

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
領域中間評価結果

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
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係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

和田 芳直

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター
医師（前研究所長）

評価委員

飯田 順子

株式会社島津製作所分析計測事業部ライフサイエンス事業統
括部 シニアマネージャー

稲垣 暢也

京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学 教授

千葉 健治

田辺三菱製薬株式会社創薬本部 フェロー

深瀬 浩一

大阪大学大学院理学研究科 教授

横山 信治

中部大学食環境創造研究センター 特任教授

(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. 領域中間評価結果

総合評価

疾患に対する従来の研究は、疾患原因をゲノム情報に求め、そのメカニズム解明を中心に進められてきた。そのため、DNA の変異による RNA 発現量や配列の変化をターゲットとしたゲノム・トランスクリプトーム解析による疾患メカニズム解明、タンパク質の立体構造情報を基にした創薬開発を中心に進められてきた。代謝産物はゲノム情報の最終的な表現型であり、疾患実態を反映するものであるが、その標的や機能の解明に向けた技術が確立されていなかったため研究が進んでこなかった。しかしながら、近年、質量分析計や NMR を用いた解析法が開発されるなど研究が可能となりつつあり、ポストゲノム研究として注目されてきた。このような背景の中で、CREST 研究領域「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」は、戦略目標「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」の元に、生体内化合物を出発点として、生体内化合物の創薬やバイオマーカーへの利用、タンパク質等の標的分子の探索・制御機構解明を目指して、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）において平成 25 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ナノテクノロジー・合成化学等を活用した生体内化合物の標的分子(タンパク質等)を効率的に同定する技術の創出と高度化、②疾患実態を反映する生体内化合物を出発点とした創薬標的となり得る機能作用点の特定及びその制御を可能とする技術の創出、③臨床現場での感染症・疾病等の診断への応用に向けた疾患実態を反映する生体内化合物(バイオマーカー)を同定・検出する技術の創出、という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、多様な研究を包含する本領域において、バランスのとれた課題が採択され、世界で最先端の優れた研究者が選考されている。また基礎研究と医療応用を目指した研究の両方について、対応する研究グループが適切に 13 課題採択された。領域アドバイザーは、製薬企業、分析機器メーカー、臨床医学・基礎医学・薬学・情報科学より人選され、本戦略目標達成に必要な技術系分野とライフサイエンス分野の融合と産学連携を図る意図が見て取れ、適切であった。研究開発総括は、サイトビジットを頻回（26 回）に行うことにより、適切かつ実践的な指導が行われただけでなく、JST さきがけ「疾患代謝」研究領域との合同会議を 4 回行うことにより、問題点や課題の共有化や意見交換を図り、この分野の次世代の若手研究者の育成に貢献した。

その結果、日本発で世界初の新知見が多数見出されおり、グローバルレベルでの科学技術の進捗に大きく貢献していると考えられる。海外での論文発表数は 350 件を超え、国際的な有力雑誌への報告も多数あり、優れた成果である。また、医療の革新に大きく寄与する成果が得られ、国内特許 30 件、国際特許 10 件の特許出願につながった。一例として、青木チームにおいて、血中のオートタキシンが肝線維化のバイオマーカーとして有用であり PMDA から認可されたことなどを含めて、実用化に向けた研究開発が進捗しており、社会実装に向けて加速すべき課題として LEAP プログラムに採択されるなど、出口をも意識しており高く評価できる。

今後は、これまでの研究で洗い出された問題点、すなわち、メタボローム解析を基盤とした疾患関連分子の検索とその応用による診断治療技術の開発のための「標準化」や、将来的に人工知能での活用を視野に入れた「ビッグデータ」の整備・利用などを「革新的医療基盤技術の創出」の必須要件ととらえて、それら課題解決への指導力発揮とメッセージ発信を期待する。また、将来的な方法論的飛躍につながるヒントが今後の展開の中で得られることを期待する。

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

基礎研究に優れた実績があり、今後も高い研究成果を生み出すことが期待できる研究者が選ばれている。また分野的には、生化学・分子生物学、臨床研究に加えて、メタボローム解析、ケミカルバイオロジー、イメージング、分光など、メタボロミクス応用と関連技術への展開を指向する課題が選ばれており、総合的に見て妥当な選考となっている。143 件の応募から先駆的な研究開発課題が 13 課題採択された。研究推進中に蓄積されるデータを解析する情報技術チームや分析技術の標準化に専任するチームを加えることでこの領域研究の方向性をさらに明確に提示することができると思われるが、それらについては現状チーム内あるいは共同研究等において準備されている。

(2) 領域アドバイザーの構成

天然有機化合物、バイオインフォマティクス、ケミカルバイオロジーなど、様々な基礎研究分野のエキスパートに加え、臨床医学者や診断技術や創薬を専門とする企業人をも加えることにより、本研究開発目標達成に必要な技術系分野とライフサイエンス分野の融合と産学連携を図る意図が見て取れ、妥当である。更に、現場医療を行いかつ本領域に経験と知識のある人材が加われば開発技術の方向付けがさらに強い確信をもって行えると思われる。

(3) 研究開発領域のマネジメント

優れた成果が上がっており、研究開発領域のマネジメントは適切であったと評価する。基礎研究と医療の革新の両方に寄与するのは、非常な力量を要し、それをまとめ上げているのは高く評価できる。サイトビジットを頻回（26 回）に行うことにより、適切かつ実践的な指導が行われただけでなく、「疾患代謝」さきがけとの合同会議を 4 回行うことにより、問題点や課題の共有化や意見交換を図り、国際交流の試みも為された。世界に秀でる若手・中堅研究者育成のため有効であり、限られた予算を活かす我が国の科学技術への将来投資として他に展開されることを期待する。社会実装に向けて加速すべき課題は LEAP プログラムに採択されるなど、出口をも意識している。研究総括が全体の研究の内容と進捗をよく把握し、領域運営に重要と思われる研究課題については、評価会以外にも別途協議し、運営方針に助言の場を設けたことも良かったと思われる。課題間において複数の共同研究が実施されているが、その推進とともに、データの評価、サンプル処理や測定法の標準化に向けて今後も優れたマネジメントを行っていただきたい。

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

科学として研究成果が国際的に高いレベルであることは発表論文等から明らかで、高く評価する。国際的な競争が厳しい分野であるが、Nature 誌や Cell Metabolism など世界的トップジャーナルに論文が発表されており、論文以外の学会での発表状況とあわせて、多くのすぐれた基礎研究成果が得られており、これらは、354 編の国際論文につながった。

(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

医療の革新に大きく寄与する成果が得られ、国内特許 30 件、国際特許 10 件の特許出願につながった。このうち、青木チームの課題は、リゾリン脂質と疾患の関係、さらに、その臨床応用が見事につながり、技術的・社会的にインパクトの高い成果が得られ、血中のオートタキシンが肝線維化のバイオマーカーとして有用であり、PMDA から認可されたことなどを含めて、実用化に向けた研究開発が進捗している。また、領域全体として、すでに

成果の実用化に向けた検討が開始されたものがあり、社会実装に近い成果も上がっている。バイオマーカー探索において、代謝物を利用した探索と共に、イメージングバイオマーカーの開発についても成果があがっている。本領域で開発される測定法や解析手法が、ストレス、疲労など様々なバイオマーカー探索への波及効果も期待される。今後、本分野が進むべき方向性へのメッセージを発することができれば、本分野を中心とする科学技術にインパクトを与え得ると思われる。