントや研究開発領域内の連携によって、組織の枠を超えた研究開発体制を構築し、研究の可能性を最大に引き出すことを目指します。

## 【研究開発期間と研究開発費】

研究タイプ	研究開発期間	年間研究開発費（直接経費）
AMED-CREST	原則5年半以内	1課題あたり総額1.5～5億円程度
PRIME	原則3年半以内	1課題あたり総額3～4千万円程度

# 革新的先端研究開発支援事業 研究開発領域等一覧

## ●研究開発領域（AMED-CREST, PRIME）

キーワード	研究開発領域名
微生物叢	微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明  
メカノバイオ	メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出  
脂質	画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明  
疾患代謝	疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出 
恒常性	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 
エピゲノム	エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出 
慢性炎症	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 
脳神経回路	<終了領域> 脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出 
iPS	<終了領域> 人工多能性幹細胞（iPS 細胞）作製・制御等の医療基盤技術 
免疫機構	<終了領域> アレルギー疾患・自己免疫疾患などの発症機構と治療技術 

## ●インキュベートタイプ（LEAP）

LEAP (Leading Advanced Projects for medical innovation) 

ページ

49





# 微生物叢

## 微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズム解明

### 【研究開発目標】

宿主と微生物叢間クロストーク・共生の解明と健康・医療への応用



研究開発総括 (PS)

**菅川 千尋**

千葉大学真菌医学研究センター  
センター長



研究開発副総括 (PO)

**大野 博司**

理化学研究所 統合生命医科学研究センター  
粘膜システム研究グループ グループディレクター

本研究開発領域では、ヒト微生物叢の制御に着目した新しい健康・医療シーズの創出に資する、微生物叢と宿主の相互作用・共生の理解と、それに基づく疾患発症のメカニズムを解明することを目的とします。

消化器、皮膚、口腔、鼻腔、呼吸器、生殖器等の人体が外部環境と接するあらゆるところに、細菌や真菌、ウイルス等の様々な微生物が生息しており、それぞれ特有な微生物叢を形成しています。近年、この微生物叢が多くの疾患や病態において健常者と異なることが明らかとなり、微生物叢が私たちの健康や疾患に深く関与していることが示唆されています。しかしながら、微生物叢の形成・変化、健康や疾患発症・進行への関与といった、微生物叢と宿主の相互作用・共生・疾患発症のメカニズムについては未だ多くの点が不明のままです。

本研究開発領域では、そのメカニズムを包括的に理解し、微生物叢と宿主の相互作用という新しい機序に基づく健康・医療技術シーズの創出につなげることを目指します。

### アドバイザー

**椋島 健治**

京都大学大学院医学研究科 教授

**北野 宏明**

システム・バイオロジー研究機構  
会長

**熊ノ郷 淳**

大阪大学大学院医学系研究科 教授

**黒川 顕**

国立遺伝学研究所 教授

**坂田 恒昭**

塩野義製薬株式会社  
シニアフェロー

**白髭 克彦**

東京大学分子細胞生物学研究所  
教授

**土肥 多恵子**

国立国際医療研究センター 研究所  
部長

**林 哲也**

九州大学大学院医学研究院 教授

**福崎 英一郎**

大阪大学大学院工学研究科 教授

**松木 隆広**

株式会社ヤクルト本社 中央研究所  
室長

## 皮膚細菌叢と宿主の相互作用 理解に基づく炎症性疾患制御法 の開発

平成28年度採択



天谷 雅行

慶應義塾大学医学部皮膚科 教授



皮膚微生物叢を構成する細菌種が、健常状態においてどのように宿主の免疫応答を制御するか、細菌叢のバランスが崩れるとなぜ皮膚炎が誘導されるのか、皮膚細菌叢と炎症の関係を明らかにします。さらに、皮膚細菌叢が生息する場である角層（皮膚最外層）を統合的に理解し、細菌叢生態に影響する宿主側の要因を明らかにします。角層環境を制御することにより炎症を抑制する、アレルギー疾患に対する新たな治療法の開発を目指します。

## パーキンソン病の起因となる 腸管 $\alpha$ -synuclein異常蓄積に対する 腸内細菌叢の関与の解明

平成28年度採択



大野 欽司

名古屋大学医学系研究科 教授



腸管神経叢に異常蓄積した $\alpha$ -synucleinがプリオンの性質を有し、パーキンソン病(PD)の原因となることが近年明らかになり、腸内細菌叢の関与が示唆されています。本研究は、PDとLewy小体型認知症(DLB)を対象として経時的な臨床症状・バイオマーカー・腸内細菌叢の取得・解析を行い、機械学習手法を用いてPDの腸管発症における腸内細菌叢の役割を横断的かつ縦断的に明らかにすることを旨とします。

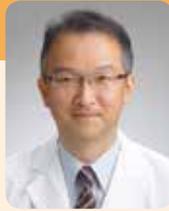
## 腸内細菌-上皮細胞相互作用 から読み解く疾患発症 メカニズムの解明

平成28年度採択



金井 隆典

慶應義塾大学医学部  
内科学(消化器)教室 教授



近年の研究成果により、腸内細菌叢の多様性が、ヒトの健康維持や疾患発症と関連していることが示唆されています。本研究では、新規に確立した2次元ヒト腸管オルガノイド培養系を用いて、腸内細菌と宿主(ヒト)における相互作用から波及する効果の分子メカニズムを読み解くことで、糞便移植の最良の条件による新規治療法開発、またその背後に存在する神経・免疫疾患との関連性を理解し、創薬開発に繋げることを目的とします。

## 腸内微生物叢の 宿主共生と宿主相互作用 機構の解明

平成28年度採択



竹田 潔

大阪大学大学院医学系研究科 教授



腸内微生物叢が腸管腔に共生するメカニズムや全身の生理機能に関わるメカニズムは理解されていません。本研究では、ヒト腸内細菌叢と真菌叢を標的として、腸内微生物叢間の相互作用による宿主共生メカニズムを明らかにします。また腸内微生物叢が、腸管腔内に炎症を惹起することなく定着・共生し、宿主と相互作用するメカニズムを、特に腸内微生物叢が産生する代謝産物に着目し、明らかにします。

## 腸内細菌叢のがん免疫応答 への関与の解明による がん治療への展開

平成28年度採択



西川 博嘉

国立がん研究センター/  
先端医療開発センター免疫TR分野 分野長



がん治療の新たな選択肢としてがん免疫療法が注目を集めているが、依然として臨床効果が認められない患者が存在する。治療有効例と無効例を規定する要因は、腫瘍側と患者側の両者の多様性に帰趨すると考えられる。本研究では宿主代謝・腸内細菌叢という体内環境因子の多様性について解析し、免疫応答への影響を解明する。腸内細菌叢が「がん」に与える影響を通じて、免疫寛容-免疫監視と腸内細菌叢の関連の解明へと発展させる。

## 遺伝統計学が紐解く 微生物叢・宿主・疾患・ 創薬のクロストーク

平成28年度採択



岡田 随象

大阪大学大学院医学系研究科 教授



遺伝統計学は、一次的に処理された多彩な大容量データを解釈し、社会還元する際に有用な学問分野として注目を集めています。本提案では、次世代シーケンサーなどの最新技術により得られた、微生物叢に関わる多層的なオミクス情報を対象に、遺伝統計解析手法に基づく分野横断的な統合を行います。微生物叢と宿主との関わりにおける個人間の多様性に着目した、疾患病態の解明や新規創薬シーズの導出を目指します。

## 発見マッピング法による 細菌叢電気相互作用の 追跡と制御基盤の構築

平成28年度採択



岡本 章玄

物質材料研究機構  
エネルギー・環境材料研究拠点 主任研究員



自然環境中では電子を細胞間で移動させ、そのエネルギーを分け合い「電気共生」する細菌叢が知られています。これまで、電気共生はヒトや疾患関連の細菌叢では知られていませんでしたが、私たちは世界に先駆け複数の病原細菌で電気共生を可能にする特性を発見し、研究を進めています。本研究では、バイオフィルム内の個々の細菌の遺伝子発現を追跡する技術を開発し、細菌間の電気相互作用を検証、細菌叢を電気で制御する技術へ繋げます。

## 高完成度ドラフトゲノム構築 による種内変異レベル 解像度のメタゲノミクス

平成28年度採択



梶谷 嶺

東京工業大学生命理工学院 助教



微生物叢の組成を調べるためには、16S rRNA 配列などの、菌ゲノム中のごく一部のマーカー配列を読み取る手法が広く用いられます。しかし、菌ゲノム中の点変異などの小規模な変化が、薬剤耐性などの菌の形質を決定的に変えることもまた判明しています。本研究では、微生物叢内の菌のゲノム全体を詳細に解析することで、マーカー配列を調べるだけでは解明できないような微生物叢の性質を、情報解析を中心に探ります。

## 幼児期の IgE 応答制御による 腸内細菌仮説の検証

平成28年度採択



金 倫基

慶應義塾大学薬学部 准教授



食物アレルギーを持つ患者は、この十数年の間増加傾向にあります。未だ根本的な予防・治療法は確立されていません。近年、腸内細菌叢の構成異常と食物アレルギーとの関連性が指摘され、注目を浴びています。そこで本研究では食物アレルギー反応に重要な役割を果たしている IgE の産生を抑えるヒト由来の腸内細菌を探索し、その抑制機構を明らかにすることで、食物アレルギーに対する新規治療法の開発を目指します。

## 腸管上皮細胞の糖鎖を介した 腸内微生物叢制御機構 の解明

平成28年度採択



後藤 義幸

千葉大学真菌医学研究センター感染免疫分野  
准教授



腸内には無数の微生物が住み着いています。腸管を覆う上皮細胞はこれら微生物に直接対峙しており、糖鎖の一種である  $\alpha$  1, 2- フコースを細胞表面に発現することで、微生物との共生環境を作り出しています。本研究では、腸管各部位において上皮細胞の糖鎖やその他の共生・免疫因子による微生物叢の恒常性制御機構を明らかとし、微生物叢の破綻によって引き起こされる炎症性腸疾患や代謝疾患の発症機序の解明を目指します。

## メタゲノムアセンブリに基づく メタトランスクリプトーム解析手法の構築と コモンマーモセットメタトランスクリプトーム地図の作成

平成28年度採択



榊原 康文

慶應義塾大学理工学部 教授



日本で開発され世界で利用されているメタゲノム専用アセンブラである MetaVelvet を応用することにより、感度良く存在比率の低い細菌群まで深く検出可能な高精度メタトランスクリプトーム解析のバイオインフォマティクス手法を構築します。次に、次世代前臨床研究実験動物であるコモンマーモセットを用いて常在細菌叢を形成する大腸をはじめとする臓器のメタトランスクリプトーム地図を作成します。

## 難培養微生物の 分離培養と微生物間 共生機構の解明

平成28年度採択



坂本 光央

理化学研究所バイオリソースセンター  
微生物材料開発室 専任研究員



ヒトの腸内細菌叢は多種多様な種で構成されており、その多くが未分離・未分類の細菌であることが明らかになっています。本研究では、難培養微生物を単離するために、新たな培養システム系や複数種による共培養系の確立を目指します。さらに、分離培養株を用いてその特性を明らかにするとともに、得られた情報を基にした複数種での共培養を行うことで、微生物叢と宿主の相互作用に関するメカニズムを解明するための基盤を構築します。

## 新生児腸内細菌叢 形成メカニズムの解明

平成28年度採択



澤 新一郎

北海道大学遺伝子病制御研究所 准教授



新生児期は腸内への細菌生着が開始する重要な時期ですが、特定の種類の細菌が選択的に生着する仕組みはこれまで解明されていません。本研究では新生児腸管に豊富に存在する自然リンパ球に注目し、腸管内への細菌生着や宿主免疫系のデザインに果たす役割を解明します。本研究により、新生児壊死性腸炎の病態解明や、成人での発症が増加している炎症性腸疾患や肥満等の代謝疾患と腸内細菌の関係が明らかになり、新たな疾患予防法の開発に繋がることが期待されます。

# メカノバイオ

## メカノバイオロジー機構の 解明による革新的医療機器 及び医療技術の創出

### 【研究開発目標】

革新的医療機器及び医療技術の創出につながる  
メカノバイオロジー機構の解明



研究開発総括 (PS)

**曾我部 正博**

名古屋大学大学院医学系研究科  
メカノバイオロジー・ラボ 特任教授



研究開発副総括 (PO)

**安藤 譲二**

獨協医科大学医学部  
生体医工学研究室 特任教授

本研究開発領域は、生体における物理的刺激の感知・伝達・応答機構を解明し、医療応用につながる基盤技術を創出することを主要な目的としています。

生体を構成する細胞は骨格筋や臓器の動き、血流や重力、あるいは隣接する細胞や基質に起因する様々な物理的刺激に晒されていると同時にそれらを自らの増殖、分化、死、形態形成、運動の調節などに利用しています。しかし、物理的刺激がどのように感知され、細胞内でシグナルに変換された後、最終的な生理的応答や病理的応答を導くかの具体的な仕組みは明らかではありません。メカノバイオロジーは、この問題の解明を通して細胞、組織・器官、個体の構造と機能の調節に果たす物理的刺激の役割を明らかにするため、物理学、工学、医学、生物学が融合して誕生した新しい研究開発領域です。

物理的刺激の感知、応答機構の解明は、個体の発生、成長や組織形成、その破綻としての疾病、あるいは組織・臓器の再生医療など、未解決の重要課題の解明に向けた新たな突破口を開くことが期待できます。また、物理的刺激を定量的に負荷・制御できるデバイスや物理的刺激に対する生体反応を高精度に計測する基盤技術の開発が期待できます。

### アドバイザー

**長田 義仁**

理化学研究所 客員主管研究員

**小寺 秀俊**

京都大学工学研究科・マイクロ  
エンジニアリング専攻 教授

**佐藤 正明**

東北大学  
学際科学フロンティア研究所 所長

**重松 貴**

オリンパスモバイオマテリアル(株)  
社長付特命プロジェクト担当

**武田 伸一**

国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 所長

**成瀬 恵治**

岡山大学大学院医歯薬学  
総合研究科システム生理学 教授

**西本 尚弘**

株式会社島津製作所  
基盤技術研究所 副所長

**水村 和枝**

中部大学生命健康科学部・  
理学療法学科 教授

## 細胞質から核に至る力覚機構の解明と新技術開発から医学展開を目指す基礎研究

平成27年度採択



小椋 利彦

東北大学加齢医学研究所 教授



力刺激から遺伝子発現に至るシグナル経路を、循環器、運動器、代謝を中心に解析します。MEMS や細胞内物体導入法を深化させて核膜やクロマチンの物性測定、物理的制御などの技術開発を行います。また、遺伝子発現を担う因子を特定して、力刺激を mimic する方法や薬剤 (exercise mimetics) の発見を目指します。すでに発見した exercise pill 候補薬の作用機序を明らかにします。

## 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発

平成27年度採択



木戸秋 悟

九州大学先端物質化学研究所 教授



再生医療への臨床応用の進む間葉系幹細胞 (MSC) は、培養力学場条件に依存した幹細胞性の劣化を受けやすく、その品質保持には特別な留意が必要です。我々は、細胞培養ゲルに硬さ軟らかさの異なるマイクロ領域を刻み込む独自技術を応用し、MSC の未分化状態を保持させる「分化フラストレーション」現象を発見しました。本研究ではこの現象のメカニズムの解明とともに、MSC の幹細胞性を保持する培養材料を開発します。

## 骨恒常性を司る骨細胞のメカノ・カスケードの解明

平成27年度採択



中島 友紀

東京医科歯科大学医歯学総合研究科 教授



運動などの刺激が骨を強くする一方で、宇宙空間や寝たきり状態では骨が弱くなることはよく知られています。しかし、骨がどのように力学的な変化を感受し応答することで、その組織量を再構築しているのかはいまだに良く分っていません。本研究は、骨の動的な恒常性を司る骨細胞における力学的変化への感受・応答シグナリング経路を「骨メカノ・カスケード」と名付け、その実態と破綻メカニズムの解明を目指します。

## 内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開

平成27年度採択



日比野 浩

新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授



聴覚はヒトの生命活動に必須な感覚です。この感覚は、内耳の「蝸牛」と呼ばれる臓器で、音が誘引するナノ振動が電気信号へ変換されることに始まります。世界人口の一角が罹患する難聴の多くは蝸牛の障害によりますが、殆どの原因は不明です。本研究は、異分野連携を介して、力学的視点から、蝸牛における音振動の鋭敏な受容・応答機構とその病態生理を解明します。さらに、抽出した作動原理に基づき、難聴治療に資する未来型人工聴覚器を創出します。

## 血管疾患発生機構の解明に向けた組織・細胞・核のメカノトランスダクションの統合解析技術の開発

平成27年度採択



松本 健郎

名古屋大学大学院工学研究科 教授



力学刺激を生化学応答に変えるメカノトランスダクションの機構のひとつとして、組織に加わる負荷が細胞を変形させ、それが核を変形させ、核の変形がクロマチンの配置を変化させ、これにより mRNA への転写が影響を受けることが考えられています。そこで本研究では、血管を対象に、実際の組織変形が細胞、核、クロマチンをどのように変形させるのか、実験と計算機解析を組み合わせることで詳細かつ定量的に明らかにすることを目指します。

## 血管のメカノバイオロジー：血流センシングと脳動脈瘤形成の分子機構

平成27年度採択



山本 希美子

東京大学大学院医学系研究科 准教授



本研究では血管細胞が血流や血圧に起因する力学的刺激を感知し、その情報を細胞内部に伝達することで細胞応答を起こすメカノトランスダクション機構を解明します。さらに、メカノセンシングを介して起こる細胞機能の変化が血流因子の関与する血管病である脳動脈瘤の発生・進展に果たす役割を明らかにするとともに、臨床例を対象に計算流体力学解析を行うことで脳動脈瘤の破裂予測やコイル塞栓術後の再発予測に使える診断ツールの開発を目指します。

## 腱・靭帯をモデルとした細胞内・外メカノ・シグナルの解明とその応用によるバイオ靭帯の創出

平成28年度採択



浅原 弘嗣

東京医科歯科大学医歯学総合研究科  
システム発生・再生医学分野 教授

腱・靭帯は、筋と骨を正確かつ強靭に結ぶことで機能を発揮する組織であり、その障害、疾病は患者に日常生活の著しい低下を強めますが、その発生・老化研究および再生医療は十分に進展していません。本研究では、腱・靭帯に特異的かつ必須の転写因子 Mxk を基軸にし、メカノ・シグナルを受けて腱細胞が強靭なマトリックス組織を作る過程を解明し、それを基盤にした腱組織のバイオ靭帯の開発や腱修復を促進する創薬を目指します。

## 機械受容応答を支える膜・糖鎖環境の解明と筋疾患治療への展開

平成28年度採択



金川 基

神戸大学大学院医学研究科 講師



糖鎖は細胞の膜環境を構成する重要な生体分子ですが、その量や質の違いが筋細胞の機械応答に影響を与え、時に疾患の要因になることがわかってきました。本研究では、機械受容応答に必要な糖鎖を中心とする膜分子環境を同定し、筋がメカニカルストレスを利用しながら恒常性を維持する仕組みを明らかにします。そして、糖鎖を操作することで筋疾患、筋萎縮、筋肉痛などの改善を可能にする医療技術の開発を目指します。

## がん-間質におけるメカノバイオロジー機構の解明

平成28年度採択



芳賀 永

北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授



がん組織は悪性度が進行するとともに硬くなることが知られています。本研究開発提案では、なぜがん組織は硬くなるのか、がん細胞はどのように組織の硬さを感じるのか、そしてなぜがん細胞は硬さを感じると悪性化するのか、という疑問に対し、がん細胞とその周辺組織（間質）に着目し、硬さ応答のメカニズムの解明を目指します。さらに、硬さ応答因子をターゲットとしたがんの早期診断法、組織の硬化を抑える新規治療法の開発を目指します。

## 筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー

平成28年度採択



東谷 篤志

東北大学大学院生命科学研究所 教授



筋萎縮の予防・症状緩和においてメカニカルストレス負荷の有効性は明白ですが、そのメカニズムの全容はわかっていません。本研究では、ミトコンドリアに注目して骨格筋の恒常性維持に関わるメカノセンシングとメカノトランスダクションの理解を進め、その破綻により寝たきりや無重力による筋萎縮が惹起されることを証明します。廃用性筋萎縮の新規予防/治療法開発へつなげる知見を得ることを目指します。

## 人工オルガネラ熱源の作製と細胞機能の温熱制御

平成27年度採択



新井 敏

早稲田大学理工学研究所 研究院講師(次席研究員)



熱によってガンを死滅させる手法に代表される温熱療法は、標準医療として定着しているとは言えません。熱ストレスが生命システムに与える影響の理解が細胞レベルで不十分であることが原因の一つと言われています。

本提案では、細胞の中の狙った場所にナノサイズの超微小な熱源を作る手法を開発し、熱ストレスと細胞機能の相関を1細胞レベルで解明します。より頑強な科学的な知見に基づく、次世代温熱療法の革新を目指します。

## 伸展刺激による心筋リプログラミング制御の分子機構解明と心臓再生への応用

平成27年度採択



家田 真樹

慶應義塾大学医学部 専任講師



心臓は拍動する臓器で伸展刺激を受けています。しかし心筋細胞の分化や再生における伸展刺激の役割やその分子基盤は不明です。私たちはこれまでに心筋特異的な3つの転写因子(Gata4, Mef2c, Tbx5)導入により線維芽細胞を心筋細胞に直接リプログラミングすることに成功し、生体内で心筋リプログラミングが促進することを見出しています。本研究では伸展刺激による心筋リプログラミング制御の分子機構を明らかにし、さらに心臓再生を目指します。

## 生体の機械受容機構の分子基盤と生理的意義の解明による革新的医療ターゲットの確立

平成27年度探沢



片野坂 友紀

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教



本研究では、多機能メカノセンサー TRPV2 を核として、多組織・多階層でメカノバイオロジー研究を展開します。様々な組織を対象としたメカノセンサー TRPV2・ノックアウトマウスを利用して、体の各所に備わった生体の機械受容システムの分子的基盤と生理的・病態生理的意義を解明することにより、生体のメカニカルストレスを利用した巧みな適応機構とその破綻による病態発症機構を解明し、様々な疾患に対する革新的医療ターゲットを確立します。

## 圧反射求心性神経のメカノバイオロジー機構の解明と、神経操作医療の試作

平成27年度探沢



神谷 厚範

国立循環器病研究センター研究所 上級研究員



頸動脈・大動脈の局所に分布する圧反射求心性神経は、動脈組織への機械的刺激として血圧を感知し、脳を介して全身の自律神経や循環器系臓器（心・腎・血管）、体血圧を調節する、生命維持の要のひとつです。本研究では、動物2光子イメージングや工学的システム同定によって、神経が血圧を感知し応答する実像や仕組みを細胞・細胞群レベルで解明し、血圧感知の本質に迫り、神経の人為的操作による未来医療の基盤を構築します。

## ストレス強度に応じた関節軟骨細胞のメカノレスポンスの変容機構の解明

平成27年度探沢



齋藤 琢

東京大学大学院医学系研究科整形外科 講師



変形性関節症は高齢者の健康寿命を脅かす代表的な運動器疾患であるが、その病態には不明な点が多くみられます。関節軟骨細胞の力学的ストレスに対する応答はその強度に応じて多様な変化を示すことが知られています。本研究課題では、関節軟骨に様々な強度の力学的ストレスを負荷し、感受・応答を詳細に解析、その変容のメカニズムの全貌に迫るとともに、応答機構の干渉手段を探索し、変形性関節症の予防法・治療法の開発に繋げることを目指します。

## 細胞核のマイクロメカニクスと機械受容メカニズムの解明

平成27年度探沢



島本 勇太

国立遺伝学研究所新分野創造センター 准教授



遺伝子発現の制御をつかさどる細胞核が力学情報の検出・変換機構を備えていることが長年示唆されていますが、その実体は明らかになっていません。本研究では、定量的な力の計測・操作ツールと高解像度のイメージング技術を駆使して、この細胞装置の力に対する変形応答と生化学・構造特性の関係を明らかにします。核の物性と機械受容のしくみを定量的に理解することで、分化制御や疾患治療の新たな戦略を創出することを目指します。

## 癌細胞の浸潤・転移を司る細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構の解明

平成27年度探沢



辻田 和也

神戸大学バイオシグナル研究センター 講師



浸潤・転移能が高い悪性癌細胞は、正常細胞と比較して、柔らかいことが分かってきました。しかし、細胞自身の硬さ・柔らかさに応答する分子機構は全く不明です。本研究では、細胞の硬さを決める重要な因子である細胞膜の張力と、それを感知する BAR タンパク質に着目し、癌細胞の浸潤・転移を司る細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構を明らかにし、細胞膜の張力を標的とした画期的な抗癌剤の開発に繋げることを目的とします。

## 生体内のメカニカル刺激を模倣したデバイスの開発と造血機能の再現

平成27年度探沢



鳥澤 勇介

京都大学白眉センター 特定准教授



本研究はマイクロデバイス技術を応用することで生体内の環境を模倣し、個々の環境因子に起因する細胞機能を再現可能なデバイスの開発を目的としています。具体的には、発生過程において心臓の拍動の開始に同期して起こる血管内皮細胞の造血機能の再現、およびそのメカノバイオロジー機構の解明に取り組みます。これにより、ヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）からの造血幹細胞の作製、さらには生体外での骨髄機能の再現を目指します。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

## ゆらぎを利用した低侵襲な力測定による神経細胞オルガネラ輸送の解明

平成27年度探択



林 久美子

東北大学大学院工学研究科 助教



オルガネラ（細胞小器官）は、運び屋であるモータータンパク質によって輸送されます。この輸送により生命活動に必要な物質が細胞の隅々に行き渡ります。蛍光顕微鏡を用いたオルガネラ重心位置のゆらぎ計測とその数理解析に基づいて、オルガネラに働く力を測定する新しい技術を開発します。この手法を用いて神経細胞の軸索輸送とモータータンパク質の関係を解明し、これに起因する神経細胞の疾患との関連を調べます。

## 血管新生におけるメカトランスダクション機構の解明

平成27年度探択



福原 茂朋

日本医科大学先端医学研究所 教授



様々な疾患と関連する血管新生は、既存の血管から血管枝が出芽し新たな血管網を構築する現象です。本研究開発では、ゼブラフィッシュを用いた蛍光生体イメージングにより、①細胞接着装置によるメカトランスダクションが血管新生過程の内皮細胞の極性形成と運動を制御する分子機序、②内皮細胞に作用するシェアストレス及び静水圧が血管新生を制御する機構を解析し、血管新生におけるメカトランスダクション機構を解明します。

## 心臓メカノセンサー pannexin を標的とする革新的医療技術の創出

平成27年度探択



古川 哲史

東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授



最近心臓で、ギャップ結合チャネルファミリーの一員であるパネキシンが、機械刺激によりATPを細胞外に放出することが、心臓のメカノセンシング機構で重要であることが示唆されています。また、圧負荷や虚血などの病的刺激に対して、パネキシンは保護的に働くことが予備実験で分かっています。そこで、その機序をバイオイメージング技術を用いて検討し、新規心臓薬のシーズ探索を目的にパネキシン修飾低分子化合物のスクリーニングを行います。

## ナノ構造による遺伝情報選択制御の力学機構の理解と幹細胞分化制御への応用展開

平成27年度探択



三好 洋美

首都大学東京システムデザイン学部 准教授



生体を構成する細胞は、DNAに共通の遺伝情報を蓄えています。分化の過程で読み出し情報に相違が生じるために、異なる形態と機能を示します。本研究では、細胞が接触する微小環境の物性やナノ構造に応じてDNAに伝達される力が変化することで、分化の方向や状態が制御される機構を明らかにすることを目的とします。これを通して、人工的微小環境を利用して様々な組織や臓器をつくり出す、新しい生体組織工学の開拓に貢献します。医療の基盤を構築します。

## メカニカルフィードバックによる繊毛の自律的運動制御機構の解明

平成27年度探択



吉村 建二郎

芝浦工業大学システム理工学部 教授



繊毛・鞭毛の運動は、体液、粘膜、シグナル分子の輸送など、生命の維持のために必要不可欠なはたらきをもっています。本研究開発では、繊毛・鞭毛にかかる力学的負荷が大きくなると、運動の出力を上げたり方向を逆転させたりするという、メカニカルフィードバック制御機構を解明します。得られた知見を繊毛関連疾患の解明につなげ、さらに、繊毛・鞭毛の運動の制御因子に作用する薬剤の開発に発展させます。

## 光駆動型動的細胞操作材料の開発と構造力学場記憶機構の解明

平成28年度探択



宇都 甲一郎

物質・材料研究機構国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 若手国際研究センター 研究員



細胞は過去の力学的培養環境から得た情報を保持し、その後の自身の運命を決定するという「力学場記憶」機構を備えている可能性が示唆されていますが、その実体は明らかではありません。本研究は細胞に対して非侵襲な光刺激により培養細胞周囲の構造力学的環境を時間・空間的に任意制御可能である細胞操作材料の開発を目的とします。この新規な動的材料により細胞の力学場記憶機構の解明のみならず新たな記憶機構の探索を目指します。

## アクチン骨格再構築に 関連するメカノセンサー蛋白質 の同定とその機能解明

平成28年度採択



大橋 一正

東北大学大学院生命科学研究所 教授



私たちの体を構成する細胞は、様々な機械的な力を感じて体の恒常性の維持、形態形成などに寄与する重要な応答を行っています。本研究開発では、細胞が機械的な力を感じて細胞骨格と呼ばれる細胞内構造を作りかえる応答に注目し、機械的力のセンサーとして働く蛋白質を探索しその作用機構を解明します。本研究成果は、これらの分子機構の異常によって引き起こされる循環器疾患や癌などの原因解明に貢献します。

## 上皮組織の形状変化を介した メカノフィードバックによる 器官形成機構の解明

平成28年度採択



近藤 武史

京都大学大学院生命科学研究所 特定助教



器官がそれぞれに特徴的な生理的機能を発揮するためには、三次元形状と細胞分化が調和していなければなりません。本研究では、個体を用いた遺伝学スクリーニングやイメージング技術を用いて、器官形成過程において上皮組織の変形と細胞分化の間で作用するメカノフィードバックシステムの分子機構を明らかにすることによって、両者の調和した器官が秩序だって形成されるメカニズムの解明を目指します。

## アクチン線維が メカノセンサーとして働く メカニズムの解明

平成28年度採択



辰巳 仁史

金沢工業大学大学 バイオ・化学部  
応用バイオ学科 教授



私たちの体の細胞は、筋肉が発する力を含めて様々な力を常に受けています。こうした力は細胞を支えている細胞の“骨格”（アクチン線維など）を変形し張力を発生します。この張力は生命の維持に重要ですがその仕組みはよく分かっていません。私たちはアクチン線維が張力のセンサーとして働くことを世界に先駆けて示しました。本課題では先端的光学技術を用いて分子レベルでこのセンサーの動作の仕組みを解明します。

## 腎糸球体ポドサイトの メカノバイオロジーの解明と 糸球体内圧評価法の開発

平成28年度採択



長瀬 美樹

杏林大学医学部解剖学専攻 教授



原尿産生の際である腎糸球体ポドサイトには多数の突起が存在し、血行動態に起因するメカニカルストレスによりダイナミックな形態機能変化を起こし、蛋白尿を惹起します。本研究では、ポドサイトのメカノ刺激に対する応答機構をRhoファミリー低分子量G蛋白質やアクチン/ミオシンに着目して解析し、同時に糸球体内圧を反映する指標を探索することで、ポドサイトメカノバイオロジーの解明と糸球体内圧評価法の開発を目指します。

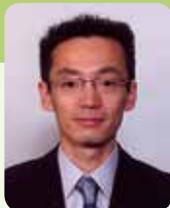
## リン脂質フリッパーゼを介する 膜張力感知機構の 筋管形成における役割

平成28年度採択



原 雄二

京都大学大学院工学研究科 准教授



骨格筋線維の形成過程では筋芽細胞が多数融合し、筋管と呼ばれる構造体へと分化します。細胞膜張力は筋管形成に必須であるにも関わらず、膜張力発生から筋管形成に至る分子機序は未だ不明です。本研究では細胞膜を構成するリン脂質と膜張力の関連に着目します。特に膜外層から内層へリン脂質を輸送するリン脂質フリッパーゼと膜張力感知機構の機能連関を追究することで、骨格筋形成原理の解明、筋疾患への治療法開発を目指します。

## 脳内浸透圧 /Na<sup>+</sup> レベルセンサーの動作機序と 生理機能の解明

平成28年度採択



檜山 武史

基礎生物学研究所 助教



体液の浸透圧やナトリウム (Na<sup>+</sup>) レベルは一定の範囲に保たれています。例えば、脱水状態では、体液の Na<sup>+</sup> レベルが上昇したことを脳内センサーが感知し、口渴感（水欲求）が惹起されると共に、塩欲求が抑えられます。また、体液 Na<sup>+</sup> レベルは、血圧制御にも関係しています。本研究は、そうした脳内浸透圧 /Na<sup>+</sup> レベルセンサーの分子実体を解明し、その動作機序と生理機能を明らかにすることを目指します。

## 低侵襲細胞表層イメージング による細胞の内因性力発生・維持 システムの動作原理の解明

平成28年度採択

**吉村 成弘**

京都大学 准教授



外部からの力学的刺激は、細胞・組織の活動や運命を決定する重要な因子であるが、外部刺激を受けていない細胞においても内因性の力は常に作用しており、細胞の恒常性維持に重要な役割を果たしている。本研究課題では、原子間力顕微鏡をベースとした独自の低侵襲バイオイメージング技術を用いて、内因性の力をその構成成分に分解しながら定量解析する技法をあらたに確立し、細胞が持つ力発生・維持システムの動作原理を解明する。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

# 脂質

## 画期的医薬品等の 創出をめざす脂質の 生理活性と機能の解明

### 【研究開発目標】

画期的医薬品等の創出をもたらす  
機能性脂質の総合解明



研究開発総括 (PS)

**横山 信治**

中部大学食環境創造研究センター長  
応用生物学部 特任教授



研究開発副総括 (PO)

**五十嵐 靖之**

北海道大学先端生命科学研究院  
招聘・客員教授

本研究開発領域では、脂質分子の機能発現を介した様々な疾患機序を解明することを通じ、必要な技術開発を行うとともに、最終的には、画期的医薬品や診断マーカー等、疾患の克服に資する新たな実用化シーズを創出することを目的とします。

具体的には、

1. 脂質分子の機能に着目した様々な疾患の機序を解明し、創薬ターゲットや診断マーカー等を始めとした画期的な実用化シーズの創出に貢献します。
2. 伝統的な生化学・分子生物学的手法に加え、ケミカルバイオロジー的手法や脂質 - タンパク質相互作用等の生物物理学的手法を活用し、脂質分子機能を自在に操作するための制御技術創出を目指します。
3. 質量解析 (マスマスペクトロメトリー ;MS) 技術をはじめ、CT、PET等を用いたイメージング技術など、超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術を開発します。

本研究開発領域では、我が国に蓄積された脂質研究の知見や、創薬基盤技術等を活用しつつ、不均一系を含む脂質特有の技術的障壁を解消し、幅広い疾患研究において脂質分子の機能に着目した疾患の機序解明等を行うことにより、創薬等の画期的な実用化シーズの創出を目指します。

### アドバイザー

**上杉 志成**

京都大学物質 - 細胞統合システム拠点  
教授

**小川 佳宏**

九州大学大学院医学研究院 教授  
東京医科歯科大学大学院医歯学  
総合研究科 教授

**千葉 健治**

田辺三菱製薬株式会社創薬本部  
フェロー

**西島 正弘**

昭和薬科大学 学長

**半田 哲郎**

鈴鹿医療科学大学薬学部 学部長

**深見 希代子**

東京薬科大学生命科学部 学部長

**福島 大吉**

小野薬品工業株式会社 上席パートナー

**最上 知子**

国立医薬品食品衛生研究所  
生化学部 前部長

## 1分子・質量イメージング 顕微鏡の開発と 細胞膜機能解析

平成27年度採択



上田 昌宏

大阪大学大学院生命機能研究科 教授



細胞膜は細胞の生存に重要な様々な機能を担っています。細胞膜における機能発現には、脂質による膜蛋白質の制御と膜蛋白質による脂質の制御が関与し、両者間のクロストークの解明が重要な課題となっています。本研究では、超解像蛍光顕微鏡と質量分析装置を一体化した新しい1分子・質量イメージング顕微鏡を開発し、細胞内シグナル伝達系を対象として脂質と膜蛋白質のクロストークが織りなす機能発現の仕組みを解明します。

## 脂質による体表面バリア形成の 分子機構の解明

平成27年度採択



木原 章雄

北海道大学大学院薬学研究院 教授



ヒトの体表面（表皮や眼）では脂質がバリアを形成し、病原菌、アレルゲンなどの侵入を防いでいます。バリアの異常は様々な皮膚疾患（魚鱗癬、アトピー性皮膚炎など）や眼疾患（ドライアイなど）を引き起こします。しかし、バリアを形成する特殊な脂質群の産生の分子機構に関して、未だ不明な点が多く残されています。本研究ではこれらを解明し、皮膚・眼疾患の原因治療を可能とする創薬の基盤を作ることを目的としています。

## 脂肪酸の鎖長を基軸とした 疾患の制御機構と医療展開に 向けた基盤構築

平成27年度採択



島野 仁

筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授



脂質の多様性は、含まれる脂肪酸の炭素鎖長や不飽和度により生み出されています。健康についてこれまで、脂質の量の多少が注目されてきましたが、脂質の質も重要であることがわかってきました。私たちは、生体脂質の新たな質的基軸として「脂肪酸鎖長」に着目し、疾患特に生活習慣病、脳、がんの発症進展にカギとなる脂肪酸を見出し、その生理・病態を解明することにより、診断・治療法の開発と新しい健康戦略の提言を目指します。

## 光による脂質の 同定制御観察技術すなわち オプトリポドミクスの創生

平成27年度採択



瀬藤 光利

浜松医科大学解剖学講座細胞生物学分野 教授



光で脂質を同定、制御、観察する新たな技術「オプトリポドミクス」を創出します。まず精密質量分析計とイオン化促進技術により質量顕微鏡法における脂質解析技術を強化し、病態において重要な機能性脂質を探索、同定します。また同定した脂質を時間的空間的に厳密に制御、観察するための光制御モジュールと光観察プローブを開発します。これらの技術を統合することで、将来の脂質を標的とする治療・創薬のための技術基盤とします。

## 病原体による 宿主脂質ハイジャック機序の 解明と創薬への応用

平成27年度採択



花田 賢太郎

国立感染症研究所細胞化学部 部長



ウイルス感染症の多くには有効な治療薬が今でもありません。動物細胞に寄生して増えるウイルス等病原体は、宿主細胞の脂質輸送タンパク質をハイジャックして宿主の脂質を優先的に利用していることが、私たちの最近の研究からわかってきました。そこで本課題では、病原体が宿主細胞の脂質を利用する分子メカニズムを脂質輸送との係わりに注目して解明し、さらに、その利用過程を阻害する薬剤を開発することを目指します。

## グルコース関連脂質の 作動機序を基軸とした 疾患メカニズムの解明

平成28年度採択



上口 裕之

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



生体内に微量に存在する新規グルコース関連脂質は、神経回路の構築を制御する細胞間情報伝達分子として発見されました。グルコース脂質とGタンパク質共役受容体による情報伝達は、脳脊髄だけではなく血液や代謝系の病態に関与することが示唆されています。本研究では、グルコース脂質の構造—機能相関および疾患病態での作動機序を明らかにし、診断マーカーや治療法開発に向けた新戦略を提供することを目指します。

## プロスタグランジン受容体の立体構造を基盤とした創薬開発を目指す革新的技術の創出

平成28年度採択



小林 拓也

京都大学大学院医学研究科 准教授



プロスタグランジンは、痛みや発熱などを引き起こす急性炎症だけでなく、炎症の慢性化により促進されるがん、骨代謝異常への関与が示唆されています。最近の私たちの研究により、プロスタグランジン受容体の立体構造が明らかになってきました。本研究では、脂質シグナルを選択的に制御するための開発基盤を構築し、プロスタグランジン受容体の立体構造を基盤としたアロステリック制御因子とバイアスアゴニストの創出を目指します。

## 酸化ステロールによる代謝制御基盤の構築と疾患発症の分子機構解明

平成28年度採択



佐藤 隆一郎

東京大学大学院農学生命科学研究科 教授



コレステロールは生体膜の主要構成成分ですが、その代謝制御破綻は種々の疾患を招きます。ステロール代謝を最も強力に制御する因子は酸化ステロールですが、合成様式、細胞内分布についての知見は乏しく、機能に関与するメディエーター分子の機能解明も十分とは言えません。本研究では、酸化ステロールを起点とした細胞内での重層的制御機構を解析し、疾患発症の分子機構を明確にし、次世代創薬への新たな提言を目指します。

## S1P 輸送体による細胞遊走制御機構の解明と輸送体を標的とした新しい創薬基盤技術の創出

平成28年度採択



西 毅

大阪大学産業科学研究所 准教授



細胞間情報伝達物質として機能するスフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) を細胞外に輸送する輸送体をすべて明らかにすることで、S1P の細胞内外での動態を完全に理解し、S1P 輸送体の関与する様々な疾病を明らかにします。さらに簡便な S1P 測定系を確立することで、阻害剤の探索や S1P などの細胞内動態の直接観察を進め、これまでに無い新しいトランスポーターオリエンティッドの画期的な医薬品の開発を目指します。

## 病原体糖脂質を介する新たな宿主免疫賦活機構の解明と感染症治療への応用

平成28年度採択



山崎 晶

大阪大学微生物病研究所 教授



感染症は、今なお世界における主要な死因の1つであり、その制御は普遍的な課題です。免疫細胞は、様々な受容体で病原体特有の脂質を認識し、排除応答を促します。一方、病原体は、これらの脂質を分解して免疫系の攻撃を回避していることもわかってきました。本研究では、新たな免疫賦活脂質の同定とその分解機構の解明を基盤に、脂質分解系を阻害して病原体に宿主免疫感受性を付与する、新たな感染症治療薬の開発を目指します。

## 宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けたミリュールリポドミクス基盤技術の構築

平成27年度採択



池田 和貴

理化学研究所統合生命医科学研究センター  
メタボローム研究チーム 副チームリーダー

腸内細菌が脂肪酸など代謝物を介して宿主の生体機能を調節するという新たなパラダイムが生まれつつあります。これらの共生関係から生まれる代謝クロストークを捉えるために、リポドミクスが注目されています。一方、宿主側にフォーカスした既存技術ではこの探索が非常に困難です。本研究では、腸内細菌由来のユニークな脂質代謝物を含めた高網羅的な探索を実現するため、ノンターゲット型のミリュールリポドミクスの構築を目指します。

## 上皮間葉転換における細胞膜脂質の変化とその意義の解明

平成27年度採択



池ノ内 順一

九州大学理学研究院 教授



上皮細胞は、隣り合った細胞同士で接着し、消化管などの器官の表面を覆う細胞シートを形成します。上皮細胞は外界からの栄養の吸収や不要物の排出を担う生命の維持に必須の細胞です。一方、上皮細胞から発生する癌や線維症などの病態では、上皮細胞は接着を失い間葉細胞と呼ばれる細胞に転換します。上皮細胞が間葉細胞に転換する際に変動する細胞膜脂質に着目して、病態との関わりを明らかにし、画期的医薬品の開発を目指します。

## 光遺伝学を基にしたイノシトールリン脂質制御による精神疾患病態の正常化の検証

平成27年度採択



上田 善文

東京大学大学院総合文化研究科広域システム科学系 特任研究員



自閉症、脆弱 X 症候群、Cowden 病などの精神疾患病態においては、神経細胞シナプスの形態に異常が見られます。シナプスが、記憶、学習によってその形をダイナミックに変えることを鑑みれば、精神疾患の原因はシナプスにあると考えられます。本研究では、イノシトールリン脂質がシナプスの形態を制御するという本研究者の知見を基にして、イノシトールリン脂質の精神疾患治療への可能性を最新の光遺伝学技術を用いて検証します。

## 炎症がん由来エクソソームにおける脂質の役割

平成27年度採択



幸谷 愛

東海大学総合医学研究所 教授



エクソソームは細胞間コミュニケーターとして働く小胞で、最近、特定の脂質の濃縮が示されました。エクソソームの中には核酸も含まれ、腫瘍由来エクソソームを取り込んだマクロファージ内で、その機能が大幅に増幅することが、EBV 関連リンパ腫形成に必須であることを見出しました。そこで、エクソソーム中の脂質が核酸の作用を増幅していると仮定し、その検証を行い、EBV 関連リンパ腫に対する新規治療開発の一助となることを目指します。

## 酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸に基づく医療基盤技術の開発

平成27年度採択



河野 望

東京大学大学院薬学系研究科 講師



生体膜リン脂質に豊富に存在しているアラキドン酸や DHA のような高度不飽和脂肪酸は容易に酸化され、「酸化リン脂質」を生成します。酸化リン脂質は、様々な病態との関連が示唆されていますが、その意義については不明な点が多く残されています。本研究開発では、酸化リン脂質から産生される生理活性脂肪酸に着目し、その産生・作用機構を解明するとともに、代謝性疾患との関わりを明らかにします。

## 細胞膜における脂質動態の制御機構の解明とその応用

平成27年度採択



鈴木 淳

京都大学物質・細胞統合システム拠点 教授



細胞膜のリン脂質は非対称性を有しており、ホスファチジルセリン (PS) は主に細胞膜の内側に保たれています。しかしながら血小板の活性化時やアポトーシス時などにおいては、リン脂質を双方向に輸送するスクランブラーゼの活性化によって PS は細胞表面に露出しシグナル分子として機能します。本研究では、将来的な応用への展開を目指し、脂質動態を制御するスクランブラーゼの活性化機構、生理的役割を明らかにします。

## 新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用

平成27年度採択



関谷 元博

筑波大学医学医療系内分代謝・糖尿病内科 講師



本研究では脂肪酸誘導体など複数の細胞内エネルギー代謝産物を検知し病態において重要な代謝経路群を制御することが明らかになったセンサー分子を切り口として新しい疾患治療法の開発を目指します。本分子を中心とした代謝制御システムの分子基盤を先進的な手法を駆使しつつ明らかにし、代謝疾患の分子レベルでの理解を深化させると同時に、最終的に本分子の特異構造を利用して疾患治療に応用可能な小分子化合物の同定を試みます。

## 生きた患者由来組織中の脂質組成を同定できる振動分光顕微鏡の開発

平成27年度採択



長島 優

東京大学大学院理学系研究科附属フotonサイエンス研究機構 特任研究員



患者様から採取した生検検体やそこから作成した iPS 細胞等の患者由来生体組織は、予め脂質分子に標識を施せないため、組織を生かしたまま脂質組成を調べることは従来極めて困難でした。本研究では、非標識下に脂質の種類と同定ができる振動分光技術を用いて、生きた患者由来組織中の脂質組成の空間分布を測定できる観測技術を開発し、脂質異常を来す疾患の診断や治療法開発に実際に役に立つアプリケーション戦略を提案します。

## 脳シナプスにおける 膜受容体パルミトイル化の 1分子動態解析

平成27年度採択

PRIME  
林 崇

国立精神・神経医療研究センター神経研究所  
室長



脂質には、栄養素、生体膜の構成成分、シグナル因子といった様々な生理機能があり、脳でも重要な役割を果たしています。その一つに、飽和脂肪酸がタンパク質に可逆的に結合し、膜局在と分子機能を制御するパルミトイル化修飾があります。本研究は、神経伝達物質受容体のパルミトイル化に注目して、1分子動態から個体の脳機能にいたる膜受容体脂質付加の意義を明らかにし、その破綻に伴う精神疾患の発症過程の解明を目指します。

## 子宮の生理的機能に関わる 脂肪酸代謝産物の同定と 機能の解析

平成27年度採択

PRIME  
廣田 泰

東京大学医学部附属病院女性診療科・産科  
講師



体外受精を含む生殖医療の進歩にも関わらず、着床障害の有効な治療はありません。これまでの研究により多価不飽和脂肪酸代謝に関わる酵素の働きが着床に重要とされていますが、その機能を担う代謝産物の詳細は不明です。本研究では、脂肪酸代謝に関わる酵素の欠損マウスによる着床障害モデルや脂肪酸代謝産物の網羅的な解析を利用して、着床のしくみや着床障害の原因を明らかにし、不妊症の診断・治療に役立てたいと考えています。

## コレステロールが制御する 繊毛機能とその破綻

平成27年度採択

PRIME  
宮本 達雄

広島大学原爆放射線医学科学研究所 講師



ヒト細胞表面に発達する一次繊毛は、細胞増殖・分化を担う細胞外シグナルを受容する「センサー」として機能する細胞小器官で、その異常は「先天奇形」や「がん」の原因となります。本研究では、繊毛膜のコレステロールによるシグナル受容機構を解明して、コレステロール代謝異常を起点とする繊毛病発症の疾患概念を確立します。さらに、繊毛コレステロール制御という新しい視点からの医薬品シーズの創出を目指します。

## 生理活性脂質 アルケニル型リゾリン脂質の 機能の解明

平成27年度採択

PRIME  
山本 圭

徳島大学生物資源産業学部 准教授



近年、脂質代謝関連酵素の遺伝子改変マウスを網羅的な脂質メタボロミクス解析することで、疾患に関わる脂質分子の機能が明らかにされつつあります。本研究では脂質メタボロミクス解析により難治性の肥厚性皮膚疾患を制御する新規生理活性脂質として発見されたアルケニル型リゾリン脂質の代謝や動態に関わる作用機構を明らかにし、新たなバイオマーカーの創生と創薬を通じて健康長寿社会の向上に貢献することを目指します。

## リガンドが不要な革新的 GPCR ツールを用いた脂質関連オーファン 受容体の機能解明

平成28年度採択

PRIME  
井上 飛鳥

東北大学大学院薬学研究所 准教授



Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は薬の標的として重要なタンパク質群です。従来の GPCR 研究手法ではその結合物質 (リガンド) が不明の GPCR (オーファン GPCR) を解析することは困難でした。本研究開発では、GPCR にリガンド結合状態を模すアミノ酸変異 (活性型変異) を導入することで、リガンドを必要としない GPCR の機能解明の戦略を実証します。本成果として、創薬対象のタンパク質や疾患が広がることを期待されます。

## 肺高血圧症の病態形成に関わる 機能性脂質の質的量的制御による 新たな治療戦略の創出

平成28年度採択

PRIME  
遠藤 仁

慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師



肺血管の狭窄と右心不全を特徴とする肺高血圧症は、依然病態と発症メカニズムが十分解明されていない治療困難な疾患の一つです。生体内で心血管の機能を正にも負にも制御する脂質は、本疾患の治療標的として注目されています。本研究では、肺高血圧症における肺のさまざまな活性脂質の役割や不全心における脂質代謝の変化を明らかにすることで、脂質の適切な量的質的コントロールによる新たな治療手段の創出を目指します。

## 新規T細胞サブセットを規定する コレステロール代謝酵素の機能解析 と疾患制御への応用

平成28年度採択



高橋 勇人

慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師



CD4<sup>+</sup>T細胞は感染症やアレルギーに深く関わる重要な免疫細胞です。本研究では全く新しい機能を持つT細胞を同定することを目指します。目標のT細胞はコレステロールの代謝酵素の一種を持っていると考えられ、既知のT細胞には見られない性質です。その代謝物が免疫を抑える作用に関わる可能性が示唆されています。本研究でこの代謝物が細胞に働く仕組みを詳細に検証することで、新しい治療法や薬の開発につながることが期待できます。

## PI4P駆動型脂質対向 輸送システムの分子機構と その生理機能の解明

平成28年度採択



中津 史

新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授



脂質は細胞内で正しく輸送されて、はじめて正しく機能します。脂質輸送の制御異常は疾患につながることがわかっていますが、その制御機構には依然不明な点が多く存在します。本研究では、小胞体と細胞膜の膜接触部位において、異なる脂質が小胞体と細胞膜の間で交換輸送される仕組み（脂質対向輸送機構）とその生理機能を明らかにし、脂質の輸送・代謝異常を伴う疾患やがん等の機序解明と、医薬品シーズ創出を目指します。

## ポリホスホイノシタイド 代謝異常による疾患発症機構の 理解および病態改善

平成28年度採択



中村 由和

東京薬科大学生命科学部 講師



アトピー性皮膚炎をはじめとした炎症性皮膚疾患はかゆみや外見の悪化などにより患者さんのQOLを著しく損ないます。本研究開発は皮膚細胞が産生する内因性のリン脂質代謝酵素と炎症性皮膚疾患病変部に存在する病原菌が分泌する外因性のリン脂質代謝酵素に着目し、リン脂質代謝異常と炎症性皮膚疾患の関連を明らかにすることにより、炎症性皮膚疾患発症、悪化の仕組みの理解や新たな治療法開発の一助となることを目指します。

## 糖脂質の代謝と 分子相互作用を解明する 分子ツール創製

平成28年度採択



平井 剛

九州大学薬学研究院 教授



本研究では、細胞膜などで細胞の状態をコントロールしていると考えられている、糖脂質の機能解明に貢献しうる分子ツールの開発を目指します。糖脂質は、糖部・脂質長の違いによって異なる機能を有すると考えられていますが、代謝によってその構造が細胞内で変化してしまいます。本研究では、「特定の糖脂質」の「作用点」と「代謝」を細胞内でも解析できる分子を、有機化学的な知見を活かして設計・開発することに取り組みます。

## プリン作動性化学伝達を制御する機能性 脂質代謝物の同定とその分子メカニズムに 基づく創薬基盤の構築

平成28年度採択



宮地 孝明

岡山大学自然生命科学研究支援センター 准教授



小胞型スクレオチドトランスポーター（VNUT）は分泌小胞のATP充填を司り、プリン作動性化学伝達の必須因子です。これまでにVNUTは塩素イオンと脂質代謝物による活性調節機構があり、これを制御することで、副作用なく生活習慣病の要因が改善することを明らかにしました。本研究では、VNUTを選択的に阻害できる機能性脂質代謝物を同定し、安全な生活習慣病の予防薬の開発、さらには、その分子メカニズムを標的とした創薬基盤の構築を目指します。

## 脂質輸送タンパク質の高感度機能 解析にむけた生体膜マイクロチップ の開発と創薬への応用

平成28年度採択



渡邊 力也

東京大学大学院工学系研究科応用化学専攻 講師



脂質輸送体は脂質分子の輸送を担う膜タンパク質であり、生体膜の特徴である「脂質組成の非対称性」を維持および崩壊させる働きを持ちます。本研究では、人工生体膜を集積化させたマイクロチップを新規開発し、脂質輸送体の1分子生物物理計測を実現することで、それらの作動機構を詳細に解明します。また、本研究の応用展開として、新規開発予定であるマイクロチップの薬剤スクリーニングなどへの発展も目指します。

# 疾患代謝

## 疾患における代謝産物の解析および 代謝制限に基づく 革新的医療基盤技術の創出

### 【研究開発目標】

疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした  
創薬基盤技術の創出



研究開発総括 (PS)

**清水 孝雄**

国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト長

本研究領域は創薬・診断・予防といった医療応用を見据え、生体内化合物の動態解析を出発点とした、疾患を反映する代謝産物等の探索およびその情報に基づく疾患制御標的分子の分析を加速する技術の創出を目的とします。具体的には、メタボロミクスをはじめとするオミクス解析等による疾患関連因子のプロファイリングとその分析・同定に資する技術を開発します。また、見出された因子に関係するタンパク質等の分子を同定する技術を構築します。さらに、これらを基盤としてヒトの疾患制御の概念実証を行うことにより成果の医療応用を目指します。

本研究領域では、複数の研究課題が共通の技術目標のもとで推進されるべく、その技術の構築に向けて一体的に運営します。さらに、対応するJSTさきがけ研究領域とも緊密に連携し、相互の技術の向上を図ります。なお、成果の迅速な臨床応用に向けて、必要に応じて他の創薬関連プログラム等との連携を実施します。

### アドバイザー

**阿部 啓子**

東京大学大学院農学生命科学研究科  
特任教授

**上村 大輔**

神奈川大学 特別招聘教授

**小田 吉哉**

エーザイ株式会社  
プロダクトクリエーション・システムズ  
プレジデント

**佐藤 孝明**

株式会社島津製作所 フェロー／同  
基盤技術研究所ライフサイエンス研究所  
所長

**鈴木 蘭美**

ヤンセンファーマ株式会社  
事業開発部長

**高井 義美**

神戸大学大学院医学研究科  
特命教授

**高木 利久**

東京大学大学院理学系研究科  
教授

**長野 哲雄**

東京大学 名誉教授／同  
創薬機構 客員教授

**成宮 周**

京都大学大学院医学研究科  
メディカルイノベーションセンター長／同  
特任教授

**西島 正弘**

昭和薬科大学 学長

**別役 智子**

慶應義塾大学医学部 教授

**松澤 佑次**

一般財団法人住友病院 院長

## 疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用



青木 淳賢

東北大学大学院薬学研究所 教授



リゾリン脂質が第二世代の脂質メディエーターとして様々な生命現象や疾患に関与することが明らかにされつつあります。このようなリゾリン脂質メディエーターにはリゾホスファチジン酸、スフィンゴシン1リン酸、リゾホスファチジルセリンなどがあります。本研究では様々な臨床検体中のリゾリン脂質を高感度に測定することで、疾患のバイオマーカーを見出し、さらに創薬に応用することで医療に貢献することを目指します。

平成25年度採択

## 生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発



新井 洋由

東京大学大学院薬学系研究科 教授



本研究では、細胞膜リン脂質脂肪酸鎖およびイノシトールリン脂質(PIPs)の代謝に焦点をあて、疾患を反映する膜リン脂質代謝産物の探索とその情報に基づく疾患制御標的分子の分析を加速する技術を創出します。さらにメタボリックシンドローム、がん、またこれら疾患の基盤病態である炎症に対して、生体膜リン脂質代謝の破綻という新しいコンセプトに基づく治療標的・バイオマーカーの探索を行います。

平成25年度採択

## 代謝産物解析拠点の創成とがんの代謝に立脚した医療基盤技術開発



曾我 朋義

慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授



本研究ではまず、生体や細胞に存在する数千種類の代謝産物を一斉に測定する技術を高性能化し、世界最先端の代謝解析技術を開発します。本技術をがん研究に応用し、がんが増殖するために用いる代謝経路や代謝産物を特定し、その代謝経路を遮断することによってがん細胞を死滅させる方法の基礎技術を開発します。またがんで特異的に増加する代謝産物を見ることによって、がんがどこにあるか判定する画像診断技術も開発します。

平成25年度採択

## 生理活性代謝物と標的タンパク質同定のための基盤技術の創出



袖岡 幹子

理化学研究所袖岡有機合成化学研究室 主任研究員



有機合成化学とラマン分光、質量分析を基盤とした新しいスクリーニング法の開発を行います。小さなタグを導入したプローブ分子を用い、タグのもつ特徴的なラマン散乱ピークを指標に、複雑な混合物の中からタグのついた分子やペプチド断片を探し出す方法を確立します。また、そのために必要なプローブ分子の合成法や化学的手法の開発も行い、生物活性低分子化合物の標的タンパク質および結合部位の同定や、未知の代謝物の同定をめざします。

平成25年度採択

## 医歯工連携によるユーザーフレンドリーなメタボロミクス技術の開発ならびに生活習慣病研究への応用



福崎 英一郎

大阪大学大学院工学研究科 教授



代謝物の網羅的な解析(メタボロミクス)は様々な疾患研究を大きく進める鍵技術として期待されています。本研究では疾患研究者(医学、歯学)と技術開発者(工学)との密接な連携により、疾患研究者自身が手軽に運用できるメタボロミクス解析システムを開発します。新技術を用いて「糖尿病/メタボリックシンドローム/歯周病/動脈硬化の連関の病態解明」と「唾液サンプルを用いた歯周病由来慢性炎症バイオマーカー探索」を推進します。

平成25年度採択

## PLA2メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築



村上 誠

東京大学大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 教授



従来の脂質研究は代謝酵素や受容体の各論的研究に留まり、疾患と関わる脂質経路の総理解が不十分でした。本研究では、脂質代謝の最上流酵素ホスホリパーゼA2群とその下流の酵素・受容体の遺伝子改変マウスを網羅的に活用し、これにメタボロミクス、一細胞テクノロジー、構造生物学を展開することで、疾患に固有の脂質経路の同定を目指します。これを通じて、特定の脂質経路を標的とした新たな疾患制御技術の創成を試みます。

平成25年度採択

## ケミカルバイオロジーによる 脂質内因性分子の 新機能研究

平成26年度採択



上杉 志成

京都大学化学研究所 教授



私たちの身体に内在する脂質分子には隠れた生理活性が存在しています。それらの新機能を発掘し、標的分子を見つけ、その新機能のみを合成化合物で調節すれば、基礎研究と創薬研究の両方に貢献できます。私たちは、ビタミンDとアシルドーパミンという二つの脂質分子の新機能を発掘しました。この新機能を分子レベルで理解し、合成化合物で調節します。本研究は、代謝疾患やがんの理解と新規治療法に新たな考え方をもたらします。

## 臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用

平成26年度採択



浦野 泰照

東京大学大学院薬学系研究科 教授



本研究では、生細胞の持つ様々な代謝酵素活性を可視化する大規模蛍光プローブライブラリーを、独自の設計法を駆使して作製します。次にこれをヒト臨床新鮮検体へと適用し、がんや動脈硬化等の疾患部位が有するライブ代謝反応面での特徴を明らかにし、疾患の超早期発見を可能とさせるイメージング診断薬や、副作用の少ない特異的治療薬を開発し、診断と治療の一体化を実現する革新的な新医療技術を創出することを目指します。

## オミクス解析に基づく アレルギー発症機構の理解と 制御基盤の構築

平成26年度採択



大野 博司

理化学研究所統合生命医科学研究センター  
グループディレクター



近年アレルギー疾患は増加の一途をたどり、国民病とも言われています。アレルギーは遺伝的要因と環境要因の複合により発症すると考えられ、環境要因の中でも特に腸内細菌とその代謝物の重要性に注目が集まっています。また、母乳中の代謝物の役割も着目されています。本研究では、これらの代謝物の網羅的かつ高精度の解析から、アレルギー発症・増悪因子となるバイオマーカー候補の同定を目指します。

## 代謝システム制御分子の 系統的探索による治療戦略創出と 創薬展開

平成26年度採択



加部 泰明

慶應義塾大学医学部 専任講師



疾患で変動する代謝物には予想外の標的分子に結合しシステム全体を制御することにより恒常性維持や病態形成に寄与することが予想されますがその全貌は不明です。本研究課題ではこのような代謝システム制御分子の機能を解明し、その機能制御能を持つ代謝物に着想した創薬研究を推進します。世界最先端の定量的質量イメージングによる代謝システム動態の可視化技術、ナノテクノロジー、構造生物学を結集して研究を推進します。

## パーキンソン病の代謝産物 バイオマーカー創出およびその分子標的 機構に基づく創薬シーズ同定

平成26年度採択



服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科 教授



超高齢化によりパーキンソン病(PD)患者数は増加し、医療・介護費増大の原因になっています。本研究では我が国の高い人種均一性を生かし、早期診断による早期治療介入を目指して、血漿中の代謝産物を広く調べ、早期診断可能な候補バイオマーカー(BM)を決め、脳・iPS細胞等で妥当性を確認し、それらを組み合わせてキットにし、診断に役立てます。またBMを指標とする化合物検索により新薬候補を決め、治療薬への可能性を調べます。

## 腸内細菌叢制御による代謝・ 免疫・脳異常惹起メカニズムの 解明と治療応用

平成26年度採択



ファガラサン・シドニア

理化学研究所統合生命医科学研究センター  
チームリーダー



腸内容物には1000種類以上の細菌が含まれており腸内細菌叢と呼ばれる体内環境を形成しています。免疫システムは腸内細菌叢に多大な影響を及ぼし、腸内細菌叢は代謝産物を産生・制御することにより消化・神経内分泌・高次脳機能といった主要な生理機能に影響を与えています。我々の目的は、免疫不全に起因する腸内細菌叢の変化がどのように代謝産物を変化させ、代謝異常症候群や脳疾患の発生につながるのかを明らかにすることです。

包括的メタボロミクス・ターゲット  
プロテオミクスによるがん診断・薬効診断  
マーカー探索と革新的統合  
臨床診断ネットワーク構築

平成26年度採択



吉田 優

神戸大学大学院医学研究科 准教授



本研究では、臨床情報や検体採取条件、保存情報など標準作業手順が明らかな質の高い臨床検体を用いて、代謝物・タンパク質分析を行い、がん診断、薬剤効果や毒性を予測するマーカーを探索・検証します。さらに、発見したマーカーを微量の血液で測定できる医療機器の開発を行い、その自動化を推し進めます。また、医療クラウドシステムの可能性を模索し、革新的統合臨床診断ネットワークのモデルシステムを構築します。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

# 恒常性

## 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

### 【研究開発目標】

先制医療や個人にとって最適な診断・治療法の実現に向けた生体における動的恒常性の維持・変容機構の統合的解明と複雑な生体反応を理解・制御するための技術の創出



研究開発総括 (PS)

**永井 良三**

自治医科大学 学長

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。

本研究領域では、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。

### アドバイザー

**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式会社  
代表取締役社長

**寒川 賢治**

国立循環器病研究センター  
理事 (研究所担当)

**小島 至**

群馬大学 名誉教授

**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**

塩野義製薬株式会社  
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**

杏林大学医学部 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

## 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

平成24年度採択



片桐 秀樹

東北大学大学院医学系研究科 教授



私たちは、ヒトをはじめとする多臓器生物において、代謝状態の恒常性を維持する全身の臓器間ネットワーク機構を見いだしました。本研究では、脳が制御するこの臓器間ネットワークを利用して、個体レベルで代謝が調節される仕組みを解明するとともに、糖尿病・メタボリックシンドロームの病態などにおける関与を明らかにします。さらに、臓器間ネットワーク機構の制御という新しい観点での代謝疾患の予防治療法開発を目指します。

## 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

平成24年度採択



原 英二

大阪大学微生物病研究所 教授



正常な細胞は異常を感知すると増殖を停止します。細胞老化はこの仕組みの1つであり、がん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与しています。しかし、その一方で、体内に蓄積した老化細胞は様々な炎症性物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を起こすことも明らかになっています。本研究では、SASPを様々な加齢性疾患を発症させる原因の一つと考え、SASP誘導機構の解明とその制御を可能にする分子標的の発見を目指します。

## 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

平成24年度採択



三浦 正幸

東京大学大学院薬学系研究科 教授



生体における組織を構成する細胞数は、個体全体として定足数の調節がなされています。この背後には、細胞死あるいは増殖によって細胞数の変動を相殺する機構があります。本研究では組織細胞定足数調節機構を制御する全身性の仕組みを明らかにすることで、がんや変性疾患などの組織細胞数が変化する疾患に共通の生体応答を解明し、定足数制御因子に注目した新たな疾患の診断法、治療法の開発を目標とします。

## 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

平成24年度採択



吉森 保

大阪大学大学院生命機能研究科 教授



栄養のとりすぎは、内分泌・代謝・免疫系が織りなすネットワークにより維持される生体の恒常性を損ない、糖尿病などの肥満関連疾患の発症や悪化につながります。私たちは、過栄養により「オートファジー」という細胞内浄化機構の活性が低下・不足し、臓器間ネットワークが障害されることに着目します。本研究ではそのメカニズムを解明し、オートファジー活性制御に基づく生活習慣病の新規治療法確立を目指します。

## 睡眠・覚醒リズムを モデルとした生体の一日の 動的恒常性の解明

平成25年度採択



上田 泰己

東京大学大学院医学系研究科 教授



哺乳類の睡眠・覚醒には、一日における時間分布があります。私たちはその「平均(昼行性か夜行性か)」「分散(活動期の広がり大きさ)」「総量(寝不足と寝だめのバランス)」が環境や履歴に応じて動的に決定される仕組みを明らかにし、そこから生体が一日の動的恒常性を保つ普遍的な性質に迫ります。研究においては個体レベルのシステム生物学的アプローチを開発し、細胞・組織レベルと個体レベルの振る舞いの関係性を包括的に調べます。

## 組織修復に基づく恒常性維持機構 の変容による生活習慣病の 病態解明と制御

平成25年度採択



尾池 雄一

熊本大学大学院生命科学部 教授



加齢や生活習慣の偏重は、様々な組織・細胞に損傷を与えます。多くの場合、損傷は種々の細胞間で生じる相互作用などの恒常性維持機構により修復されますが、その機構の変容は生活習慣関連疾患の発症につながります。私たちはその仕組みを「組織修復機構と免疫応答機構のクロストーク」という観点で研究し、生活習慣関連疾患の発症・進展につながるメカニズムを理解し制御することで、新規予防・診断・治療法の開発を目指します。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

## 骨を基軸とする 代謝ネットワークの解明

平成25年度採択



佐藤 信吾

東京医科歯科大学大学院  
医歯学総合研究科 講師

骨は重力に抗するためだけの静的な臓器ではなく、全身の代謝を調節する動的な臓器であることが明らかになってきました。私たちは本研究で、これまでに提唱してきた「骨と中枢神経」という新たな代謝ネットワークをさらに発展させ、骨に注目しながら脳、脂肪、腎臓などの多臓器間の連携を調べます。そして、骨・軟骨疾患や代謝疾患の新たな予防・治療法の開発も視野に入れながら、ヒトをはじめとする多臓器生物の代謝の恒常性の解明を目指します。

## 生体内の異物・ 不要物排除機構の解明と その制御による疾患治療

平成25年度採択



宮崎 徹

東京大学大学院医学系研究科 教授



体内で生じた有害な異物（壊死細胞、がん細胞、毒素など）は速やかに排除され生体の恒常性が保たれています。私たちは、こうした有害な異物がどのようにして認識され除去されているかを解明します。この除去機構の破綻が様々な疾患の原因となることを証明し、私たちが発見した AIM という血中タンパク質などを用いた除去機構の増強によって、治療困難であった疾患の新規治療・予防法のための基盤を提供します。

## 心臓・骨・腎臓ネットワーク 機構とこれを支える血管恒常性 メカニズムの解明

平成25年度採択



望月 直樹

国立循環器病研究センター研究所  
細胞生物学部 部長

心筋細胞から分泌される新しい因子を見出し、この因子を介して心臓・骨・腎臓が形成する臓器円環、そして、心筋細胞自身に対して作用することによる心臓再生・維持機構を調べます。さらに、遠隔臓器に分泌因子を到達させるインフラとしての血管の維持に寄与するメカニズムの解明を目指します。分泌因子と送達系がどのように心血管と骨・腎臓での生体恒常性維持と成長・加齢に伴う生体反応で機能するかを明らかにします。

## 細胞間相互作用と臓器代謝 ネットワークの破綻による組織線維化 の制御機構の解明と医学応用

平成26年度採択



小川 佳宏

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授  
九州大学大学院医学研究院 教授

慢性炎症性疾患の終末期に認められる組織線維化は、臓器の機能不全や個体死をもたらします。本研究は、組織線維化の分子機構を解明すべく、臓器局所での細胞間相互作用と生体の恒常性維持機構である臓器代謝ネットワークの破綻を調べます。内臓脂肪型肥満を発端とする非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の早期発見・発症前診断のためのバイオマーカーや新しい創薬標的を同定し、NASH 先制医療の実現と革新的な抗線維化療法の開発を目指します。

## リン恒常性を維持する臓器間 ネットワークとその破綻がもたらす 病態の解明

平成26年度採択



黒尾 誠

自治医科大学分子病態治療研究センター 教授



食事で摂取したリンは、生体内ではリン酸カルシウム結晶のコロイド粒子 CPP となって血中に「溶け」ています。CPP は骨へと運ばれますが、CPP が増えて骨以外の組織に作用すると、あたかも「病原体」のように慢性炎症を引き起こして老化を加速します。また、慢性腎臓病では CPP が早期から増えてきます。私たちは、このように生体でのリン恒常性をつかさどる CPP に注目し、CPP を標的とした慢性腎臓病や老化の新しい早期診断法・先制治療法の開発を目指します。

## 環境適応・ストレス応答の 生体恒常性を司る神経幹細胞の 制御と破綻

平成26年度採択



後藤 由季子

東京大学大学院薬学系研究科 教授



近年、学習・記憶やストレスからの回復に、成体脳でニューロンを作る神経幹細胞の重要性が示唆されています。私たちは、この成体神経幹細胞を作り出す胎生期の新しい細胞群を見出しました。そこで本研究では、これらの細胞群の特徴を解析し、発達期から成体期、老齢期というライフステージにおける制御機構を明らかにして個体の恒常性と神経幹細胞との関連に迫ることで、記憶障害や気分障害に対抗する手段の開発につなげます。

## 生理活性因子の 情報制御システムに基づく 革新的な医薬品の創出

平成26年度採択



新藤 隆行

信州大学大学院医学系研究科 教授



生体内生理活性因子は、生体の恒常性維持のための情報伝達因子として臓器・細胞間の相互連携に中心的役割を果たしています。一方で、情報の受信側の臓器・細胞では、生理活性因子の情報制御システムが存在します。本研究では、生理活性因子の情報制御システム＝「RAMPシステム」による恒常性維持機構と、その障害から引き起こされる疾患発症のメカニズムを解明し、その研究成果を生活習慣病などに対する創薬に展開します。

## 脳・腸連関を支える 自律神経系の理解から恒常性 維持機構の解明へ

平成26年度採択



高橋 淑子

京都大学大学院理学研究科 教授



私たちの腸は頑強な恒常性を発揮することで、外界の変化に影響されることなく食べ物の消化・吸収を行います。ストレスなどによって腸の恒常性が破綻すると、過敏性腸症候群などの病気が起こると考えられていますが、詳しいことはよくわかっていません。そこで本研究では、腸の恒常性に重要な自律神経を調べることによって腸と脳（脊髄）の機能的な連関を理解し、内臓の恒常性疾患の予防と治療に向けた基盤技術の開発を目指します。

## 自律神経・ペプチド連関を 基軸とするエネルギー代謝と 免疫制御機構の解明

平成26年度採択



中里 雅光

宮崎大学医学部 教授



末梢に由来する摂食とエネルギー代謝情報は、自律神経求心路により視床下部に伝達され、自律神経遠心路を介して全身臓器や免疫系、血管、骨格筋を制御しています。本研究では、自律神経によるエネルギー代謝情報伝達に作動する新規ペプチドを探索します。自律神経・内分泌・免疫系による統合的制御システムとその物質的基盤、ならびに肥満や顕著なやせなどの生体の恒常性の破綻における病態の理解を目指します。

## 組織・個体・次世代の 恒常性を制御するシグナル 伝達システムの解明

平成26年度採択



西田 栄介

京都大学大学院生命科学研究所 教授



本研究は、私たちのこれまでのシグナル伝達研究における先行性を生かし、生体応答機構を制御する細胞間・組織間コミュニケーションを『シグナル伝達システム』としてとらえ、生体恒常性維持機構の解明を目指すものです。具体的には、(1) 組織・器官の形成と恒常性維持を制御する細胞間シグナル伝達システムの解明と (2) 環境ストレスに対する個体レベルでの適応機構を制御する組織間シグナル伝達システムの解明を目標とします。

# エピゲノム

## エピゲノム研究に基づく診断・ 治療へ向けた新技術の創出

### 【研究開発目標】

疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けた  
エピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の  
解明等の基盤技術の創出



研究開発総括 (PS)

**山本 雅之**

東北大学大学院医学系研究科 教授



研究開発副総括 (PO)

**牛島 俊和**

国立がん研究センター研究所  
エピゲノム解析分野 分野長

本研究領域は、細胞のエピゲノム状態を解析し、これと生命現象との関連性を明らかにすることにより、健康状態の維持・向上や疾患の予防・診断・治療法に資する、エピゲノム解析に基づく新原理の発見と医療基盤技術の構築を目指します。

具体的には、がんや慢性疾患（例えば、動脈硬化、糖尿病、神経疾患、自己免疫疾患など）において適切な細胞のエピゲノム解析を行い、病因または病態進行の要因となるエピゲノム異常を見いだすことで、エピゲノムの変動と維持に関する新原理の発見や画期的な予防・診断・治療法に資する基盤技術の創出を目指す研究を対象とします。また、幹細胞の分化過程の各段階におけるエピゲノムプロファイルの比較を行うことにより細胞分化のメカニズム解明に挑む研究や、それを通して組織指向的に細胞を分化誘導するための基盤技術も対象とします。さらに、メチロームやヒストン修飾プロファイルなどのエピゲノムの効率的な解析・解読法等の要素技術、エピゲノム制御のための要素技術の開発を目指す研究なども含みます。

本研究領域では、一部の課題において国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium、IHEC）との連携を進めます。

### アドバイザー

**高木 利久**

東京大学大学院理学系研究科  
教授

**高橋 政代**

理化学研究所多細胞システム形成  
研究センター プロジェクトリーダー

**田嶋 正二**

大阪大学 名誉教授

**千葉 勉**

関西電力病院 院長

**西島 和三**

持田製薬株式会社医薬開発本部  
フェロー／東北大学未来科学技術  
共同研究センター 客員教授

**深水 昭吉**

筑波大学生命領域学際  
研究センター 教授

**本橋 ほづみ**

東北大学加齢医学研究所 教授

**諸橋 憲一郎**

九州大学大学院医学研究院  
主幹教授

**吉田 稔**

理化学研究所吉田化学遺伝研究室  
主任研究員

## 定量的エピゲノム解析法の開発と細胞分化機構の解明

平成23年度採択



五十嵐 和彦

東北大学大学院医学系研究科 教授



細胞は、遺伝子セットの発現（利用）の組合せを変えることにより特有の機能を有するように分化します。この過程では、DNAを収納するクロマチンの構造が変化することで遺伝子の発現パターンが調節されます。本研究では、抗体を産生する形質細胞の分化過程に着目し、新たに開発する技術を用いてクロマチン構造の変化を定量的に調べ、その変化をつくり出す仕組みを解明し、免疫制御機構とその病態への関与を理解します。

## 精神疾患のエピゲノム病態の解明に向けた新技術創出

平成23年度採択



加藤 忠史

理化学研究所脳科学総合研究センター  
チームリーダー

DNAが環境の影響でメチル化などの変化を受けると、遺伝子の働きが変化します。これが精神疾患の原因の1つになる可能性があります。脳は多様な細胞を含むため分析が難しく、不明な点が多く残っています。本研究では、脳から神経細胞のDNAを取り出して分析する技術を開発し、脳におけるメチル化などのDNAの変化を詳しく調べ、動物実験の結果と比較することにより、脳のエピゲノムと精神疾患の関係の解明を目指します。

## ヒト消化器上皮細胞の標準エピゲノム解析と解析技術開発

平成23年度採択



金井 弥栄

慶應義塾大学医学部 教授/国立がん研究センター  
研究所分子病理分野 分野長

本研究はヒトの体を構成する様々な細胞の中で主に胃・大腸・肝臓などの消化器の細胞の正常のエピゲノムを明らかにします。国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) に参画し、解析技術開発と共に、この研究成果をデータベースとして世界へ発信します。世界中の研究者がこのデータベースを用いて研究を推進することで、がんなどの病気に関わるエピゲノム異常の同定を効率化し、診断・治療法の革新に結びつくことが期待されています。

## 幹細胞における多分化能性維持の分子機構とエピゲノム構造の三次元的解析

平成23年度採択



白川 昌宏

京都大学大学院工学研究科 教授



多分化能性を有するES細胞・iPS細胞などは、特有のエピゲノム構造を持ち、それは分化に伴い大きく変化します。これは、ゲノム上の特定領域のDNAメチル化・脱メチル化部位の変化によって規定されます。本研究では、DNA脱メチル化の分子機構、およびその核内分布を解析することで、多分化能性を決定するエピゲノム構造を解明することを目的とします。また、分化に伴う細胞骨格の成熟化・秩序化の計測手法を提案します。

## エピゲノム解析の国際標準化に向けた新技術の創出

平成23年度採択



白髭 克彦

東京大学分子細胞生物学研究所 教授



人間の体は250種を超える細胞により成り立っています。それぞれの細胞は同じ配列のDNAを持ちますが、DNAの修飾や結合するたんぱく質の修飾（エピゲノム標識）の違いが細胞種の特異性を規定しています。本研究ではエピゲノム解析技術の開発を行うとともに、血管内皮細胞の大規模エピゲノム解析を展開して、データと技術の両面で国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) へ貢献します。

## 肝細胞誘導におけるダイレクトリプログラミング機構の解明とその応用

平成23年度採択



鈴木 淳史

九州大学生体防御医学研究所 教授



本研究では、皮膚細胞から肝細胞への直接的な運命転換（ダイレクトリプログラミング）をエピゲノム情報の再構成として捉え、細胞のエピゲノム情報に立脚した細胞運命転換の制御機構を明らかにします。そして、得られる結果から、細胞運命を規定する特定因子の働きとエピゲノム情報の再構成をつなぐ新原理の発見や、ヒト皮膚細胞からの肝細胞誘導とエピゲノム情報の人為的操作に基づく革新的な治療・検査技術の開発を目指します。

高次エピゲノム機構の  
作動原理と医学的意義  
の解明

平成23年度採択



中尾 光善

熊本大学発生医学研究所 教授



エピゲノムの制御機構には、DNA とヒストンの修飾、クロマチン・ループの形成、核内ドメインの構築があり、これらの各階層が協調して遺伝子制御を可能にしています。本研究では、この高次エピゲノムの時空間的な作動原理を明らかにし、細胞状態を理解する計測モデルを提示します。さらに、疾患遺伝子座の高次制御モデルに基づいて、先進医療応用を目指した細胞同定法、疾患の予防・診断・治療につながる新たな技術基盤を創出します。

エピゲノム創薬による  
広汎性発達障害の克服

平成23年度採択



萩原 正敏

京都大学大学院医学研究科 教授



自閉症を含む広汎性発達障害はコミュニケーション能力の欠如など多様な神経症状を呈します。患者数も多く、社会適応が困難な為、社会的対応が必要ですが、診断が困難で治療法も確立していません。本研究では、広汎性発達障害はエピゲノム制御異常に起因するトランスクリプトーム異常によって引き起こされるのではないかとの独自の仮説をもとに、疾患モデルマウスや iPS 細胞を作成し、新たな診断技術や治療薬の開発を目指しています。

生活習慣病による進行性腎障害  
に関わるエピジェネティック異常の  
解明と診断・治療への応用

平成23年度採択



藤田 敏郎

東京大学 名誉教授



糖尿病、高血圧による透析導入患者数は増加しており、腎機能の低下が心臓や血管の病気のリスクとなることから早期に腎機能低下を防ぐための医療が急務です。本研究では、糖尿病腎症をモデルにエピゲノム制御機構の異常が生じるメカニズムを明らかにします。さらにエピゲノム制御をターゲットにした生活習慣病の新規診断法の開発、治療創薬の基盤形成を目指します。

エピゲノム変異誘導に  
対する調整因子・  
抵抗因子の同定

平成24年度採択



金田 篤志

千葉大学大学院医学研究院 教授



エピゲノムは生命の様々な振る舞いを制御します。環境からのストレスに対し細胞は生理的なエピゲノム変化を行って対応する一方、環境が誘導する異常なエピゲノム変化はがんなど疾患の原因になるので防ぐ必要があります。この研究では、正常なエピゲノム変化の調整因子と異常なエピゲノム変化に対する抵抗因子を解明し、エピゲノムによる生命制御の仕組みや、調整・抵抗因子の異常による疾患リスクを明らかにします。

生殖発生にかかわる  
細胞のエピゲノム解析  
基盤研究

平成24年度採択



佐々木 裕之

九州大学生体防御医学研究所 教授



AMED は国際ヒトエピゲノムコンソーシアムに参加し、多くの疾患を克服する基盤となるエピゲノムの解明に貢献しています。本研究では、生殖発生に関与する胎盤および子宮内膜の細胞のエピゲノムを明らかにし、国際的に活用されるようにします。また、そのための技術開発に挑みます。さらに、得られたエピゲノム情報を利用して、妊娠高血圧症候群・全胎状奇胎・子宮内膜症の病態に迫り、生殖補助医療の改善にも貢献します。

ヒストンリジンメチル化制御系  
に基づく脳機能の理解と  
治療戦略への展開

平成24年度採択



眞貝 洋一

理化学研究所眞貝細胞記憶研究室  
主任研究員



エピゲノムの調節異常が様々な疾患に関わって来ています。本研究では、モデル動物を用いてヒストンメチル化調節異常がどのように精神神経活動やその発達に関係しているのか、また、その調節異常を補うことで症状の改善（あるいは完治）が可能かどうかを明らかにします。さらに、ヒトの先天異常症や精神疾患でも類似の異常があるかを調べます。エピゲノム調節異常の視点から、病態の解明と治療法の樹立に近づきます。

## エピゲノム成立の分子メカニズム 解明と制御

平成24年度採択



仲野 徹

大阪大学大学院生命機能研究科 教授



細胞の発生・分化や疾患の発症にはエピゲノムの状態が大きく関与しています。この研究では、エピゲノム状態が最もダイナミックに変化する、初期胚と生殖細胞について、エピゲノムが緻密に作られることに関係しているタンパク質の役割や新しいRNAを明らかにします。また、その成果に基づいて、エピゲノムの形成を制御する新しい方法の開発を行います。マウスを用いて、ヒトでも共通であると考えられる根本的な原理を解明します。

## ダウン症に合併するTAMをモデル としたがんの発症と退縮に関わる エピジェネティクスの解析

平成24年度採択



中畑 龍俊

京都大学 IPS 細胞研究所 特定拠点教授



一過性骨髄異常増殖症 (TAM) は、染色体異常症であるダウン症の方に、出生後 10 ~ 20% の割合で見られる一時的な病態です。白血病に似ていますが、自然に消褪するという特徴があります。本研究では TAM をモデルとして、1) がんの退縮に関わるエピジェネティックな変化を、2) TAM から真の白血病発症に至るエピジェネティックな変化を、そして、3) ダウン症における胎児期のゲノム不安定性をもたらすメカニズムを、明らかにすることを目標とします。

## 環境要因によるエピゲノム 変化と疾患

平成25年度採択



石井 俊輔

理化学研究所石井分子遺伝学研究室  
上席研究員



栄養状態、病原体感染、精神ストレスなどの環境要因がエピゲノム状態を変化させ、疾患発症に影響すると推定されています。私達は最近、様々な環境要因がエピゲノム変化を誘導し、その状態が長期間持続し、場合によっては次世代に遺伝することを見出しました。本研究では、環境要因がエピゲノム変化を誘導するメカニズムを明らかにし、エピゲノム変化と疾患との関連を解析して、診断・予防・治療法の開発に資することを目的としています。

## エピジェネティクスによる エンハンサー動態制御メカニズムの解明 と細胞機能制御への応用

平成25年度採択



古関 明彦

理化学研究所統合生命医科学研究センター  
グループディレクター



組織ごとの遺伝子発現制御のためには、エンハンサーと呼ばれるゲノム領域が重要な役割を果たします。細胞の分化や組織が形成される際に、エンハンサーがどのように抑制された遺伝子に作用して活性化させるのかそのメカニズムは、まだよくわかっていません。本研究では、遺伝子発現を抑制するメカニズムにエンハンサーがどのように作用し、抑制を解除するのか、そのメカニズムを明らかにします。

## 世代継承を担う エピゲノム制御の解明

平成25年度採択



松居 靖久

東北大学加齢医学研究所 教授



本研究では、子供を授かり、その子供たちが健康に成長するために必要とされる生殖細胞のエピゲノム制御を解明することを目指します。そのために、まず胎仔期の未分化な生殖細胞で起こる大規模なヒストン修飾の再プログラミングの意義と制御因子を解明します。また雄親の加齢に伴い精子で起こるエピゲノム変異を明らかにします。さらに多能性幹細胞を生殖細胞に直接変換することを可能にするエピゲノム制御を解明します。

## 2型糖尿病・肥満における 代謝制御機構とその破綻の エピゲノム解析

平成25年度採択



山内 敏正

東京大学医学系研究科 准教授



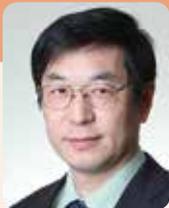
- (1) 遺伝因子と環境因子によって発症・増悪する2型糖尿病・肥満のヒト・動物組織の網羅的なエピゲノム解析を行います。
- (2) 褐色・白色脂肪細胞の分化・リプログラミングのエピゲノム解析で、細胞の運命決定・形質転換におけるエピゲノム変動と新原理発見を試みます。
- (3) 4C-seq、Capture Hi-C 法による Long-range interaction の解析法の要素技術開発を行います。

## T細胞の エピジェネティック改変による 免疫疾患制御

平成25年度採択

**吉村 昭彦**

慶應義塾大学医学部 教授



アレルギーや自己免疫疾患などの免疫疾患は、免疫応答を推進する正のエフェクター T 細胞と負の制御を担う制御性 T 細胞の分化のバランスの破綻が原因と考えられます。本研究は人為的に転写やエピジェネティクス制御を改変することで正のエフェクター T 細胞を負の制御型細胞へリプログラムする方法を開発するものです。さらにこの成果を全く新しい免疫疾患治療法や移植拒絶反応の抑制法の開発に発展させます。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

# 慢性炎症

## 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

### 【研究開発目標】

炎症の慢性化機構の解明に基づく、  
がん・動脈硬化性疾患・自己免疫疾患等の  
予防・診断・治療等の医療基盤技術の創出



研究開発総括 (PS)

**宮坂 昌之**

大阪大学未来戦略機構 特任教授  
フィンランドアカデミー FiDiPro 教授

本研究開発領域では、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。

### アドバイザー

**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**

大杉バイオファーマ・コンサルティング  
株式会社 代表取締役会長／  
元一橋大学イノベーション研究センター  
特任教授

**高 昌星**

社会医療法人城西医療財団 理事／  
城西病院 院長

**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 総長特命補佐／  
大阪大学キャンパスライフ健康支援  
センター 保健管理部門長

**村上 正晃**

北海道大学遺伝子病制御研究所 所長／  
大学院医学院 教授

**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

## RNA 階層における 炎症の時間軸制御機構 の解明

平成22年度採択



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



慢性炎症は、私たちの健康を脅かす多くの病気に関わりますが、そのメカニズムは未だよくわかっていません。本研究では、代表的な慢性炎症の一つである関節リウマチをモデルに、マイクロRNAという新しい分子群に注目し、RNA解析システムの開発や次世代シーケンサーの導入を通して、今まで不明であったRNAレベルでの炎症の遷延化機構を明らかにします。これによって、関節リウマチをはじめとした炎症疾患治療および診断に貢献します。

## 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

平成22年度採択



石井 優

大阪大学大学院医学系研究科 教授



メタボリック症候群やがんなどの成人病は、慢性的な炎症によって引き起こされることが最近明らかになっています。本研究では近年の科学技術の進歩により可能となった、体の中を生きたままで観察する「生体イメージング」の技術をさらに発展・応用して、炎症で重要な役割を果たすマクロファージがどのように病気の発症に関与するのかを統合的かつ実体的に解明し、成人病に対する画期的な治療法の開発を目指します。

## 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

平成22年度採択



井上 和秀

九州大学大学院薬学研究院 教授



世の中には、神経障害、糖尿病、がん細胞の浸潤などにより生じ、既存の鎮痛薬が効きにくく、世界で2,000万人以上も患者がいる難治性疼痛があります。私たちはこれまでに、脳内免疫担当細胞ミクログリアがその発症に極めて重要な役割を担うことを発見してきました。本研究では、難治性疼痛の発症・維持・慢性化メカニズムを、ミクログリアと免疫・炎症との関係から解明し、優れた治療薬の創製を目指します。

## 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

平成22年度採択



清野 宏

東京大学医科学研究所 教授



健康人の腸管では、腸内共生細菌と粘膜免疫担当細胞群が巧妙かつ洗練された恒常性維持機構を構築しています。一方、このシステムが破綻すると、クローン病や潰瘍性大腸炎といった難治性の慢性炎症性腸疾患の発症に繋がります。本研究では、腸管組織内共生細菌、上皮細胞糖鎖、腸管粘膜自然免疫細胞をターゲットとし、腸管の恒常性維持および破綻のメカニズムを解明する事により、慢性炎症性腸疾患の新規治療・予防・診断法の開発を目指します。

## 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

平成22年度採択



長澤 丘司

大阪大学大学院生命機能研究科 教授



従来の慢性炎症の研究では、炎症局所が注目されてきましたが、主役となる免疫担当細胞の産生と動員を調節する骨髄の造血ニッチの役割の理解も重要です。私たちは、長年不明であった造血ニッチの実体がケモカインCXCL12を高発現するCAR細胞であることを発見し、慢性炎症において、CAR細胞の働きを解明することで新しい視点から理解を深め、ニッチを標的とした新しい治療法の樹立につなげる研究を提案します。

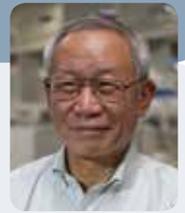
## プロスタグランジンを 引き金とする炎症慢性化機構 の解明

平成22年度採択



成宮 周

京都大学大学院医学研究科 特任教授



プロスタグランジンは、急性炎症のメディエーターですが、私たちの研究で、これが、免疫病、喘息、肺線維症、脳動脈瘤など慢性炎症疾患にも関わっていることが明らかになりました。本研究では、この物質による遺伝子発現制御を介した炎症慢性化機構を明らかにし、炎症により促進されるがん、代謝病、精神疾患への関与を検討します。また、この過程に関わる分子の構造を解明し、炎症の慢性化を制御する薬物の開発基盤を構築します。

慢性炎症に伴う臓器線維化の  
分子・細胞基盤

平成22年度採択



松島 綱治

東京大学大学院医学系研究科 教授



慢性炎症に伴う臓器の線維化は、重篤な機能障害をもたらします。本研究では、線維化の中心細胞である筋線維芽細胞の起源を検証し、その分化・動員経路をケモカインやその他の液性因子などを中心に解析します。また、臓器線維化に伴うエピゲノム変化に基づく遺伝子発現制御を明らかにします。さらに、これらの情報に基づき、マウス線維症モデルでの治療実験ならびに臨床での検証を行い、ヒト線維化疾患の予防・治療への応用を目指します。

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

平成23年度採択



赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科 講師



慢性炎症が、心不全・糖尿病・動脈硬化など老化関連疾患の発症に関わることがわかってきましたが、その機序はよくわかっていません。私たちは、炎症分子である補体(C1q)が加齢により増加し、心不全や糖尿病の発症に関与することを発見しました。そこで本研究において、C1qが増加する機序とその増加が疾患を発症させる機序を明らかにすることによって、慢性炎症による老化関連疾患の新しい治療法の開発を目指します。

気道炎症の慢性化機構の  
解明と病態制御治療戦略の  
基盤構築

平成23年度採択



中山 俊憲

千葉大学大学院医学研究院 教授



成人の気管支喘息や慢性アレルギー性鼻炎は難治性で、現在のところ有効な治療法はありません。これらの慢性炎症疾患ではアレルゲンなどに対する免疫記憶が成立し、異なるサイトカインを産生するヘルパーT(Th)細胞分画(Th1/Th2/Th17等)が記憶Th細胞となり病態形成に関与すると考えられています。そこで、これらの記憶Th細胞分画のサイトカイン産生制御機構に着目した解析を行うことで気道炎症の慢性化のメカニズムを解明し治療戦略の基盤構築を目指します。

慢性炎症による疾患発症機構の  
構造基盤

平成23年度採択



濡木 理

東京大学大学院理学系研究科 教授



本研究では、①GPCRを介して慢性炎症を惹起する脂質メディエーター産生酵素、②細胞内で自然免疫に働くシグナル伝達タンパク質、③慢性炎症疾患の遺伝子治療を見据えたCRISPRゲノム編集ツール、を中心に、タンパク質(複合体)の立体構造をX線結晶構造解析により解明し、立体構造から提唱される作業仮説を検証するため機能解析を行うことで、慢性炎症のメカニズムを原子分解能レベルで解明します。

臓器特異的自己免疫疾患の  
病態解明による慢性炎症制御法  
の開発

平成23年度採択



松本 満

徳島大学先端酵素学研究所 教授



正常な免疫システムは、外敵(非自己)の侵入から身(自己)を守ってくれます。ところが、何らかの原因で免疫システムが自分自身の身体に攻撃をしかけるようになり、自己免疫疾患と呼ばれる難治性の慢性炎症が発生します。私達は、免疫システムが「自己」と「非自己」を見分ける能力を獲得する際にはたらくAIRE遺伝子を研究対象として、自己免疫疾患で持続的かつ過大な炎症が発生する原因を探り、新たな治療法の開発を目指します。

稀少遺伝性炎症疾患の  
原因遺伝子同定に基づく  
炎症制御法の開発

平成23年度採択



安友 康二

徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授



本研究では、慢性炎症疾患の家系列のゲノム解析から、炎症応答の進展に決定的な役割を持つ遺伝子変異を同定し、その遺伝子機能を明らかにすることを目的としています。本研究の成功は、これまで知られていなかった炎症応答の進展機構を明らかにできる可能性があると同時に、慢性炎症性疾患に対する画期的な分子標的治療法の開発に大きく貢献できると考えられます。

## 環境応答破綻がもたらす 炎症の慢性化機構と 治療戦略

平成23年度採択



山本 雅之

東北大学大学院医学系研究科 教授



私たちの生活環境には、化学物質、病原微生物、食餌性毒物など様々なストレス要因が存在します。これら環境ストレスに対する防御の破綻が種々の病態を誘発します。本研究では、環境応答機構の破綻が慢性炎症病態を誘発するメカニズムの解明に挑みます。本研究の成果は、環境要因と慢性炎症病態との関係の理解を進め、ストレス応答系の修復・正常化による難治性慢性疾患の効率的な治療戦略の確立をもたらすものと期待されます。

## 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

平成24年度採択



大島 正伸

金沢大学がん進展制御研究所 教授



多くのがん組織は炎症反応を伴っていますが、慢性炎症による発がん機構は未だ明らかになっていません。本研究では、動物モデルや臨床検体を用いた研究により、発がん初期および悪性化過程で、炎症反応が誘導されて遷延化するメカニズムを明らかにし、炎症反応ががん細胞の増殖や浸潤を促進する分子機序を解明することを目指しています。研究の成果により、慢性炎症の制御による発がん・悪性化の制御につながるものが期待されます。

## 慢性炎症における ガイダンス因子の病的意義の 解明とその制御

平成24年度採択



熊ノ郷 淳

大阪大学大学院医学系研究科 教授



セマフォリンは神経ガイダンス因子として発見された分子群ですが、現在では神経変性疾患、骨代謝疾患、免疫疾患、がんなどの「病気の鍵分子」であることが示されています。私たちは、これまで免疫反応に関わるセマフォリンの存在を世界に先駆け明らかにしてきました。本研究では、慢性炎症におけるセマフォリンの関与を解明し、「ガイダンス因子による慢性炎症制御」という新たな治療戦略につながる成果を目指します。

## 制御性T細胞による 慢性炎症制御技術 の開発

平成24年度採択



坂口 志文

大阪大学免疫学フロンティア研究センター  
特任教授



制御性T細胞は、ほとんどの免疫応答の抑制的制御に関与するリンパ球です。制御性T細胞を標的として、自己免疫病などの慢性炎症、臓器移植における慢性拒絶をいかに抑制するか、あるいは腫瘍免疫のようにがん抗原に対する免疫応答をいかに引き起こすかについて研究します。本研究の成果は、新しい免疫応答制御法の開発、さらには次世代の免疫抑制剤、免疫賦活剤の開発につながるものと期待されます。

## 自然免疫における 転写後調節を介した慢性炎症抑制 メカニズムの解析

平成24年度採択



竹内 理

京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授



マクロファージや樹状細胞などにより担われる自然免疫は、感染に対する初期応答に重要であり、その活性化と抑制機構がバランス良く調節されています。しかし、自然免疫活性化が長引くと、慢性炎症性疾患の発症につながります。本研究では、自然免疫細胞の活性化調節メカニズムを、転写の観点だけでなく、私たちの同定したRNA分解酵素を足がかりに転写後制御の観点から再定義して、新規炎症制御法開発につなげていくことを目指します。

# 脳神経回路

## 脳神経回路の形成・ 動作原理の解明と 制御技術の創出

### 【研究開発目標】

神経細胞ネットワークの形成・  
動作の制御機構の解明

研究開発総括 (PS)

### 小澤 滯司

高崎健康福祉大学健康福祉学部  
教授

本研究領域は、脳神経回路の発生・発達・再生の分子・細胞メカニズムを解明し、さらに個々の脳領域で多様な構成要素により組み立てられた神経回路がどのように動作してそれぞれに特有な機能を発現するのか、それらの局所神経回路の活動の統合により、脳が極めて全体性の高いシステムをどのようにして実現するのかを追求します。また同時に、これらの研究を基盤として、脳神経回路の形成過程と動作を制御する技術の創出を目指します。

具体的には、神経回路の構成素子である神経細胞及び神経回路の形成・動作に大きな影響を与えるグリア細胞の発生・分化・再生・標的認識・移動に関する分子機構の解明、特異的発現分子や蛍光タンパク質を用いた特定神経細胞の可視化／多数の神経細胞の活動の同時記録／ケージド化合物による局所刺激法等の新技术の結集による神経回路の動作様式の解明、モデル動物を用いたネットワークレベル／システムレベルの研究と分子・細胞レベルでのシナプス伝達の調節機構との研究の組み合わせにより脳の高次機能とシナプスの機能変化との関連を明確にする研究、臨界期や障害後の神経回路再編成のメカニズムの解明とそれらの制御法に関する研究、などが含まれます。

### アドバイザー

#### 伊佐 正

京都大学大学院医学研究科 教授

#### 大森 治紀

京都大学学際融合教育  
研究推進センター 特任教授

#### 岡部 繁男

東京大学大学院医学系研究科 教授

#### 木村 實

玉川大学脳科学研究所 所長

#### 工藤 佳久

東京薬科大学 名誉教授／東京医科大学  
八王子医療センター 客員教授

#### 久場 健司

名古屋大学 名誉教授

#### 津田 一郎

北海道大学大学院理学研究院  
教授

#### 西澤 正豊

新潟大学脳研究所 フェロー

#### 本間 さと

北海道大学脳科学研究教育センター  
招聘教授／医療法人社団慶愛会札幌  
花園病院 医師・嘱託職員

#### 和田 圭司

国立精神・神経医療研究センター  
トランスレーショナル・メディカルセンター  
センター長

※肩書きは終了年度当時

## 感覚情報を統合する 高次神経の回路構造と 機能のシステム解析

平成22年度採択



伊藤 啓

東京大学分子細胞生物学研究所 准教授

脳は五感の情報を総合して行動を制御しますが、異なる感覚器官からの情報がどのようにして脳で比較・統合されるかはほとんど分かっていません。本研究では神経を単一細胞レベルで効率よく解析できるショウジョウバエ脳をモデルとして、各感覚の低次中枢からの情報を統合して行動制御に結びつける脳領域を体系的に解析し、イメージングや特定神経の機能制御実験など多彩な研究を組み合わせ、情報統合の過程を明らかにします。

## 大脳皮質の機能的神経回路の 構築原理の解明

平成22年度採択



大木 研一

東京大学大学院医学系研究科 教授/  
九州大学大学院医学研究院 教授

大脳皮質には数百億の神経細胞が存在しますが、機能によって何十もの領野に分かれています。各領野も、さらに細かいモジュールに分割されています。本研究では、機能的な神経回路の最小単位の構造と機能を、単一細胞レベルの解像度をもつ独自の in vivo 二光子イメージング技術を用いて解明し、単位回路の動作・形成原理の解明を通して、大脳皮質視覚野の神経回路が情報処理を行う上での基本構造・原理とその発生メカニズムを明らかにします。

## 言語の脳機能に基づく 神経回路の 動作原理の解明

平成22年度採択



酒井 邦嘉

東京大学大学院総合文化研究科 教授

本研究は、システム神経科学に臨床的言語障害研究と言語理論研究を融合させた相乗効果をねらいとします。研究目標として、人間の脳における言語の機能分化と機能局在から機能モジュール（具体的には文法や意味処理等）の計算原理を明らかにして、モジュール間相互の神経結合から神経回路の動作原理の解明を中核に据えます。さらに、言語獲得の感受性期および言語障害後の神経回路再編メカニズムを解明することを目指します。

## 海馬神経回路形成における 細胞接着分子と関連分子の 機能と作用機構

平成22年度採択



高井 義美

神戸大学大学院医学研究科 特命教授

海馬は記憶と学習の鍵となる脳部位ですが、海馬の局所神経回路の形成機構や機能の発現機構の多くは不明のままです。本研究では（1）海馬神経回路形成における標的細胞認識、（2）シナプスの形態形成と機能制御、（3）シナプス可塑性発現のそれぞれの過程において、細胞間接着分子ネクチンとその結合タンパク質アフアディン、およびそれらの関連分子が果たす役割を解明します。

## 可塑的神経回路を支える シグナル伝達の 分子基盤解明と制御

平成22年度採択



尾藤 晴彦

東京大学大学院医学系研究科 教授

神経回路には、遺伝子プログラムによって決定される回路に加え、経験に依存して連結性が強化される可塑的回路の存在が想定されています。本研究では、新規のイメージング技術により、この可塑的回路を支えるシグナル伝達の分子基盤をシナプスレベルならびにシステムレベルで明らかにします。さらに、可塑的神経回路の脱構築・再構築を制御するための新技術を開発します。

## 中枢神経障害後の 神経回路再編成と機能回復の メカニズムの解明

平成22年度採択



山下 俊英

大阪大学大学院医学系研究科 教授

中枢神経回路の損傷後に、部分的な機能回復が自然にもたらされることがあります。私たちはこれまでに、脳損傷後に運動指令を担う皮質脊髄路が新たな代償性回路を形成することを明らかにしてきました。本研究では、げっ歯類、サルおよびヒトにおいて、脳の障害後に代償性神経回路が形成される分子メカニズムを解明し、さらに神経回路の再編成を促進することによって失われた神経機能の回復を図る分子標的治療法を開発します。

## 生体内シナプス長期再編 におけるグリアーシナプス 機能連関

平成23年度採択



鍋倉 淳一

自然科学研究機構生理学研究所 教授

環境の変化に応じて脳機能はダイナミックに変化しますが、その背景には神経回路の再編過程が存在します。しかし、これまでは技術的な制約のため、生きた個体で神経回路の変化を経時的に観察することは困難でした。本研究では、二光子励起顕微鏡により、生きた動物の脳内のシナプスの形態変化を明らかにします。また、シナプス再編に対するグリア細胞の関与を検討し、グリアーシナプス機能連関の視点から脳の環境適応の仕組みを明らかにします。

## 霊長類の脳 - 小脳 - 基底核 ネットワークにおける運動情報 処理の分散と統合

平成23年度採択



星 英司

東京都医学総合研究所 プロジェクトリーダー

脳の運動野、基底核、小脳が協調的にはたらくことによって、さまざまな動作の表出が可能になります。本研究では、サルを用いて、これらの脳領域をつなぐ神経回路の構築を細胞レベルで同定し、動作を発現する神経機構をミリ秒の精度で解明します。さらに、特定の領域や神経回路の障害が引き起こす個体行動と神経回路活動の変化を解析して、複数の脳領域の機能連関によって実現される運動情報処理のメカニズムと病態を解明します。

## サル大脳認知記憶神経回路の 電気生理学的研究

平成23年度採択



宮下 保司

順天堂大学医学部 特任教授

本研究では、霊長類の認知記憶について、この機能を担うシステムの構成要素である記憶ニューロン群（記憶形成に関わる記録ニューロンや記憶の引き出しに関わる想起ニューロン）を生み出す大脳側頭葉・前頭葉皮質の神経回路のはたらきを調べ、どのようにして記録や想起が可能になるかを明らかにします。多点電極で同時記録される神経信号間の因果的依存関係をノンパラメトリック型の信号解析法を中心に集学的アプローチにより研究を進めます。

## 神経細胞の個性が つくる神経回路と セルアセンブリ

平成23年度採択



八木 健

大阪大学大学院生命機能研究科 教授

脳を構成する神経細胞は個性をもちながら複雑な神経回路をつくり、集団として活動しています。本研究では、この神経細胞の個性ができる仕組みに着目し、神経回路の構築と機能形成の原理を明らかにし、これまで謎であった脳における並列分散的な情報処理の生物学的基盤の解明を目指します。本研究によって、こころの発達や精神神経疾患の分子的基盤の解明、さらには、感覚・運動・心を捉える新しい神経ネットワークモデルの開発に貢献します。

微生物叢

メカノバイオ

脂質

疾患代謝

恒常性

エピゲノム

慢性炎症

脳神経回路

iPS

免疫機構

LEAP

## 人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) 作製・制御等の医療基盤技術

### 【研究開発目標】

細胞リプログラミングに立脚した  
幹細胞作製・制御による革新的  
医療基盤技術の創出

研究開発総括 (PS)

### 須田 年生

熊本大学国際先端医学研究機構 機構長

本研究領域は、近年著しい進歩の見られる、iPS 細胞を基軸とした細胞リプログラミング技術の開発に基づき、当該技術の高度化・簡便化を始めとして、モデル細胞の構築による疾患発症機構の解明、新規治療戦略、疾患の早期発見などの革新的医療に資する基盤技術の構築を目指す研究を対象とするものです。

具体的には、ゲノミクス・染色体構造・エピジェネティクス解析を通じたリプログラムおよび細胞分化機構の研究、遺伝子導入の制御などの研究、リプログラムを誘導する化合物のハイスループットスクリーニングを行う研究、先天性疾患の患者細胞から作製された多能性幹細胞を用い疾患発症機構の解明を目指す研究などが含まれます。

さらには、こうした幹細胞研究と病態研究等の統合による、これまでにない新規治療法や予防医療の開発に繋がる研究も対象とします。

### アドバイザー

#### 佐々木 裕之

九州大学生体防御医学研究所 教授

#### 塩見 美喜子

東京大学大学院理学系研究科 教授

#### 高井 義美

神戸大学大学院医学研究科  
特命教授

#### 竹市 雅俊

理化学研究所多細胞システム形成  
研究センター チームリーダー

#### 仲野 徹

大阪大学大学院生命機能研究科  
教授

#### 林崎 良英

理化学研究所社会知創成事業  
予防医療・診断技術プログラム  
プログラムディレクター

#### 宮園 浩平

東京大学大学院医学系研究科  
教授

※肩書きは終了年度当時

## 直接リプログラミングによる 心筋細胞誘導の確立と 臨床への応用

平成22年度採択



家田 真樹

慶應義塾大学医学部 専任講師

心臓病は死亡原因の上位を占め再生医療など新しい治療法の開発が望まれています。心筋細胞は再生能力がなく、心臓再生医療では幹細胞が期待されていますが、分化誘導効率、腫瘍形成、細胞着生などの点に問題があります。もし、心臓内の線維芽細胞を直接心筋細胞に転換できれば、これらの問題を解決できます。本研究チームはマウスの予備実験で3 遺伝子導入により心線維芽細胞から心筋細胞への直接分化転換を確認しており、本研究ではさらに検討を進め、最終的には臨床応用を目指します。

## iPS 細胞を用いた 造血器腫瘍の病態解明と 治療法の探索

平成22年度採択



黒川 峰夫

東京大学大学院医学系研究科 教授

本研究では、従来十分な数を得ることが難しかった患者由来の白血病細胞を iPS 細胞化し、必要に応じて増幅・利用可能で、がん研究に広く活用できる生きた疾患細胞バンクの実現を目指します。これらの白血病 iPS 細胞を血液細胞へ分化誘導し、今まで困難であったゲノム・エピゲノム・プロテオーム解析や薬剤感受性試験などを行い、新たな治療標的分子を同定します。これをもとに分子標的薬の探索を行い、革新的治療法の開発を目指します。

## ヒト iPS 細胞の高品質化と その検証・応用

平成22年度採択



花園 豊

自治医科大学分子病態治療研究センター 教授

ヒトとマウスの iPS 細胞では、その状態が大きく異なることがわかってきました。マウス iPS 細胞の方がヒト iPS 細胞より初期状態に近いのです。マウス以外の動物（サル・ブタ等）の iPS 細胞もヒトのものに近い状態とされます。そこで、ヒトやサルやブタの iPS 細胞を初期状態にもちこみ、高品質化を図るのが本研究の目的です。高品質化すれば何が可能となるのか、応用例（分散培養や相同組換えや動物発生工学等）も示す予定です。

## 肝分化指向性 iPS 細胞からの 高機能性肝組織の構築

平成22年度採択



宮島 篤

東京大学分子細胞生物学研究所 教授

成体肝臓の機能を備えた肝細胞は再生医療、創薬研究、肝疾患メカニズム解明などへの広範な用途が期待されます。本研究では、肝実質細胞と肝非実質細胞とを適切に三次元的に配置した高機能肝組織構築法の開発を行います。さらに、内胚葉組織から肝細胞への分化指向性が高いヒト iPS 細胞を樹立して肝細胞へ分化誘導し、肝非実質細胞とともにこの三次元肝組織構築系に適用することで、iPS 細胞由来の高機能肝組織の構築を目指します。

## iPS 細胞による 肝臓ヒト化モデルの構築と 治療実験

平成22年度採択



山村 研一

熊本大学生命資源研究・支援センター 教授

ヒト iPS 細胞から誘導したヒト肝細胞の有用性と安全性を in vivo で検証するため、1) ヒト肝細胞移植に最適な「ヒト化最適マウス」の樹立、2) ヒト肝細胞移植による「肝臓ヒト化マウス」の樹立、3) ヒト遺伝性疾患の患者より樹立した iPS 細胞からのヒト変異肝細胞の誘導とその移植による「変異肝臓ヒト化マウス」の樹立、4) 病態解析による検証と治療法開発のための「病態モデル」の開発を行います。

## 核エピゲノムと ミトコンドリアゲノムの 化学的制御とその応用

平成22年度採択



吉田 稔

理化学研究所吉田化学遺伝学研究室 主任研究員

細胞の初期化と分化のプロセスにおいてヒストン修飾を中心とする核ゲノムのエピジェネティクスが重要です。また、ミトコンドリアゲノムでは高頻度で変異が蓄積し、それらは老化や疾患に関わっています。iPS 細胞を用いた再生医療を目指すとき、核とミトコンドリアゲノムの双方がリプログラミングされることが理想的です。本研究チームはこれらを制御する活性化化合物によって細胞の初期化や分化の効率を高める技術の開発を目指します。

# 免疫機構

## アレルギー疾患・自己免疫疾患などの 発症機構と治療技術

### 【研究開発目標】

花粉症をはじめとするアレルギー性  
疾患・自己免疫疾患等を克服する  
免疫制御療法の開発

研究開発総括 (PS)

### 菅村 和夫

宮城県立病院機構宮城県立がんセンター 特任部長

本研究領域は、アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とするヒトの免疫疾患を予防・診断・治療することを目的に、免疫システムを適正に機能させる基盤技術の構築を目指す研究を対象としています。アレルギー疾患や自己免疫疾患を中心とする疾患には国民の QOL を低下させるとされるものから重篤な場合は死に至るものまであります。このような疾患についてこれまでに深められてきた分子、細胞、器官・組織といったレベルにおける免疫機構や制御に関する理解を個体レベルの高次調節免疫ネットワークシステムの理解へと発展させ、臨床応用へとつないでいきます。

具体的な研究課題としては、制御性細胞による免疫調節機構、粘膜免疫系・自己免疫系・獲得免疫系・自然免疫系の構築機構とその制御、自己免疫疾患・アレルギー疾患の発症機構、免疫と感染制御機構、疾患に対する薬剤・ワクチンなどの開発と効果測定、疾患の診断・治療法の確立、などが含まれます。

### アドバイザー

#### 斉藤 隆

理化学研究所統合生命医科学研究センター グループディレクター

#### 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

#### 渋谷 和子

筑波大学医学医療系 准教授

#### 高津 聖志

富山県薬事研究所 所長

#### 徳久 剛史

千葉大学 学長

#### 能勢 真人

愛媛大学 名誉教授・客員教授

#### 花井 陳雄

協和発酵キリン株式会社  
代表取締役社長

#### 宮坂 信之

東京医科歯科大学 名誉教授

#### 山本 一彦

東京大学大学院医学系研究科 教授

※肩書きは終了年度当時

## ヒト肥満細胞活性化制御技術 の開発による アレルギー疾患の克服

平成22年度採択



渋谷 彰

筑波大学医学医療系 教授

アレルギーの多くは肥満細胞から放出される化学物質によって引き起こされます。我々はこれまでに、これらの化学物質の放出を抑制する免疫系受容体、アラジン -1 およびメア -I を同定しました。本研究ではヒト肥満細胞に発現する新たな抑制性免疫系受容体を探索し、アレルギー疾患発症機構におけるこれら受容体の役割を解明します。さらに、抑制性免疫系受容体を分子標的とした、花粉症や喘息などに対する革新的医薬品の開発を目指します。

## 自然免疫系を標的とした 腸管免疫疾患の 制御技術の開発

平成22年度採択



竹田 潔

大阪大学大学院医学系研究科 教授

炎症性腸疾患をはじめとした免疫疾患の多くが、自然免疫系の異常により発症することが明らかになってきています。腸管の免疫系は、他の組織にはない特有のシステムを構築しており、自然免疫担当細胞も特有の細胞サブセットが存在し、腸管粘膜免疫系を制御しています。本研究では、自然免疫系による腸管粘膜免疫制御機構を明らかにして、その異常により発症する腸管免疫疾患の治療技術の開発を目指します。

# LEAP

## 【目的・特徴】

LEAP（インキュベータタイプ、Leading Advanced Projects for medical innovation）は、革新的先端研究開発支援事業で推進するプログラムのひとつです。革新的先端研究開発支援事業のユニットタイプ（AMED-CREST）やソロタイプ（PRIME）等で創出された世界をリードする顕著な研究成果を加速的に発展させて、企業やベンチャーなどに研究開発の流れを継承することを目的としています。

具体的には、世界をリードする顕著な研究成果について、プログラムマネージャー（PM）によるイノベーション指向の研究開発マネジメントにより、技術的成立性の証明・提示、



および適切な権利化を推進します。これにより、トップサイエンスの成果を基にした研究開発の流れが、医療応用に向けて、企業や臨床医、他事業などで継承され、将来において革新的な医薬品や医療機器、医療技術の創出に繋がることで、社会的変革に向けた広がりのある研究開発の潮流が生まれることを期待しています。

## 【LEAPのプログラムスーパーバイザー (PS)、プログラムオフィサー (PO)】

PS

**松田 譲** 加藤記念バイオサイエンス振興財団 理事長

PO

**内田 毅彦** (株)日本医療機器開発機構 代表取締役

**川上 浩司** 京都大学大学院医学研究科 教授

**藤原 康弘** 国立がん研究センター 企画戦略局長

## 【研究開発期間と研究開発費】

研究開発期間と1課題あたりの研究開発費は、原則として下記のとおりです。

研究タイプ	研究開発期間	年間研究開発費 (直接経費)
LEAP	5年以内	3億円を上限とする

※提案された研究開発費は、選考を通じて査定を受けます。また、実際の研究開発費は、研究開発課題の研究開発計画の精査・承認により決定します。

## 【研究開発体制】

LEAPは、PMと研究開発代表者が協働して、他の共同研究者も含むチーム全体をマネージし、技術的成立性の証明・提示に向けた研究開発を推進します。

- PM及び研究開発代表者は、技術的成立性の証明・提示を行うために必要十分で最適な研究開発体制を編成します。
- 研究開発課題毎にプログラムマネージャー（PM）を配置します。研究開発代表者は、課題提案時にPM候補者案を提示します。
- PMは、課題評価委員会の評価・助言の下、医療応用への展開を見据えて、参画研究者間の相互連携、また国内外との連携によるネットワークを自ら積極的に

形成し、活用しながら、研究開発を推進します。

- 研究開発代表者は、研究開発全体に責任をもち、PMが示す技術的成立性の証明・提示に必要となる研究開発を推進します。PMは研究開発代表者と協力し、担当する研究開発課題のマネジメントを行います。
- 研究開発は、研究開発代表者が行います。



## インフルエンザ制圧を目指した 革新的治療・予防法の研究・開発

平成26年度採択



河岡 義裕

東京大学医科学研究所 教授

プログラムマネージャー：山下 誠  
東京大学医科学研究所 特任教授



これまで、インフルエンザの治療法や予防に残された問題の解決に向け、ウイルス感染と宿主応答の相関の体系的かつ包括的理解に取り組んできました。それらの成果に基づき、宿主因子を標的とした新規抗インフルエンザ薬の開発、およびワクチン製造のためのウイルス高生産性システムの樹立により、より効果的で安全性の高いインフルエンザ予防・治療のための次世代医薬品の開発に向け、研究を進展させます。

## がん治療標的探索プロジェクト

平成26年度採択



間野 博行

東京大学大学院医学系研究科 教授

プログラムマネージャー：加藤 益弘  
東京大学TR機構 特任教授



これまでに、独自の機能スクリーニング法と次世代シーケンサー解析法を組み合わせ、「発がん能があり」かつ「配列異常がある」遺伝子を効率よく同定する手法を見出し、若年がん発症に関わるがん遺伝子を複数見つけてきました。この手法により、スキルス胃がん、肺がん、トリプルネガティブ乳がん、悪性リンパ腫、白血病など、特に若年発症の検体で発がん原因分子を同定し、発がんの本態解明と新たな特効薬開発を目指します。

## 発生原理に基づく 機能的立体臓器再生技術の開発

平成27年度採択



中内 啓光

東京大学医科学研究所 特任教授

プログラムマネージャー：渡部 素生  
東京大学医科学研究所



臓器形成の時間的、空間的発生原理に基づき、最先端の遺伝子・発生工学的手法で大動物体内に作りだした発生ニッチを利用して、臓器を作出することを目指します。動物性集合胚研究の規制に準拠しつつ、まずはサル臓器をブタ等の大動物で再生し、ヒトへの応用に向けて科学的根拠を積み重ねます。また、疾患・治療モデルブタ、代謝・毒性モデルブタ等の作出等の応用展開や事業化も視野に入れ、研究開発に取り組めます。

## DOCK ファミリー分子の生体機能と 動作原理の理解に基づく 革新的医薬品の創出

平成27年度採択



福井 宣規

九州大学生体防御医学研究所 主幹教授

プログラムマネージャー：小林 正和  
九州大学生体防御医学研究所



DOCK ファミリー分子は、細胞骨格の再構築を介して、種々の細胞高次機能を制御します。これまでに、同分子が、がん細胞の浸潤・転移や免疫細胞の遊走・活性化に重要な役割を担っていることを解明してきました。その成果を踏まえ、新しいコンセプトに基づく抗がん剤リードやアトピー性皮膚炎治療薬リード等の創出を行うと共に、未知の機能を解明し、がん・アレルギー疾患・免疫難病の革新的治療法の開発につなげます。

## 腸内細菌株カクテルを用いた 新規医薬品の創出

平成28年度採択



本田 賢也

慶應義塾大学医学部 教授

プログラムマネージャー：塩田 淳  
慶應義塾大学医学部 特任教授



私たちは、免疫系恒常性維持において本質的な役割を担う腸内細菌株を特定する独自のスクリーニングシステムを構築してきました。LEAP では、「免疫システム増強・消化管バリア維持」「Beige 細胞誘導」「健康長寿」に関する3つの課題に取り組めます。それぞれに関わる機能的に優れたヒト腸内細菌株カクテルを単離同定します。それにより感染症・慢性炎症・がん・代謝疾患に対する革新的な予防・治療法を開発します。





**国立研究開発法人 日本医療研究開発機構**  
**基盤研究事業部 研究企画課**

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1 読売新聞ビル

Tel : 03-6870-2224 Fax : 03-6870-2243

E-mail : [kenkyuk-ask@amed.go.jp](mailto:kenkyuk-ask@amed.go.jp)

URL : <http://www.amed.go.jp/program/list/04/02/023.html>