

平成29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
領域事後評価結果

平成30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
領域事後評価委員会

— 目 次 —

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 領域事後評価結果

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、などを旨と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げ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

研究開発領域終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

評価委員長

竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科 教授

評価委員

河本 宏 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 副所長、教授

笹川 千尋 千葉大学真菌医学研究センター センター長

谷口 維紹 東京大学生産技術研究所 特任教授

馬嶋 正隆 北里大学大学院医療系研究科 副学長、研究科長

真鍋 一郎 千葉大学大学院医学研究院 教授

三宅 幸子 順天堂大学医学部免疫学講座 教授

宝方 達昭 アステラス製薬株式会社製品戦略部 科学戦略グループリーダー、部長

(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. 研究開発領域としての研究開発領域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
(研究開発領域の運営方針、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、研究開発費の配分上の工夫、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
 - 1～2を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

II. 領域事後評価結果

総合評価

炎症は発赤、発熱、腫脹、疼痛を主徴とした生体反応で、一過性の可逆的な反応で特徴づけられる急性炎症は、感染や組織傷害に対して生体が発動する組織恒常性維持機構として捉えられてきた。しかしながら、ここ 20 年の間に、多くの病態を慢性的な炎症反応として捉える見方が提唱され、がん、動脈硬化、肥満、アルツハイマー病等の疾患のみならず、老化等にも、持続性の慢性炎症が促進的要因として関与することが強く示唆されてきた。このような背景の中で、CREST 研究領域「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」は、戦略目標「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」の元に、我が国が強みを持つ免疫学研究を基盤としつつ、がん・幹細胞・分子生物学・脳科学等、多分野の観点から「炎症」に着眼し、通常は消散する急性炎症が慢性化する機構や、慢性化した炎症が疾患を発症させる機構を解明・制御し、高齢化社会で求められる先制医療の礎の創出を目指して国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）において平成 22 年に設定された。なお、本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の発足に伴い、JST より AMED に移管され運営された。

本研究開発領域の目指す①炎症の慢性化を誘導、維持する因子の同定、②炎症の慢性化を基盤とする難治性疾患の発症機序の解明と制御に関与する基盤技術の創出、③炎症の慢性化の評価法の基盤創出、等の目標を達成できるように、研究開発課題の選考、領域アドバイザーの起用及び研究チームの指導等の各所に研究開発総括の努力が認められた。研究開発課題の選考では、慢性炎症の早期検出、制御、消退、修復といった四つの観点で、基礎研究から治療法および予防法の開発までを視野に入れて、炎症を中心とした免疫分野の他に、生活習慣病や神経炎症分野から先駆的な提案が 17 課題採択された。領域アドバイザーは広範な研究開発課題に対応可能な、幅広い分野で優れた実績を持つ研究者や臨床医からバランス良く構成され、期間中に増員されるなど適切であった。研究開発総括はサイトビジットなどの機会を捉え、領域の目標を周知し目標が達成されるよう各チームへ適切な指導を行った。また、サイトビジットでの指導や若手研究者が自ら研究成果を発表・議論する場としての報告会を開催するなど若手研究者の育成に力を注ぎ、優秀な若手研究者を多数輩出し、昇進昇格があったことは高く評価できる。

その結果、研究開発領域として、炎症性腸疾患の慢性化機構の解明、気道炎症の慢性化機構の解明、慢性炎症による疾患発症機構の構造基盤の解明、稀少遺伝性炎症疾患の原因遺伝子同定、制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発等、科学技術の進捗に資する世界的に高い水準の研究成果をあげた。

得られた成果のうち国内・国際特許として 75 件出願されるなど、技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果が得られた。さまざまな慢性炎症性疾患に関わる特異的・非特異的診断マーカー、免疫抑制剤、予防・治療剤、あるいは立体構造に基づく新たな技術、物質特許、用途特許等の成果があり、一例として、Sema4A 血中濃度が多発性硬化症の診断基準の一つのバイオマーカーとして 2017 年多発性硬化症治療ガイドラインへ記載されるなど、得られた成果の社会実装が進んだ。さらに、これらの優れた成果を統合し、病態の側面および慢性炎症の進展機構の側面から「慢性炎症の定義（案）」としてまとめ、提言したことは高く評価できる。

今後は、これらの成果を社会に対しわかりやすく説明すると共に、ヒト疾患の診断・治療を目指した実用研究が加速される事を期待する。

以上より、当初目標に照らして優れた成果が得られていると言える。

1. 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針

慢性炎症が原因となる疾患の発症機構の解明、炎症の実態を可視化、定性化、定量化する技術を重視し、245 件の応募から高いレベルでの基盤技術の創出が期待される先駆的な研

研究開発課題が選考された。その結果、慢性炎症の早期検出、制御、消退、修復といった四つの観点で、基礎研究から予防法および治療法の開発まで、炎症を中心とした免疫分野の他に、生活習慣病や神経炎症分野から先駆的な提案が 17 課題採択された。これらには、生体イメージング、構造生物学を取り込んだ課題もあり、研究開発課題の選考は適切に実施されバランスのとれた研究開発課題の構成となったといえる。

(2) 領域アドバイザーの構成

領域発足時において、領域アドバイザーには、免疫学、生化学、遺伝学、がん、代謝、神経変性疾患、循環器、消化器、炎症の制御技術、検出・評価技術等広範な研究開発課題に対応可能な、幅広い分野で優れた実績を持つ研究者や臨床医 10 名から構成され、バランスの良い人選であった。その後、研究開発領域発足時からの JST さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」との連携を強化する目的で、平成 27 年 4 月より JST さきがけの研究総括をアドバイザーに加えるなど、領域アドバイザーの構成に配慮が認められた。

(3) 研究開発領域のマネジメント

研究開発総括は、採択翌年度以降、全チームのサイトビジットを毎年一回実施し（合計 70 回）、研究開発代表者、分担者および若手研究者とのディスカッションを通じて、機会ある毎に精力的に各チームへ研究の具体的進め方や方向性について適切な指導を行った。また、キックオフミーティングや毎年 1 回の研究進捗報告会では、領域アドバイザーに加え企業研究者の参画を得て、研究成果の企業化・実用化の観点からの助言を各チームに与えた。さらに、領域中間評価での助言を真摯に受け止め、若手研究者が自ら研究成果を発表・議論する場としての報告会を開催し、技術の共有や若手育成の機会を与えた施策は、特徴ある取り組みとして評価される。研究開発総括は JST さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」領域など他研究事業との連携を進め、研究者の交流推進に加え、共同で国際シンポジウムを開催する等、成果の報告活動を積極的に進めた。

研究費は、サイトビジットや各種会議体から適切に進捗を評価し配分され、更に総括裁量経費、JST 研究加速経費などによる補充、高い成果創出が期待され加速化が必要なチームへの更なる予算追加など、研究費配分の最適化に配慮した。

これらのマネジメントの工夫により、多くの研究チームが優れた研究成果を挙げたと共に、10 件の領域内共同研究が行われた。

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

17 チームの研究成果は、論文発表 (561 件)、特許 (75 件)、国際・国内学会発表 (2402 件) 等の報告数およびインパクトファクターから見て、非常に高い水準にある。

中でも、①清野チームの腸内細菌、3 型自然リンパ球、上皮細胞の三者間相互作用が消化管炎症の制御に重要である事、②中山チームの気道炎症の慢性化機構の解明 (IL-5 産生性の慢性気道炎症の病原性 Th2 細胞の同定)、③濡木チームの慢性炎症による疾患発生機構の構造基盤 (慢性炎症の脂質メディエーター産生酵素 ATX の立体構造解明と阻害剤の開発、CRISPR/Cas9 のターゲット DNA 切断の分子機構を結晶構造から解明)、④安友チームの稀少遺伝子炎症疾患の原因遺伝子の同定とその炎症制御 (家族性寒冷蕁麻疹の原因遺伝子 NLRC4 を同定と IL-1/IL-17A の関与を解明)、⑤坂口チームの制御性 T 細胞による慢性炎症制御技術の開発 (制御性 T 細胞による CD8 T 細胞のアナジーが自己免疫疾患の発症を制御、制御性 T 細胞のエピジェネティックプライミングに関与する因子 Stab1 を同定し、そのスーパーエンハンサーとしての役割を解明)、⑥熊ノ郷チームの疾患原因遺伝子発見 (Sema4A が網膜色素変性や家族性大腸癌の原因遺伝子の一つであることを解明)、などの研究成果は、慢性炎症性疾患の発症、病態が慢性化する原因、または炎症の消退の制御機構の解明に大き

くつながらる発見であり、本研究開発領域の戦略目標にも合致した大きな成果を上げ、国際的にも高い成果を創出したと言える。今後の更なる基盤形成や実用化、臨床応用へ向けての展開が期待できる。

さらに、研究開発総括は、これらの優れた成果を統合し、病態の側面および慢性炎症の進展機構の側面から「慢性炎症の定義(案)」としてまとめ、提言したことは高く評価できる。今後も慢性炎症研究の進展による新しい知見を取り込むことで、さらに改良される事が望まれる。

(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

得られた成果から、17 チーム中 14 チームから合計 75 件の特許出願が行われ、そのうち国際出願も 10 チーム 27 件が行われ、既に 17 件の特許が成立している。

さまざまな慢性炎症性疾患に関わる特異的・非特異的診断マーカー、免疫抑制剤、予防・治療剤、あるいは立体構造に基づく新たな技術、物質特許、用途特許など等の成果が得られ、技術的・社会的に大きなインパクトが期待できる。このうち、記憶型 pathogenicTh2 細胞の同定と気道炎症の慢性化機構の解明と治療戦略の開発研究や、Sema4A 血中濃度が多発性硬化症の診断基準の一つのバイオマーカーとして 2017 年多発性硬化症治療ガイドラインへの記載等、社会実装に向けた活動が行われた。他にも、稀少遺伝子炎症疾患の原因遺伝子の同定、ヒトの Treg の機能的なマーカー CD15s の同定、ヒト関節リウマチの原因抗原候補およびその同定法など、多くの社会的インパクトが高い成果が得られた事が評価される。

一方、トップジャーナルへの掲載数からも非常に高い水準の研究成果が創出されたが、発見された新知見と実用化の間にはまだ大きなギャップが存在する。ある慢性疾患においてその病態の発症に重要な因子の発見がなされた場合、その疾患のソリューションをも含めた知財化を念頭に置いた公表戦略が必要と思われる。今後は、本研究開発領域で得られた成果を社会に対してわかりやすく説明すると共に発展させ、ヒトでの研究に進め実用化による社会還元を目指すことを期待する。