

平成30年度
革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ
「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31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) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価項目

II. 課題別評価結果

1. 平成25年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：上田 泰己 (東京大学)
 - (2) 代表者：尾池 雄一 (熊本大学)
 - (3) 代表者：佐藤 信吾 (東京医科歯科大学)
 - (4) 代表者：宮崎 徹 (東京大学)
 - (5) 代表者：望月 直樹 (国立循環器病研究センター)

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

研究開発終了時に実施。

(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 生命機能科学研究センター 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 名誉研究所長 理事長特命補佐

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 神戸医療産業都市推進機構 先端医療センター長

望月 敦史 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 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

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25年度採択研究開発課題

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：睡眠・覚醒リズムをモデルとした生体の一日の動的恒常性の解明

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

上田 泰己（東京大学大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

清成 寛（理化学研究所生命機能科学研究センター ユニットリーダー）

3. 事後評価結果

本研究開発において上田チームは、睡眠責任分子の探索および分子動態の解析から睡眠の生体における動的恒常性（睡眠・覚醒の時間分布）の解明を目指した。その結果、技術基盤の成果として、全脳全細胞組織透明化技術 CUBIC の確立、これによるマウス全脳全細胞位置情報に基づく全脳アトラスを作成した。さらに、Triple-CRISPR 法を開発し、これにより交配不要な次世代マウス遺伝学を確立した。チームが開発した世界最先端の技術と、独自の非侵襲睡眠表現型解析システム (SSS) から、睡眠の質に着目し、ノンレム睡眠における神経細胞のカルシウム依存的制御機構を解明し、M1 受容体と M3 受容体の遺伝子のダブルノックアウトによりレム睡眠が起こらないことを見出した。

また、本研究開発で確立した CUBIC 技術や Triple-CRISPR 法についてホームページを通じて広く公開しており、その世界最高レベルの組織透明化技術は、画像解析技術と組み合わせて、各臓器の解剖学的病態解析に非常に重要なツールとして科学の発展に貢献するものと期待される。

今後は、これらの基盤技術をより発展させ睡眠制御メカニズム解明を進めると共に、精神疾患等の病態との関連付け、さらには創薬・診断に結び付けられる研究開発の発展を期待する。

以上により、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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：組織修復に基づく恒常性維持機構の変容による生活習慣病の病態解明と制御

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

尾池 雄一（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）

研究開発分担者

前仲 勝実（北海道大学大学院薬学研究院 教授）

二宮 利治（九州大学大学院医学研究院 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において尾池チームは、組織修復機構の観点からアンジオポエチン様因子(ANGPTL)ファミリーの恒常性維持機構の解明を目指した。その結果、ANGPTL2 欠損マウスの腸管、肺、骨では損傷修復不全が示された事から、ANGPTL2 シグナルによる損傷修復が恒常性維持に重要であることを明らかにした。さらに、ANGPTL2 の過剰発現は慢性炎症を引き起こし、腎線維化や心不全の発症に関わっている事を見出した。特に、心不全では、心筋特異的 ANGPTL2 が発症を促進する事を見いだした。

本研究では、この結果を基に ANGPTL2 発現を抑制する新規心不全遺伝子治療法の開発を行い、これが他事業に採択されるなど社会還元を目指した研究開発も積極的であった。また、久山町コホートを用いた疫学研究で本因子の血中濃度上昇が心血管病リスク予測のバイオマーカーとなることを示すなど、診断・治療法開発へ進展させたことは評価される。アウトリーチ活動、若手研究者育成もほぼ順調に進捗した。

ANGPTL2 の受容体や ANGPTL2 の病態生理的意義とメカニズムについては、不明な点が多く残されており、今後の展開を期待したい。

以上により、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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：骨を基軸とする代謝ネットワークの解明

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

佐藤 信吾（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 講師）

研究開発分担者

山中 章弘（名古屋大学環境医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において佐藤チームは、骨組織を中心にした多臓器間の代謝ネットワークの分子基盤の解明を目指し研究を推進した。その結果、セマフォリン 3A (Sema3A) およびその受容体複合体の構成要素ニューロピリン (Nrp1) に着目した解析から、神経特異的な Sema3A、Nrp1 欠損による骨量低下を見出し、「感覚神経-骨連関」による骨代謝調節機構を明らかにした。また、胃由来グレリンによる骨芽細胞分化誘導機構や、がん細胞由来の miRNA による骨芽細胞分化機構も明らかにした。これら、骨と神経組織、消化管組織などとの多臓器間ネットワークを明らかにした。さらに、研究基盤技術の開発にも取り組み、骨組織の透明化技術を開発し、今後の医療応用が期待される。

本研究開発では、骨というこれまで調節系研究の中で注目されていなかった臓器が、神経系、血管系などと連携して臓器連関に関与していることを示した点が評価される。また、アウトリーチ活動、学会発表等も順調に行われた。今後は神経以外のシステムによる骨組織の制御や、骨組織による他のシステム制御などに研究を展開されるよう期待する。

以上により、研究開発期間中に研究開発代表者の交代があったものの、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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：生体内の異物・不要物排除機構の解明とその制御による疾患治療

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

宮崎 徹 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

西山 成 (香川大学医学部 教授)

鈴木 雅 (北海道大学北海道大学病院 助教)

伊藤 恭彦 (愛知医科大学医学部 教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において宮崎チームは、異物を認識し貪食細胞による除去を促すタンパク質「SSP (Soluble Scavenger Protein)」の存在を提唱し、SSP の制御による疾患の予防や治療法を確立することを目指した。その結果、マクロファージ分泌タンパク質 apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) が、SSP としての機能を持ち、急性腎障害、脂肪肝由来肝がん等の疾患における AIM の異物除去機能による治療・抑制効果を明らかにした。さらに、AIM-IgM 複合体構造解析から IgM 五量体がこれまで考えられていた正五角形様の構造ではなく、ギャップをもつ非対称の構造であり、ここに AIM が結合することを世界で初めて明らかにする等の成果が得られたことは高く評価される。

本研究開発から、慢性腎臓病ネコを対象とした動物用医薬品の開発、NASH 肝がんの診断薬開発などの社会還元に向けた実用化研究も推進された。

今後は、その他の SSP の検討や、ヒト医療への応用のため、AIM による異物除去の分子機構解明への基礎研究の進展を期待する。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：心臓・骨・腎臓ネットワーク機構とこれを支える血管恒常性メカニズムの解明

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

望月 直樹（国立循環器病研究センター研究所 研究所長）

研究開発分担者

横井 秀基（京都大学大学院医学研究科 講師）

向山 政志（熊本大学大学院生命科学研究部 教授）

寺井 健太（京都大学大学院生命科学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において望月チームは、ゼブラフィッシュの心臓から分泌される Heart-derived osteogenesis and cardiogenesis inducer (HDOCI) が哺乳類で如何に生体恒常性の維持に関わるかを明らかにすることを研究目的とした。その結果、ゼブラフィッシュ HDOCI は、ほ乳類では骨膜から分泌されるペプチド Osteocrin (OSTN) である事、OSTN が骨形成（内軟骨骨化・膜性骨化）を調節する分子メカニズムを明らかにした。また、OSTN 投与により心筋梗塞での急性炎症が抑制されること、心破裂・中隔穿孔の予防に有効であることなどを見出した。

研究対象がゼブラフィッシュからマウスまで多岐に渡ったが、研究グループ間の良好な実施体制で研究が進捗した。また、キャリアパス、人材育成にも貢献した。

本研究課題では、HDOCI から OSTN へ研究対象が修正されたが、OSTN の骨、心臓など複数の臓器への作用を明らかにしたことは評価されるが、OSTN の生体全体の恒常性における意義は課題として残された。

以上により、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。