

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
「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. 課題別評価結果

1. 平成24年度採択研究開発課題

(1) 代表者：片桐 秀樹（東北大学）

(2) 代表者：原 英二（大阪大学）

(3) 代表者：三浦 正幸（東京大学）

(4) 代表者：吉森 保（大阪大学）

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

研究終了時に実施。

(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

入来 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研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

②研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・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たか
- ・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へ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たか

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たか
- ・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たか
- ・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たか
- ・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

④今後の見通し

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか

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たか
- ・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たか
- ・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）が図られていたか
- ・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか（加点項目）

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24年度採択研究開発課題

研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

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

片桐 秀樹（東北大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

和田 圭司（国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター
（TMC）センター長）

上野 義之（山形大学医学部内科学第二講座 教授）

3. 事後評価結果

本研究は褐色脂肪細胞、肝臓、膵β細胞、脳の臓器連携を独自の方法で解明し、代謝疾患の発症機序やその治療法の開発につながる当初の計画を超える優れた成果が達成された。研究計画は、嗅覚受容体を介したインスリン分泌制御の解明により新たな臓器間ネットワークの発見へ発展し、miRNAによる膵β細胞の再生から、マイクロRNA創薬の可能性と再生医療へつながる新規可能性を見出した。このように、臓器間ネットワークのパイオニア的な研究をリードし、臨床応用への期待が広がる研究成果を得たことは高く評価できる。

研究計画体制は適切に組織され、専門性の異なる研究グループ、国内外の研究者や臨床医とも、効果的な連携体制が構築されていた。また、研究成果による知財の出願、多くのハイインパクトジャーナルへの論文発表や講演なども十分に行われ、若手のキャリアパス支援、アウトリーチ活動とも良好であった。

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大きく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。

研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

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

原 英二（大阪大学微生物病研究所 教授）

研究開発分担者

石川 雄一（（公）がん研究会がん研究所病理部 部長）

田中 知明（千葉大学大学院医学研究院 教授）

近藤 祥司（京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究は、老化細胞から分泌される液性因子（SASP 因子）について、その分泌機構から医療診断マーカーとしての利用まで多面的に明らかにし、予定した研究計画を的確に実施した。研究計画は、SASP 因子誘導のメカニズム、エクソソームによる細胞間コミュニケーションと恒常的な DNA 損傷応答(DDR) の関係を初めて解明し、がんと肥満の因果関係の解明に寄与するインパクトの高い研究成果を達成した。研究チームは研究代表者を中心とした基礎研究と、研究分担者の臨床系研究の相乗効果による優れた連携をみせ、AMED 研究領域内外、企業との協力体制にも積極的に取り組み非常に良好であった。また、関連する知財の取得、研究開発費も計画通り効率的かつ効果的に執行したことは高く評価される。今後は次世代がん医療創出研究事業に活躍の場を移し、基本的なメカニズムの究明と医療開発研究へ更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。

研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：個体における組織細胞定足数制御による恒常性維持機構の解明

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

三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究は、ショウジョウバエを主に用いた組織定足数制御にする基礎研究で、メチオニン（SAM）代謝の亢進が全身の組織修復・再生を促すことを示し、メチオニン代謝によるショウジョウバエの細胞数の規定という重要かつ新しい知見をもたらした。細胞死、臓器形成や細胞機能、液性因子調節に深くかかわり、臓器間ネットワークに重要であることを見出した成果は、ほかに類を見ない重要なものであり、学術的意義は大きい。未だ断片的な部分は残されているが、本 CREST 研究において重要な基本的知見が蓄積されたと評価される。

研究チームはコンパクトな体制で集中的にプロジェクトを遂行し、十分な論文発表と学会講演が行われ多くの大学院生らが育ち、若手のキャリアパスとしての確な人材育成に貢献した。その一方で研究計画の大幅な変更もあり、定足数制御の全体像解明には期待を残した。今後はこれらの知見を統合し、生命科学の意義を深め、将来的な疾患の理解や創薬ターゲットにつながる基礎的な基盤研究へと発展す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、妥当な成果が得られたと評価された。

研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：恒常性維持機構オートファジーに着目した栄養素過剰摂取に起因する疾患の原因解明と治療法確立

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

吉森 保 (大阪大学大学院生命機能研究科／医学系研究科 教授)

研究開発分担者

藤谷 与士夫 (群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野 教授)

(順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学 客員教授)

齊藤 達哉 (徳島大学先端酵素学研究所 教授)

3. 事後評価結果

本研究は、オートファジーの臨床的意義、メカニズムの解明と治療法の開発を目指し、オートファジーを負に制御する Rubicon の発見、Rubicon の増加による NASH 発症のメカニズムを解析、ヒト生活習慣病の病態におけるオートファジーの重要性を示した。研究成果は多岐にわたり、リソファジーの発見とリソソーム破綻機構の同定、Rubicon の制御と加齢の関連性など、基礎研究だけでなく臨床応用に大きく発展する可能性を示し、非常に高く評価された。

研究チームは、各グループの連携を通して分野横断的な共同研究が展開され、極めて良好であった。また、多くの優れた論文発表や学会講演、研究功績を称え数多くの賞を受賞されたことなど、医学界のみならず社会的注目の高い研究課題となり、オートファジー研究をさらに大きく発展させた貢献度は高い。知財の出願がなかったことは残念であったが、今後はさらなる病態解析とともに、Rubicon 抑制薬の展開など臨床応用への展開が期待される。

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。