

平成30年度
革新的先端研究開発支援事業
「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた
新技術の創出」研究開発領域
領域事後評価結果

平成31年3月

革新的先端研究開発支援事業
「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」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

本研究開発領域は、細胞のエピゲノム状態を解析し、これと生命現象との関連性を明らかにすることにより、健康状態の維持・向上や疾患の予防・診断・治療法に資する、エピゲノム解析に基づく新原理の発見と医療基盤技術の構築を目指します。

具体的には、がんや慢性疾患（例えば、動脈硬化、糖尿病、神経疾患、自己免疫疾患など）において適切な細胞のエピゲノム解析を行い、病因または病態進行の要因となるエピゲノム異常を見いだすことで、エピゲノムの変動と維持に関する新原理の発見や画期的な予防・診断・治療法に資する基盤技術の創出を目指す研究を対象とします。また、幹細胞の分化過程の各段階におけるエピゲノムプロファイルの比較を行うことにより細胞分化のメカニズム解明に挑む研究や、それを通して組織指向的に細胞を分化誘導するための基盤技術も対象とします。さらに、メチロームやヒストン修飾プロファイルなどのエピゲノムの効率的な解析・解読法等の要素技術、エピゲノム制御のための要素技術の開発を目指す研究なども含みます。

本研究開発領域では、一部の課題において国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium, IHEC）との連携を進めます。

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

石野 史敏 東京医科歯科大学難治疾患研究所 所長・教授

評価委員

浦 聖恵 千葉大学大学院理学研究院 教授

菊池 章 大阪大学大学院医学系研究科 教授

田代 聡 広島大学原爆放射線医科学研究所 部長・教授

永井 良三 自治医科大学 学長

吉田 智一 シスメックス株式会社 執行役員 中央研究所長 兼 MR事業推進室長

(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にあるか(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)が得られたか
(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

エピゲノム研究の重要性は高く、この領域の活性化は日本において重要であることは間違いない。

疾患因子の遺伝的な理解に格段の進歩をもたらしつつあるヒトゲノム情報は全ての細胞に共通であるが、各細胞での遺伝子発現は、臓器や細胞の分化後の状態等によって異なり、エピジェネティクスによって制御されている。特に近年、環境要因等の影響を受けたエピゲノムの変化が疾患発症に重要な役割を果たしていることが認識されている。また、幹細胞の分化に関する近年の研究において、体細胞の種類によって、iPS 細胞の誘導効率や誘導に必要な遺伝子数が異なること、iPS 細胞から分化・誘導された細胞の腫瘍化傾向は由来細胞の種類に依存することなどが報告されており、幹細胞の分化にも、エピゲノムの変化が重要な役割を果たしていることが示唆されている。

このことから、各疾患部位の罹病細胞や、幹細胞の分化過程のエピゲノム情報を解析することにより、疾患の予防法、診断法、治療法や、幹細胞による再生医療等の開発速度が飛躍的に向上するものと考えられる。

こうした背景の中、CREST 研究領域「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」は、戦略目標「疾患の予防・診断・治療や再生医療の実現等に向けたエピゲノム比較による疾患解析や幹細胞の分化機構の解明等の基盤技術の創出」の元に、我が国が強みを持つ iPS の発見によるリプログラミング研究及びその実用化推進の政府目標を鑑み、我が国のエピゲノム研究の競争力を活かし、国際協調によるエピゲノム解読にも参画すべく国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）において平成 23 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。

本研究開発領域では、研究開発目標の達成目標である①ヒトを中心とした動物のエピゲノム解析による、がん、糖尿病、動脈硬化等の疾患に関与するエピゲノム変化の同定及び機構解明、②ヒトを中心とした動物のエピゲノム解析による、幹細胞を目的の臓器細胞等に分化・誘導するための基盤技術の創出、③次世代シーケンサー等を利用したエピゲノムの効率的解読・解析法等の要素技術開発、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及び領域副総括の努力が認められた。研究開発課題の選考では、エピゲノム解析に関する 3 つの研究分野（疾患研究、幹細胞研究、基盤技術開発）の観点、及び 7~10 年で 1,000 種類の正常なヒト細胞のエピゲノムの解読を目指す「国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（International Human Epigenome Consortium : IHEC）」について、本戦略目標に基づいて進められる研究の一環として参加するという観点より、エピゲノム解析の視点で分野を代表する 19 研究課題が慎重に選考されている。世界で急速に進展しているエピゲノム研究において、IHEC との連携を強化して日本からの貢献を示すことも十分に考慮されている。また、生命科学研究、病態研究、産業界から実績あるアドバイザーが参加した。各研究チームの連携を促すための領域会議を年 1 回開催し、サイトビジットを領域アドバイザーとともに各研究課題の 3 年目に行い、現場の要望をくみ取った。これらの運営方針により、33 件以上の領域内共同研究が生まれた。研究費の面では、必要性や成果の加速が効果的と認められた場合に追加配賦を行い、めりはりをつけた。また、若手研究者の領域会議への参加を奨励し、交流機会を提供した。その結果、30 件の昇任人事があり、人材育成に貢献した。各研究テーマでの進捗は、科学的に優れた成果であり、特に生命科学的なエピゲノムの理解、基盤的な測定・解析のための技術開発はグローバルをリードしていると考えられる。また、研究進捗管理マネジメントに関しても必要に応じた会議体の開催、学会・論文報告が実施され、国際貢献と併せてマネジメントされていると考える。

その結果、単に論文数のみならず、レベルや内容を見ても研究成果は科学技術の進歩に向けて高い国際水準にあると言える。核構造変化を疾患につなげたり、環境要因が誘導するエピゲノム変化の実証など、世界に誇れるエピゲノムの基礎研究の積み上げがなされた。

また、IHECの総会を日本で行うなど日本の貢献を明確に示した。

得られた成果として、一塩基レベルでのDNAメチル化解析技術(PBAT)法や高品質のヒストン修飾に対する抗体は、エピゲノム情報を効率よく解析するための重要な技術革新であり、世界的に評価されている。エピゲノム診断としてDNAメチル化診断法が論文にとどまらずに新しい医療機器開発に達したのは素晴らしい。またDNA結合タンパク質のゲノム局在を明らかにする新規の方法の確立は、限られたサンプルから膨大なエピゲノム情報を読み取ることを可能にする技術であり、革新的なものである。また、出世前にダウン症のマウスの症状を改善する化合物を発見した萩原教授ら(京都大学)の解析は医療導出という点でも大きな意義があり、当時各種メディアでも大きく取り上げられた。

今後は、エピゲノムの基盤的な研究や技術開発への更なる注力に加え、疾患解析や再生医療への応用という意味での成果をより重視し、医療の革新に大きく寄与する成果を求めると同時に、知的財産面でのグローバルに展開可能な戦略的取組み、すなわち実用化プロセスにおいて重要な競争力となる治療や診断に必要な方法論、コンセプトや予防薬、治療薬開発につながるコアとなる特許などへの取組みが求められる。また、IHECへの支援は今後も重要であるが、AMED-CRESTエピゲノム領域という事業では、事業終了と共に支援を終了せざるを得ない。かつてのヒトゲノムプロジェクトへの日本の対応を鑑み、IHECについても、より長期の継続性が望める形での支援体制を積極的に構築する必要があるのではないか。

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。

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

エピゲノムは世界的に注目を集めた分野であり、研究開発の必要性は高い。幅広い観点から課題を採択したことで、腎臓病、統合失調症、糖尿病、免疫疾患等疾患の多様性のある研究が可能になった。また、国際研究との連携を強化して日本からの貢献を示すことも十分に考慮されIHECに参加するために、独自性の高い細胞種を解析できるチームを採択できた。

個々の研究成果に素晴らしいものが見られる一方で、掲げている達成目標である疾患に関するエピゲノム変化の道程や機構解明、幹細胞を目的の臓器細胞などに分化・誘導するためのエピゲノム技術開発などの達成度の点では、更なる貢献が望まれるところである。また、IHECのデータをどのように疾患研究に利用していくのか、より戦略的な研究の方向性を示すことにより、新たな展開がもたらされる可能性がある。基礎研究、疾患研究など、各研究領域から得られた知見を社会実装していくために実臨床に即した実用化プロセスが必要であり、そのための社会認知のためのエビデンス形成、測定(診断)システムや治療薬開発のための時間が必要となる。そのための体制・基盤整備を急ぐ必要があると考える。

(2) 領域アドバイザーの構成

基礎生物学研究から臨床研究まで、また大学、病院、企業とバランスのとれた構成となっている。医療への応用、研究開発を目指す上で、応用の視点に加えてエピゲノムに関わる化学・工学などの幅広く、深い知識が重要である。そのための幅広い知識を結集させるようによく配慮されたアドバイザーの構成であり、視野を広げて、各研究チームが自主的に新しい展開を切り開くことが期待される人選であった。研究領域に対しては、分化・発達・生育領域、疾患研究領域と大別できるものの、直接的な治療対象分子への新規薬剤開発や測定機器開発などの実用化観点に対するアドバイザーを参加させれば、更なる飛躍がもたらされた可能性も残った。

(3) 研究開発領域のマネジメント

運営方針や研究進捗状況の把握、評価、指導などを通じて、エピゲノムの重要性を広い

生物学分野に認識させることに成功している点は評価できる。研究テーマでの進捗は、科学的に優れた成果であり、特に生命科学的なエピゲノムの理解、基盤的な測定・解析のための技術開発はグローバルをリードしていると考えられる。また、研究進捗管理マネジメントに関しても必要に応じた会議体の開催、学会・論文報告が実施され、国際貢献と併せてマネジメントされていると考える。特に、IHEC への貢献をサポートする体制は、日本のこの研究領域でのプレゼンスを示すために大きく貢献した。また、人材育成面では、62 名もの研究者がアカデミアを中心とした活躍の場を得るという優れた成果を示した。一方で、コアであるエピゲノム領域の発展のためには、エピゲノム研究に特化した分野の研究推進により大きな支援を充てることで、これまでにない展開がもたらされる可能性がある。実産業化に向けた広域の人材育成も、今後、この研究分野に新たな展望をもたらす鍵となる。多くの特許出願がなされているが、更なる充足が望まれる。

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にあるか

科学技術の進歩に貢献する研究が多数見られた。これらはそれぞれの分野において国際的にも高い水準にある。多彩な生命現象から病態解析に到るまで、多くの高いレベルの科学的成果を挙げたことは高い評価に値する。特に、国際的に用いられる PBAT 法やオリゴクローナル抗体の開発は、エピゲノム解析の進展に貢献したことは特筆に価する。

7.5 年間の期間中で国際誌に、質の高い論文を含む 464 編の論文を発表できたことは評価できる。国際学会での招待講演や口頭・ポスター発表も 761 件と大変高く、国際的に存在感を示した。特に、IHEC に参画し、IHEC 総会を主催できたことは大きな成果である。また、IHEC において消化管、腎臓、血管内皮、子宮内膜等の他国で解析していない独自の細胞種について標準エピゲノムを公開したことは、存在感を示したと評価できる。

一方、国際特許出願 7 件（国内特許出願は 26 件）は少なくはないが、研究開発目標の視点からは、より工夫を凝らした特許戦略により、更なる飛躍がもたらされた可能性が考えられる。ヒト疾患での解析は、世界的観点からも今後の更なる展開が大きく期待される部分である。

研究成果が今後どのような活用され、応用展開されていくのかを、国際的な観点からもフォローアップしていく必要があると考えられる。

(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）が得られたか

がんをはじめ様々な疾患で病態を理解するために重要なエピゲノムに関する多くの知見が得られ、また再生医療に資する各種幹細胞や iPS 細胞の分化誘導の優れた基盤技術の開発がなされ、多くの特許出願がなされている。特に、メチル化に関する成果は臨床応用できる可能性があると思われる。

疾患解析や再生医療への応用という意味での成果は期待していたものより少なかった印象がある。エピゲノム異常が腎臓病や糖尿病、統合失調症に関与する基礎的成果を挙げることができたが、必ずしも診断や治療に繋がるものではなく、ヒト肝幹細胞や血球、生殖細胞の分化機構は、これまでの研究成果を凌駕するものではなかった。論文数、学会発表数などに比べ、知的財産化活動の少なさが認められる、この点の強化は今後の課題とされるものと思われる。

以上