

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
領域中間評価結果

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
領域中間評価委員会

－ 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. 領域中間評価結果

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な研究も推進します。

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

研究開発領域開始後5年度目を目途に実施。

(2) 評価委員一覧

評価委員長

清水 孝雄 国立国際医療研究センター 理事

評価委員

福島 大吉 小野薬品工業株式会社 上席パートナー

水島 昇 東京大学大学院医学系研究科 教授

別役 智子 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. 研究開発領域としての研究開発マネジメントの状況
 - (1) 研究開発課題の選考方針は適切であったか
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
 - (2) 領域アドバイザーの構成は適切であったか
(専門分野、所属等)
 - (3) 研究開発領域のマネジメントは適切であったか
(研究領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究費の配分上の工夫、人材育成等)
2. 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果
 - (1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか
(論文、学会・会議における発表状況等)
 - (2) 医療の革新に寄与する卓越した成果(技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果)が期待できるか
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)
3. 総合所見

II. 領域中間評価結果

総合評価

研究開発総括のリーダーシップが十分発揮され、全体として極めて順調に進んでいると思われる。基礎研究に根付きながら社会実装を見据えた AMED-CREST として非常にバランスのとれた領域構成である。採択された研究者とそのテーマに多様性をもたせている点が、多くの共同研究と優れた成果につながっていると考えられる。特に出口に近い突出した研究に関しては、LEAP に採択されたということが具体的な成果として見られる。

本領域は「現象の解析から要素を抽出する」ことを特徴としているが、腸内フローラや腫瘍免疫の研究でクローズアップされた「免疫による神経、代謝ネットワークの制御」は、「要素の相互作用による全体への影響」を理解する方法論と思われる。標的疾患における「重要な Key 分子」が解っただけで簡単に「使える創薬・治療法」にならないことは周知である。本領域のメリットは複雑系の俯瞰であるため、抽出された標的や経路について別の方向から眺めること（分子動態または多領域との多面的な相互作用）により、「より簡便、より確実、より安価な治療法」への路が開けることを強く期待する。既に動いていると思われるが、2～3の成果については、企業研究者を含めた創薬検討を進めるべきである。また、第一期の採択課題でも触れられているが、液性因子や神経支配に加えてエクソソームのような臓器・組織間ネットワークに直接関与するシステムへの理解が深まっていることから、恒常性の破たんと老化を統一的に議論できるシステムへの展開にも期待する。

1. 研究開発領域としての研究マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針

20倍程度の応募者から、適正な選考が行われ、レベルの高い研究者が選ばれている。生体恒常性のネットワーク制御に関して、最適医療実現を出口に見据えながらも、ネットワークの維持と破綻のメカニズム解明に適した多角的視点を備えた課題が採択されている。ヒトやマウスといった哺乳類の解析を中心におきつつ、必要に応じて小型魚類、ショウジョウバエ、線虫などのモデル生物も積極的に取り上げている点も課題解決の戦略として評価できる。また、最終年度は過去2年間のテーマとの重複を避け、またより開発的テーマを「特別枠」で採択するなどの新たな工夫も見られる。

本領域は関連施策をも包含し、かつ利用するという極めて高度な戦略目標を掲げており、恒常性という曖昧な課題を、多臓器間コミュニケーションと神経支配という観点から多面的にとらえた選考方針は妥当であり、「最適医療の実現」という領域目標に合致している。基礎生物学的な手法を駆使して得られた病態形成に関する情報を、速やかに診断・治療に応用する環境の整備（専門分野と共同研究者）には既に十分な配慮がされている。欲を言えば、各チームが薬理の専門家と議論し、早期に出口の薬学的な可能性を評価（成果の利用範囲の予測、既存療法との差異化等）できれば、新規創薬に関する成果還元に関してもスピードアップが期待できる。

(2) 領域アドバイザーの構成

領域アドバイザーは基礎から臨床までの幅広い専門分野をカバーしており、大学や研究所などアカデミアに加えて企業からの参画もあり、分野、領域、所属の多様性とバランスは十分に確保されている。また、領域の達成目標と密接に関連する背景においても先導的な立場にあり、基礎・臨床及び応用の多様性を十分に意識した人選である。選考結果には、領域アドバイザーの専門分野が色濃く表れており、領域アドバイザーの構成そのものが目標達成のために適切であったという事実の反映と言える。ネットワーク的理解のために数理生物学を専門とするアドバイザーが加わっている点でも工夫されており、敢えて難を述べるならば、女性研究者をさらに増やしたいところである。

(3) 研究開発領域のマネジメント

研究開発総括の「循環型」医学研究というリーダーシップのもとに多様な研究チームが相互に連携しており、極めて適切にマネジメントされていると考えられる。半年毎の会合で研究開発総括は現状を良くフォローしており、研究開発チームの運営は発表論文に反映されているように、ほとんどの場合うまく動いていると思われる。バーチャルネットワークの構築にかなり尽力されており、公式な領域会議に加えて代表者同士が直接議論をおこなう会議などで実際の交流機会も確保され、多くの共同研究につながっている。少人数で掘り下げた議論の場を設けることは、他の領域でも参考にすべき方法である。

しかしながら、領域内での課題間の連携・共同研究も進んでいるものの、報告されている領域内共同研究全体のほぼ 1/3 が透明化技術の利用に止まっている。透明化技術以外にも、神経～代謝以外の臓器間コミュニケーションの研究連携については未だ伸び代が大きいと思われ、また、他のモデル生物で得られた結果をヒトやマウスなどの哺乳類で解析するための共同研究など、領域内の連携をさらに推進

していくことも重要である。また、結果的に Key となる経路（分子）が重複する事例が出ているので、第二期採択以降の領域グループ間のさらなる連携が望まれる。さらに、バーチャル研究所という意味では、領域内の共同研究だけでなく、JST-さきがけ恒常性領域とのより密接な交流や領域外との共同研究もおこない、若手育成を含め、日本全体の生命科学分野の引き上げに貢献すべきである。若手人材の育成については、半数のチームでは対外的にも多大な努力が伺えるものの、チーム間の差が明確であり、より一層の努力を研究開発代表者等に促すことが望まれる。

2. 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

基礎、臨床の何れにおいても研究成果は極めて高い水準の国際雑誌に掲載され、今後も多くの論文発表が期待される。その積み重ねによって大半のメンバーが国際会議での招待講演等を経験しており、「科学技術の進歩への貢献」という視点からは、十分に優れた成果を上げていると思われる。しかしながら、研究課題によるばらつきが見られ、一部の課題においてはまだ発表の準備段階にはある研究が多くなっており、適切な指導や後半の発展が望まれる。中間評価の結果の研究代表者への適切なフィードバック、また、進展の少ないチームがあれば、研究方針変更を含めた指導なども必要と思われる。

領域内の共同研究も、生物学・医学的概念と、それを支える技術との連携が数多くなされており、今後一層の成果が期待される。また、組織全体の透明化のような基幹技術は、今後も極めて広範な学術領域に於ける貢献が期待できる。

一方、一課題において、研究開発代表者の交代があり、新しい代表のもとで継続されてはいるものの、十分な成果があげられるかどうか注視していく必要がある。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか

市民公開講座での発表、プレスリリースなど適切な情報発信が行われている。本領域の性格上、すべての課題が医療に直結するとは考えにくいですが、その中でも社会的インパクトのある研究が推進されている。既に述べたが、本田チームの腸内細菌叢に関する CREST 研究が発展して LEAP に採択されたことは特筆すべきであり、臨床応用に直結している。上田チームの開発した透明化技術 CUBIC は多くの研究に応用される画期的な成果である。

しかしながら、成果の多くが既知の主な病因シグナルの制御機構に関するものである。従って、実験動物や細胞で得られたエビデンスが、複雑なヒトの病態とどの程度、どの様に関連するのか、既存薬または治療法と如何に異なる方法論になるかの明確化が今後の課題となる。一方、いずれも極めて重要な発見であるものの、基礎レベルである 1/3 のテーマの出口についてどう考えるべきか、即ち、「要素への還元」の成果を先行プロジェクトと如何に関連付け、具体的な医療へ応用できるかが今後の重要な課題となる。一部では知財確保も進んでいるが、国内外ともに特許出願が無い研究課題もあり、知財等にできるものは AMED と協力して進めていくなど、より一層の努力が望まれる。