

平成29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30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26年度採択研究開発課題

(1) 代表者：小川 佳宏 (九州大学)

(2) 代表者：黒尾 誠 (自治医科大学)

(3) 代表者：後藤 由季子 (東京大学)

(4) 代表者：新藤 隆行 (信州大学)

(5) 代表者：高橋 淑子 (京都大学)

(6) 代表者：中里 雅光 (宮崎大学)

(7) 代表者：西田 栄介 (京都大学)

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 特任教授
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

(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

- ・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

- ・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、研究開発分担者を置いている場合は、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
- ・研究費は効率的・効果的に使用されているか
(研究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
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか
- ・計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

⑤事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
- ・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

⑥総合評価

- ①～⑤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. 課題別評価結果

平成26年度採択研究開発課題

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 教授）

研究開発分担者

眞鍋 一郎（千葉大学大学院医学研究院 教授）

箕越 靖彦（自然科学研究機構生理学研究所生体機能調節研究領域
生殖・内分泌発達機構研究部門 教授）

柳田 素子（京都大学大学院医学研究科腎臓内科学専攻 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、NASH の病態を再現するユニークなモデルマウス（MC4R マウス）を開発し、脂肪肝から NASH に至る組織線維化のメカニズムと NASH に対する SGLT 阻害薬の効果、作用機序を明らかにした。さらに、脂肪組織で炎症反応を誘導する新たな細胞集団 APDP 細胞 (Adipocyte progenitor derived pro-inflammatory cells) を発見した。研究計画は順調な進捗をみせ、基礎研究と医療技術の両方に貢献する成果を得たことは高く評価される。

研究チームは、分担研究者、領域内外の研究者と十分な連携体制をとりながら、各グループの特性を活かした研究の相乗効果によって、本 CREST 研究を加速的かつ効果的に遂行し優れた連携をみせた。また、若手の育成、知財の取得やアウトリーチ活動とも良好であった。今後は、前半で行った研究成果の特徴がより一層生かされるよう研究戦略を明確にして、各テーマの相互作用を深めながら、恒常性維持機構と臓器間ネットワークの解明に向けてさらなる展開が期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解には貢献できる成果を挙げており、優れた成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

黒尾 誠（自治医科大学分子病態治療研究センター抗加齢医学研究部 教授）

研究開発分担者

高橋 将文（自治医科大学分子病態治療研究センター炎症・免疫研究部 教授）

矢田 俊彦（自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授）

坂田 飛鳥（自治医科大学分子病態治療研究センター分子病態研究部 助教）

荻尾 七臣（自治医科大学医学部内科学講座循環器内科学部門 教授）

佐々木 裕次（東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、「CPP 病原仮説」というに独創的な着想に基づいて、腎繊維症の発症と進行のメカニズム解明、さらに診断と治療への応用に向けて CPP の測定法や吸着カラムの開発を行った。研究計画は進捗に問題はなく、CaPi 結晶化の観察など分子レベルの基礎研究から臨床研究検体の解析まで、基礎から臨床へ戦略的かつ系統的に行われた。これまであまり注目されてこなかった CPP 制御による CDK の治療という新たな病態概念の確立は、新規治療技術開発の可能性を含め今後の研究動向が期待される。

研究チームは、研究分担者、領域内外の研究者と十分な連携がとれているが、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。プロジェクト後半に向けて、今後は病態における CPP の意義やその作用機序の解明を加速し、着実に研究目標課題に直結する成果が期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解に妥当な成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：環境応答・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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

後藤 由季子（東京大学大学院薬学系研究科分子生物学教室 教授）

研究開発分担者

なし

3. 中間評価結果

本研究は、分裂頻度の低い神経幹細胞“起源細胞”を世界に先駆けて同定し、発生期に脳を形作る幹細胞とは別に起源細胞が成体神経幹細胞を作ることを見出した。さらに、アストロサイトの分化運命機構を明らかにし、脳神経科学において重要な研究成果を発表するなど、優れた展開が認められた。研究計画は順調な進捗をみせ、研究の独創性と解析レベルの高さから、研究目標、実施計画、進捗状況はいずれの項目でも評価される。

研究チームは十分に整備され、ハイインパクトジャーナルへの論文発表など国内外でも高く評価を受け、若手のキャリアパス支援、アウトリーチ活動にも貢献し良好であった。新しいタイプの神経幹細胞の同定は、認知症や神経変性疾患の理解につながる可能性があり、今後は神経系を含む成体全体のネットワークダイナミクスの解明と、さらに臨床研究者との共同研究などを通して新しい展開が期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解には貢献できる成果を挙げており、優れた成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

新藤 隆行（信州大学大学院医学系研究科循環病態学教室 教授）

研究開発分担者

横山 茂之（理化学研究所横山構造生物学研究室 上席研究員）

村田 敏規（信州大学医学部眼科学教室 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、アドレノメデュリン (AM) をはじめとした生理活性ペプチドの受容体制御因子で、生体内の恒常性維持に重要な働きを有する RAMP (receptor activity-modifying protein) に着目し、RAMP family 分子の機能解析、RAMP 結合分子のスクリーニング、抗 RAMP 抗体の調整と効率的なゲノム編集技術の開発を行い、RAMP を標的とした病態解析と治療法開発にむけた基盤研究をおこなった。

研究計画は順調な進捗をみせ、特に RAMP2 のアンタゴニスト抗体、低分子化合物の開発は良好で今後の展開が期待される。平成 28 年度から、新規ゲノム編集技術と次世代ヒト疾患モデルマウスの作成が計画に新たに加わり、特許の出願など既に一定の成果を上げ、新技術創作の観点からも評価される。

研究チームは、若手の育成、論文発表、知財の取得やアウトリーチ活動とも良好であった。その一方で、化合物の最適化や抗体の構造解析・抗体医薬への開発はこれからであり、今後は RAMP の分子レベルでの作用機構や病態的意義の解明、これを標的とする治療薬の開発にむけてさらなる研究の発展が期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解に妥当な成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

高橋 淑子（京都大学大学院理学研究科生物科学専攻 教授）

研究開発分担者

榎本 秀樹（神戸大学大学院医学研究科神経分化・再生分野 教授）

榎本 和生（東京大学大学院理学系研究科 教授）

太田 訓正（熊本大学大学院生命科学研究部神経化学分野 准教授）

3. 中間評価結果

本研究は、副交感神経の構築と機能解明を目指して、脳・腸連関、特にトリ胚レマック副神経節に着目し、副交感神経系の制御による腸の蠕動運動の定量的評価、VaChT 抗体の作成、さらに血管形成の数理的解析によるモデル化手法の確立や乳酸菌由来の細胞初期化因子の研究など、ユニークなアプローチから自律神経応答の解明へむけて基礎研究を行った。研究計画は、一部計画に遅れが見られたものの進捗には問題なく、また当初計画されていなかった血管の数理モデル構築では、予定を上回る成果が得られた。研究チームは、論文発表、知財の確保とも問題なく、アウトリーチ活動も活発に行われた。

今後はプロジェクト前半で行った研究成果を結実させ、研究計画の加速と解析レベルの深化、さらに研究成果をヒト健康医療の発展へつなげる工夫などが期待される。これまでに自律神経の腸管運動制御に関連した研究は数少なく、本研究は独自性が高い基礎研究であることから、チーム内の知見を統合し、自律神経系の理解と恒常性維持機構の解明へつなげることが期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解に妥当な成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

中里 雅光（宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

研究開発分担者

村上 昇（宮崎大学 農学部 獣医学科 獣医生理学講座 教授）

宮里 幹也（国立循環器病研究センター生化学部 部長）

3. 中間評価結果

本研究は、肥満を中心とする代謝疾患を対象として、新規生理活性ペプチドであるセクレトスタチンなどの同定と生理機能の解析、さらに炎症、腸管から脳への自律神経伝達という臓器連関から病態を解明する研究を行った。研究計画は良好な進捗をみせ、特に重要な生理機能を持つ新規ペプチドの同定はインパクトが大きい。また、腸管から迷走神経を介する中枢への情報伝達機序に関する新しい知見は、社会的ニーズに対応するものであり、本領域にフィットした研究内容で成果をあげていることも高く評価される。

研究チームは、論文発表、学会発表、アウトリーチ活動とも良好であった。今後は臨床研究と基礎研究を両立している利点を生かし、若手や臨床研究者のさらなる育成や知財の確保なども期待される。

プロジェクト後半では、新規生理活性ペプチド解析の深化と内分泌系による恒常性維持機能の解明、そしてヒトでの役割と代謝疾患の治療・診断法への応用など、医療分野や新技術の創出につながる展開が大きく期待される。本研究計画が目標達成に向けて着実に進展し、食欲調節やエネルギー代謝調節に新しい視点をもたらすよう、研究成果が統合的理解に結びつくことにもまた、大きく期待がもたれる。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解には貢献できる成果を挙げており、優れた成果が得られたと評価された。

研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

西田 栄介（京都大学大学院生命科学研究科統合生命科学専攻 教授）

研究開発分担者

山本 拓也（京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点講師）

3. 中間評価結果

本研究は、環境ストレスに対して生体システムが恒常性を維持する機序の解明と、細胞間・組織間シグナル伝達システムの解析を行い、線虫において外的刺激がエピジェネティクスを介して寿命の延長をもたらすことを明らかにした。さらに iGT 法によるマウス腸上皮組織の解析、気管支上皮組織分化の分子機序や白色脂肪細胞のベージュ化、それらに関わる分子や因子の同定に成功し大きな成果を得た。研究計画は順調な進捗をみせ、線虫を用いて種を超えたインパクトのある研究を展開させ、独自性、生産性さらに国際的にも卓越し、研究計画全体を通して非常に高く評価された。

研究チームはハイインパクトジャーナルへの発表、若手研究者のキャリアパスやアウトリーチ活動とも良好であった。プロジェクト後半に向けて、今後も継続してシグナル伝達システムと分子機序の解明を加速させ、将来的に生活習慣の改善による健康寿命の延長を考える、理論的な基盤研究になることが期待される。

以上により、本領域の目的である中枢を含む臓器ネットワークの理解には貢献できる成果を挙げており、優れた成果が得られたと評価された。