平成２８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２９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）評価項目

Ⅱ．課題別評価結果

１．平成２５年度採択研究開発課題
（１）代表者：上田　泰己　（東京大学）
（２）代表者：尾池　雄一　（熊本大学）
（３）代表者：佐藤　信吾　（東京医科歯科大学）
（４）代表者：宮崎　徹　　（東京大学）
（５）代表者：望月　直樹　（国立循環器病研究センター）

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

入來 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
- ユニットタイプについてはチーム内で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
- 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）

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
- インキュベートタイプに展開すべきものか

⑤総合評価

①～④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
平成２５年度採択研究開発課題

研究開発課題名

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

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

上田　泰己　（東京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

本研究は、新規睡眠遺伝子を発見し、睡眠時間制御における細胞内カルシウムの重要性を明らかにした。また、マウス全脳・全身を透明化する技術（CUBIC 法）を開発し、これをもとに 3 次元イメージング用顕微鏡を用いた一細胞解像度のイメージングを可能にした。さらに、迅速な遺伝子欠損マウス作製技術（Triple-CRISPR 法）を確立するなど、研究は順調に進捗している。睡眠を中心とする個体レベルの生理学と分子生物学を融合する研究を進めており、独創性が高く、インパクトの高い成果が得られている。多くの優秀な若手研究者が集まり、運営も妥当で、研究体制に問題はない。AMED-CREST 恒常性領域内の研究者とも多くの共同研究を進めることで、領域全体の研究の進捗に大きく貢献しており、この点でも高く評価できる。今後は、これまでに整えた高度な研究推進基盤を用いて、中心課題である睡眠・覚醒の動的恒常性を解明していくことが期待される。

以上により、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

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

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

尾池　雄一　（熊本大学大学院生命科学研究部　教授）

研究開発分担者

前仲　勝実　（北海道大学大学院薬学研究院　教授）

二宮　利治　（九州大学大学院医学研究院　教授）

事後評価結果

本研究は、遺伝子欠損マウスやトランスジェニックマウスの解析から、ANGPTL2 が肺や腸などで組織損傷の修復機構において重要な役割を持つものの、その過剰発現によって慢性炎症を引き起こし、腎繊維化や心不全の発症に関わる可能性を見出した。また、がん転移における ANGPTL2 の作用も明らかにするなど、多岐にわたる成果が得られており、十分な進捗が見られる。また、久山町コホート研究から血清 ANGPTL2 濃度と心血管病の発症リスクの関係が明らかとなり、本研究の臨床的な価値が高められた。コホート研究チーム、構造解析チームと連携しながら研究を進めており、研究体制に問題はない。論文、学会発表、アウトリーチ活動も十分なされており、高く評価される。今後は、臨床応用に向けて、ANGPTL2 の分子機能や作用機序の解明を進めていくことが期待される。さらに、従来の研究コンセプトを超えた、本 AMED-CREST 領域らしい斬新な取り組みを企図することも望まれる。

以上により、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

骨を基軸とする代謝ネットワークの解明

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

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）

研究開発分担者

山中　章弘　（名古屋大学環境医学研究所　教授）

事後評価結果

本研究は、Sema3A とその受容体である Npn の組織特異的遺伝子欠損マウスを作製することで、後半に向けた研究基盤を確立した。それらの変異マウスの解析から興味深い結果を得ており、概ね順調に進捗している。また、世界に先駆けて、免疫組織学的解析も可能な骨透明化技術の開発に成功し、さらに、神経から骨への制御機構についても光遺伝学を用いて解析しつつある。研究開発代表者が交代するなど、研究体制に若干の問題があるものの、新しい代表者の下で順調に進行している。これまでは、検討用動物の作製や技術開発が中心であったが、学会発表や講演などは十分になされており、今後は、複合的、重層的な研究展開が主となることで、専門誌への投稿やアウトリーチ活動が更に増加していくことが期待される。しかしながら、本研究は前研究開発代表者が主体的に主導してきたテーマであるため、既定の課題の消化と、それに伴う技術開発のみに陥り、科学的問題の追及が不十分になる懸念もあり、研究項目の絞り込みなども考慮すべきである。

以上により、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

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

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

宮崎　徹　（東京大学大学院医学系研究科　教授）

研究開発分担者

西山　成　（香川大学医学部　教授）

伊藤　恭彦　（名古屋大学大学院医学系研究科　教授）

西村　正治　（北海道大学大学院医学研究科　教授）

事後評価結果

本研究は、異物除去による恒常性維持機構という新たな概念を提唱し、その中心を担うAIMを同定後、その作用メカニズムを解析し、急性腎炎、肝がんモデルを用いた検討によって、AIMによる異物除去が治療法開発につながる可能性を示した。さらに、ネコの腎疾患の治療法開発へと研究が進展するなど、順調に進捗している。独自性の高い研究であり、今後の臨床開発が期待される。若手研究者のキャリアパス支援についてはさらに望まれるものの、論文発表や学会講演は十分に行われている。AIMが様々な病態を改善しうることを共同研究で明らかにし、研究開発代表者が中心となってAIMの同定、機能解析、治療法開発を進め、疾患モデル動物作製の専門家と組んでAIMによる異物除去システムの重要性を解析しており、優れた実施体制を構築している。今後は、基礎研究、臨床応用の飛躍的な進歩のために、AIMの作用メカニズムのさらなる解明が求められる。

以上により、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

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

研究開発代表者名及び研究開発分担者名（評価時点）

研究開発代表者

望月　直樹　（国立循環器病研究センター研究所　副所長）

研究開発分担者

向山　政志　（熊本大学大学院生命科学研究部　教授）

横井　秀基　（京都大学大学院医学研究科　講師）

寺井　健太　（京都大学大学院医学研究科　特定准教授）

事後評価結果

本研究は、研究対象である HDOCI の発現部位が、ゼブラフィッシュとマウスで異なるため、当初の研究方針の再検討が必要となったが、概ね順調に進展している。遺伝子改変マウス、ゼブラフィッシュ、各種の腎障害モデルを用いて、HDOCI や NPR3 などの発現解析を行い、臓器間の相互連関解析の基盤となるデータの集積とこれらのモデル系の変異表現型を解析することで、一定の成果が得られた。また、骨（骨膜）と循環調節・体液調節という新しい調節機構を明らかにしたことは評価される。研究体制は妥当で問題はなく、論文発表、講演は十分なされているものの、アウトリーチ活動や若手研究者のキャリアパス支援については一層の取り組みが望まれる。今後は、これまでの成果を相乗的に糾合し、多臓器ネットワークの追求に向けた飛躍的発展が望まれる。また、HDOCI の作用機序やシグナル伝達機構を解明することで、臨床応用に向けて展開していくことが期待される。

以上により、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。