

平成28年度
革新的先端研究開発支援事業
「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」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
「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」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：青木 淳賢 (東北大学)
 - (2) 代表者：新井 洋由 (東京大学)
 - (3) 代表者：曾我 朋義 (慶應義塾大学)
 - (4) 代表者：袖岡 幹子 (理化学研究所)
 - (5) 代表者：福崎 英一郎 (大阪大学)
 - (6) 代表者：村上 誠 (東京都医学総合研究所)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

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。

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

清水 孝雄 国立国際医療研究センター 理事

評価委員

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 神奈川大学理学部化学科 教授

小田 吉哉 エーザイ (株) 執行役員

佐藤 孝明 (株) 島津製作所 フェロー

鈴木 蘭美 エーザイ (株) 上席執行役員

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

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
センター長

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 (一財) 住友病院 院長

(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

疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用

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

青木 淳賢（東北大学大学院薬学研究科 教授）

研究開発分担者

矢富 裕（東京大学医学部附属病院臨床検査部 教授／部長）

三枝 大輔（東北大学大学院医学系研究科 講師）

事後評価結果

本研究開発において、青木チームはDHAを含むリゾホスファチジン酸（LPA）が心筋梗塞の病態で発現レベルが上昇し、LPA受容体や迷走神経を介し、心筋梗塞の予後を改善することを明らかにした。また、リゾホスファチジン酸（LPA）の肝臓における基礎的検討から、LPA産生酵素オートタキシンが血中肝線維化マーカーとして有用であることを見出した。さらにLPAがオートタキシンの作用で受精卵の周辺で産生され、子宮内膜上皮に発現するLPA3受容体を介して子宮内膜の増殖を引き起こすことを明らかにした。研究成果として当初の計画を上回る業績を挙げており、学術的にレベルが高く、さらに臨床応用への展開や産業界との連携も図られている。本研究チームは基礎生物学、臨床医学、機器分析の研究者から構成されており、異分野の研究者による役割分担は明確であり、連携は十分に取れている。今後、これまでの研究成果を基に臨床医学分野で有用な具体的成果を創出することが期待される。

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

生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発

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

新井 洋由 （東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

進藤 英雄 （国立国際医療研究センター 副プロジェクト長）

山内 敏正 （東京大学大学院医学系研究科 准教授）

佐々木 雄彦 （秋田大学大学院医学系研究科 教授）

深見 希代子 （東京薬科大学生命科学部 教授）

羽瀧 友則 （秋田大学大学院医学系研究科 教授）

田川 博之 （秋田大学大学院医学系研究科 講師）

事後評価結果

本研究開発において、新井チームはリン脂質 PIP2 量を制御する PLC δ 1 が、がん細胞悪性を阻害する E-カドヘリンの発現を誘導し大腸がん細胞の浸潤転移能を激減させ、がん抑制因子として機能することを明らかにした。またリン脂質アシル転移酵素 LPCAT3 により合成されるアラキドン酸含有リン脂質が、小腸上皮組織や肝でのトリアシルグリセロール輸送に関与していることを示した。さらに自然免疫分子 STING の活性化の場がゴルジ体であり、翻訳後修飾であるパルミトイル化とゴルジ体の特殊な脂質環境がその活性化に必要であることを明らかにした。リン脂質の脂肪酸部分の代謝や PIPs 代謝異常と種々の疾患との関係について優れた成果が得られており、生体膜リン脂質代謝系の基礎研究を医療基盤技術の開発につなげようとしている点が高く評価できる。多くの研究成果が有力雑誌で発表されており、また研究成果の産業化への試みが図られていることは評価できる。今後、臨床研究者との連携を一層強化し、医薬技術開発の方向性が見える成果を上げることが期待される。

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

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

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

曾我 朋義（慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授）

研究開発分担者

新聞 秀一（大阪大学大学院工学研究科 准教授）

谷内田 真一（国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野 ユニット長）

辻 厚至（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 チームリーダー）

伊地知 秀明（東京大学医学部附属病院 講師）

青木 正博（愛知県がんセンター研究所分子病態学部 部長）

事後評価結果

本研究開発において、曾我チームはがんの微小環境やがん幹細胞などの希少試料の測定のため、シーブス液を使わない陽イオンおよび陰イオン性メタボローム測定用 CE-MS デバイスを開発し、数倍から数十倍の高感度化を達成した。また、大腸がん患者の組織のマルチオミクス解析によって、転写因子である MYC が大腸がんの代謝のマスターレギュレーターであることや、MYC や MYC が制御する代謝経路が創薬の標的になることを見いだした。さらに診断が困難である膵臓がんの PET 画像診断用放射線プローブ候補を見出した。目的を絞りゲノムや臨床情報を含む網羅的な解析を行うことにより、大腸がんの成因に関して示唆に富む成果が出ており評価できる。また現状では診断困難な早期の膵臓がん検出に寄与することが期待される研究成果も得られている。今後、これらの研究成果を論文として公表すると同時に、開発されたシーブスレス CE-MS や二段階マトリクス供給法を用いて多くのデータを取得し、バイオマーカーの取得や創薬標的など医療に貢献できる成果が期待される。

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

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

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

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）

研究開発分担者

藤田 克昌（大阪大学工学研究科 准教授）

事後評価結果

本研究開発において、袖岡チームは、ラフトの主な構成成分であるスフィンゴミエリン（SM）をアルキンで標識し、自作の高感度・高解像度ラマン散乱顕微鏡を用いることで、世界に先駆けてラフト様脂質膜内における SM の分布をサブミクロンの空間分解能で可視化出来ることを示した。また、銀ナノ粒子の光増幅効果を利用して、アルキン標識された標的分子からのラマン散乱光の検出感度を約 100 万倍向上することに成功した。さらにアルキンが遷移金属と安定な錯体を生成することを利用し、アルキン標識分子を簡便かつ温和な条件で濃縮精製する手法を開発した。2つのグループが連携して、多焦点ラマン分光測定装置の開発やアルキン標識分子の濃縮精製法の開発等において十分な進捗が得られていることが評価できる。若手の育成や専門誌への論文発表なども着実に進められている。今後、ラマン分光とアルキンタグ分子濃縮法を併用することで未知の代謝物や標的タンパク質結合部位同定に向けて研究を発展させ、本手法が生物学的課題にどう答えるかの実例が必要であろう。

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

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

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

福崎 英一郎（大阪大学大学院工学研究科 教授）

研究開発分担者

下村 伊一郎（大阪大学大学院医学研究科 教授）

久保庭 雅恵（大阪大学大学院歯学研究科 准教授）

事後評価結果

本研究開発において、福崎チームは自動抽出と誘導體化を同一固相担体上で行うことにより、アミノ酸類ならび有機酸類の高効率誘導體化システムの原理試作を完了した。また、質量分析から得られるビッグデータ解析のため、保持情報とスペクトル情報および各種データベースから統合的に代謝物を同定できるソフトを開発した。さらに口腔常在菌 *Streptococcus gordonii* の持つアルギニン・オルニチンアンチポーターArcD を介したオルニチンの放出が、歯周病関連菌との栄養共生を促進することで歯周病原性バイオフィルムの高病原化につながる可能性を示した。着実にメタボロミクス解析手法等の標準化を推進しており、それらを医療分野と連携して社会実装を試みていることが評価できる。また、実施体制として臨床チームとの連携がとれており、一部のソフトウェアがオープンソースで公開されていることも評価できる。今後、研究成果の論文発表や、本手法で糖尿病、動脈硬化、歯周病との関連においてどの程度重要な結果がでてくるかがポイントとなる。また、ユーザーフレンドリーなメタボロミクス技術の開発を推し進め、その有用性を広くチーム外の研究者により検証することが期待される。

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

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

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

村上 誠 （東京都医学総合研究所 参事研究員）

研究開発分担者

杉本 幸彦 （熊本大学大学院生命科学研究部 教授）

小林 拓也 （京都大学医学研究科 准教授）

久木山 清貴 （山梨大学大学院総合研究部 教授）

事後評価結果

本研究開発において、村上チームは肥満の脂肪細胞において、リポタンパク質に対する sPLA2-V 及び sPLA2-IIIE の生理的機能を明らかにし、それぞれ肥満の抑制及び増悪に関わることを示した。また、sPLA2-IIIF が表皮特異的に発現しており、表皮肥厚性疾患に関与することを示すと共に、その責任代謝産物としてリゾプラズマローゼンを同定した。さらに可溶性 PLA2R1 がヒト心筋から放出され、その血漿中濃度が心不全症例の重症度と正の相関を示すことを明らかにした。PLA2 分子に関係する疾患固有の脂質代謝経路の解明の基礎研究に基づいて、疾患バイオマーカー及び創薬標的の同定の応用研究まで行っており、順調に進捗していると高く評価できる。研究グループの連携も密に取られており、成果に結びついている。また臨床医とのネットワークも構築されており、若手研究者の育成、インパクトの高い専門学術誌への発表なども十分行われている。今後は、産業的応用に向けて、産業界との連携が有益と考えられ、得られた成果を創薬やヒトの病態にまで結びつけることが期待される。

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。