

平成29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30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：上杉 志成（京都大学）

(2) 代表者：浦野 泰照（東京大学）

(3) 代表者：大野 博司（理化学研究所）

(4) 代表者：加部 泰明（慶應義塾大学）

(5) 代表者：服部 信孝（順天堂大学）

(6) 代表者：ファガラサン シドニア（理化学研究所）

(7) 代表者：吉田 優（神戸大学）

# 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 脂質シグナリングプロジェクト長

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 特別招聘教授

小田 吉哉 エーザイ株式会社筑波研究所 執行役員・シニアディレクター

佐藤 孝明 株式会社島津製作所/基盤技術研究所ライフサイエンス研究所  
フェロー/所長

鈴木 蘭美 ジョンソンエンドジョンソン ヤンセンファーマ株式会社  
事業開発部長

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/同創薬機構 名誉教授/客員教授

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

- ・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：ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究

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

上杉 志成（京都大学化学研究所 教授）

研究開発分担者

橘高 敦史（帝京大学薬学部医薬化学講座 教授）

長澤 和夫（東京農工大学大学院工学研究院 教授）

伊藤 昭博（東京薬科大学生命科学部分子生命科学科 教授）

（理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルゲノミクス研究グループ  
客員主管研究員）

中川 勇人（東京大学医学部附属病院消化器内科 助教）

3. 中間評価結果

本研究開発において、上杉チームは脂質生合成の司令塔である SREBP 転写因子を強く阻害する内因性分子として水酸化ビタミン D<sub>3</sub> を見出し、ケミカルバイオロジー的手法により、タンパク質切断・分解を介した新規な阻害分子機構を解明した。また、種々のビタミン D 誘導体を化学合成し、本来のビタミン D のカルシウム制御機能をもたず、SREBP のみを抑制する人工ビタミン D を見出した。さらに化合物スクリーニングにより、低酸素応答の司令塔転写因子 HIF-1 $\alpha$  を活性化する内因性分子としてアシルドーパミンを見出し、標的タンパク質を同定し、活性化機構を解明した。脂質内因性分子の新機能解析を行い、ケミカルバイオロジーの手法でいずれも標的分子を同定し、優れた成果を得ている。ケミカルバイオロジー、有機合成、動物実験のユニットが連動した統合的研究は戦略が明確であり、進捗状況は高く評価できる。また知財の確保や企業導出も順調に進んでいる。今後は、臨床研究者と緊密に連携し、今回見出した標的と実際の疾患との関係・妥当性やその疾患における医療ニーズの検討・調査をおこなひ、標的の有用性を確認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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用

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

浦野 泰照（東京大学大学院薬学系研究科薬学専攻 教授）

研究開発分担者

大崎 寿久（神奈川県立産業技術総合研究所人工細胞膜システムグループ サブリーダー）

瀬戸 泰之（東京大学大学院医学系研究科消化管外科学講座 教授）

斎藤 豊（国立がん研究センター中央病院内視鏡センター長/内視鏡科 科長）

保科 克行（東京大学医学部附属病院血管外科 講師）

3. 中間評価結果

本研究開発において、浦野チームは $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼなどの酵素活性を高い蛍光増強率で検出可能な世界初の蛍光プローブを多数開発した。本プローブは局所スプレーによる迅速可視化という、画期的な方法での疾患部位の検出を可能とし、外科・内視鏡手術、体外摘出検体の迅速診断に極めて有効な技術である。また、様々な外部刺激に対する生細胞内のグルタチオンの濃度変化を定量化出来る蛍光プローブを開発することに成功した。代表者が独自に開発した網羅的ライブ蛍光イメージングによって、ヒト患者疾患部位および細胞について代謝反応面での差異を見つけ出して行くことに着眼した意欲的な研究内容であり、新規蛍光プローブそのものが、新しい体外診断薬として術中などで応用出来る可能性があり、高く評価出来る。現場の臨床研究者との連携も良く取れており、今後の応用開発に期待がかかる。同定された蛍光プローブ専用の内視鏡の開発などを積極的に推進出来る企業体とのコンソーシアム構築が今後の課題と考えられる。

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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築

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

大野 博司（理化学研究所統合生命医科学研究センター グループディレクター）

研究開発分担者

下条 直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授）

菅野 雅元（広島大学大学院医歯薬保健学研究科基礎生命科学部門免疫学 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、大野チームは母子を対象としたコホート研究で、腸内細菌叢のメタゲノムおよび便、母乳のメタボロームの本格的な統合オミクス解析を行い、アトピー性皮膚炎発症群において変動する細菌種や代謝産物を見出した。また、アトピー性皮膚炎マウスモデルの研究により、母親の食物内の脂肪酸が母乳を介して児のアトピー発症に関与し、そこに腸管の自然免疫細胞 ILC3 が関与することを支持する結果を得た。アトピー性皮膚炎の発症に関与する腸内細菌叢と腸内細菌遺伝子の探索を行い、興味深い成果を上げており、コホート実験も含め、研究は順調に進捗していると評価できる。臨床だけでなく非臨床の研究を並行して行っていることでリバーストランスクリプトーム研究も今後期待できる。結論を急がず、慎重な研究実行が大切であるとともに、臨床ビッグデータを活かすためにデータ解析に強い研究者との連携が必要と考えられる。また、ILC3 細胞の疾患への関与について、医療応用を見据えた具体的な戦略を立てることが期待される。

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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開

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

加部 泰明（慶應義塾大学医学部医化学教室 専任講師）

研究開発分担者

本田 一文（国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門 ユニット長）

田久保 圭誉（国立国際医療研究センター研究所生体恒常性プロジェクト プロジェクト長）

3. 中間評価結果

本研究開発において、加部チームは天然有機化合物グリチルリチンの新規の受容体として同定した膜タンパク質 PGRMC1 について、その特異なヘム 2 量体構造を解明することに成功し、悪性腫瘍において EGFR を活性化して増殖シグナルを増強することを明らかにした。また、シスタチオニッリアーゼ (CSE) が白金剤耐性がんを高発現し、小分子化合物による活性阻害が化学療法剤の非奏効性を解除できることを発見した。さらにストレス造血時に活性化されるシグナルが p38/Mitf/Impdh2 系であることを見出し、増殖に必要なアミノ酸やプリン体の生合成を制御していることを明らかにした。グリチルリチン受容体 PGRMC1 の発見、構造解析、悪性腫瘍における機能解析は、独創性に富む研究開発である。一方で CSE 関連の研究からコンパニオン診断法を開発するなど難治性がん治療法の進展に寄与する端緒をつかんでいる。産業界や国内外の研究機関との共同研究も活発に行われている。今後は、各グループの一層の連携を図り、相乗効果を生み出すことが期待される。

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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定

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

服部 信孝（順天堂大学大学院医学研究科神経学 教授）

研究開発分担者

高橋 良輔（京都大学大学院医学研究科臨床神経学 教授）

戸田 達史（東京大学大学院医学系研究科神経内科学 教授）

徳田 隆彦（京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学 教授）

カルニンチ ピエロ（理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター 副センター長）

井本 正哉（慶應義塾大学理工学部 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、服部チームはパーキンソン病発症早期例で脂肪酸 $\beta$ 酸化が低下し、その血漿バイオマーカーとして長鎖アシルカルニチン群が有用であることを見出し、脂肪酸 $\beta$ 酸化機能保持を介した骨格筋機能維持による症状増悪抑制の新規治療標的を特定した。またパーキンソン病患者では血漿中のカフェイン及びその代謝産物量が低下していることを見出し、診断バイオマーカーとして臨床応用や、カフェイン及び誘導体の適切経路での投与など治療介入が有用である可能性が示された。パーキンソン病という社会的ニーズが高い領域であり、ヒト検体および動物モデルからパーキンソン病の早期診断候補、治療候補、予防候補を見出した成果は大きく、高く評価できる。社会実装に向けた民間企業との共同研究も進捗しており、医療分野に多大の貢献がなされることが期待できる。今後は、データを解析する数理統計研究者との連携を図るとともに、得られたバイオマーカー候補物質の臨床的な生理学的意義づけとメカニズム研究、そして早期診断に使える鋭敏なマーカーであることの検証が期待される。

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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用

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

ファガラサン シドニア（理化学研究所統合生命医科学研究センター粘膜免疫研究チーム  
チームリーダー）

研究開発分担者

本庶 佑（京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座 特任教授）

古川 貴久（大阪大学蛋白質研究所分子発生学研究室 教授）

杉浦 悠毅（慶應義塾大学医学部医化学教室 専任講師）

石濱 泰（京都大学大学院薬学研究科 教授）（平成 27 年度まで）

3. 中間評価結果

本研究開発において、ファガラサンチームはT細胞の活性化により、血漿中のチロシン、トリプトファン量が減少し、脳内のモノアミン系神経伝達物質の生成量が減少することを見出した。また、その背景となる分子機構として、T細胞のアミノ酸輸送体の発現が上昇し、細胞内にアミノ酸が高レベルで蓄積することを示した。さらに、ミトコンドリアを活性化し細胞のエネルギー産生を高める薬剤と併用することにより、抗PD-1抗体の抗がん効果が増強されることを見出した。PD-1ノックアウトマウスを用いてT細胞活性化のメカニズムや行動変化をメタボローム解析との組合せで極めて論理的に実験系を構築し、大変興味深い実験結果を得ている。その結果は国際主要誌に発表されており、高く評価出来る。免疫チェックポイントの抗体医薬の作用機構に関しては、今後も様々な基礎研究の推進と臨床への展開が必要である。また、腸内細菌叢と免疫、代謝および脳機能との関連の分子機構をさらに明らかに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。

## 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：包括的メタボロミクス・ターゲットプロテオミクスによるがん診断・薬効診断マーカー探索と革新的統合臨床診断ネットワーク構築

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

吉田 優 （神戸大学大学院医学研究科内科系講座病因病態解析学分野 准教授）

研究開発分担者

大槻 純男（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）

早川 禎宏（株式会社島津製作所分析計測事業部グローバルアプリケーション開発センター  
ライフサイエンスグループ グループ長（部長））

本田 一文（国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門 ユニット長）

3. 中間評価結果

本研究開発において、吉田チームはステージ I, II の早期段階の膵臓がんの発見に寄与できる代謝物血漿バイオマーカー候補を見出した。また、新規代謝物バイオマーカーの実用化のため、液体クロマトグラフ質量分析計を用いた代謝物自動抽出自動分析システムを構築した。さらにプロテオーム情報共有を目的とした初めての大規模国際共同研究を行い、異なる施設で取得されたプロテオームデータの最適な標準化手法を決定した。社会的医療ニーズが大きい膵臓がんの早期診断血液マーカー候補を見出した点は高く評価でき、血中代謝物自動分析システム・医療質量分析システムの構築などの成果は当初計画を超える進捗である。研究開発代表者を中心に各グループが相補的な体制をうまく構築しており、産業界との連携も密接であり、実用化に向けた動きも進んでいる。今後は、開発された新技術について、既存のメタボローム解析との相違や長所を明確にし、威力をはっきりと示すことが必要である。また、見出されたマーカーを真に有用なものとして実用化するための戦略を明確に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。