

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  
「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  
「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：新井 洋由 (東京大学)
  - (2) 代表者：曾我 朋義 (慶應義塾大学)
  - (3) 代表者：袖岡 幹子 (理化学研究所)
  - (4) 代表者：福崎 英一郎 (大阪大学)
  - (5) 代表者：村上 誠 (東京大学)

# 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

研究開発終了時に実施。

### (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 東京大学大学院医学系研究科リポドミクス社会連携講座 特任教授

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 ヤンセンファーマ株式会社メディカルアフェアーズ本部 本部長

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 名誉教授

松澤 佑次 一般財団法人住友病院 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：生体膜リン脂質を基軸とした医療基盤技術の開発

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

新井 洋由（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

進藤 英雄（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 副プロジェクト長）

山内 敏正（東京大学大学院医学系研究科 教授）

佐々木 雄彦（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

深見 希代子（東京薬科大学生命科学部 教授）

羽瀨 友則（秋田大学大学院医学系研究科 教授）

田川 博之（秋田大学大学院医学系研究科 講師）

3. 事後評価結果

本研究は、細胞膜リン脂質脂肪酸鎖およびイノシトール脂質（PIPs）の代謝に焦点を当てて、多面的な研究を展開した。PLA2 の 1 種である PAF-AH2 依存的に、マスト細胞がエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸を構成的に産生しており、エポキシ  $\omega$ 3 脂肪酸がマスト細胞の活性化に重要であることを見出した。また、自然免疫分子 STING の活性化にパルミトイル化修飾とゴルジ体のユニークな脂質環境の 2 つが必要であることを示した。一方で、がんの生物学的特性に深く関わるホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3K) の全脂質生成物を測定できる方法を開発した。また、LPCAT3 や肝臓特異的 LPIAT1 の欠損によりアラキドン酸含有リン脂質異常による肝へのトリグリセリド蓄積機構を明らかにした。研究成果が有力国際学術誌に多く掲載されており、また、様々な病態との関連を明らかにするための連携体制も十分に機能している。ヒトの疾患との関連についても成果が得られてきており、本領域の課題である「疾患代謝」に相応しい成果を挙げてきたものと評価できる。今後は社会実装を見据えた知的財産戦略が期待される。

以上より、当初計画に照らして極め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：代謝産物解析拠点の創成とがんの代謝に立脚した医療基盤技術開発

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

曾我 朋義（慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授）

研究開発分担者

新聞 秀一（大阪大学大学院工学研究科 准教授）

谷内田 真一（国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野 ユニット長）

辻 厚至（量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 チームリーダー）

伊地知 秀明（東京大学医学部附属病院 講師）

青木 正博（愛知県がんセンター研究所分子病態学部 分野長）

3. 事後評価結果

本研究では、日本を代表するメタボローム解析チームが解析研究基盤として新技術開発に取り組んだ。大腸がん/正常組織のマルチオミクス解析を行い、がんの代謝が良性腫瘍の段階で変化すること、また MYC によって制御される大腸がんの代謝リプログラミングの機序を見出した。また、メタボローム解析における新規のシーレス CE-MS デバイスを開発し、従来法に比べて 10～30 倍の高感度化を達成した。さらにメタボローム解析に基づき、モデルマウスの腫瘍組織で特異的に蓄積する 2 種類の非天然アミノ酸を見だし、新規放射性 PET プローブを作製し、モデルマウスでの腫瘍部位の検出に成功した。大腸がんにおける MYC の関与については、がん生物学における一定の成果として評価できるが、各種疾患の特徴付けを目指す疾患代謝物研究として今後さらに疾患対象が広がることを期待する。また、得られた知見について疾患標的としての妥当性を創薬の観点から検証することが望まれる。当初はメタボローム解析のみでのアプローチだったが、遺伝子発現や変異解析など統合的オミクス解析へシフトして論文化したことは評価できる。また、領域内では解析研究基盤として様々なグループの代謝産物解析を支援し、領域全体のプロジェクト推進に大きく貢献した。

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。

## (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：生理活性代謝物と標的タンパク質同定のための基盤技術の創出

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

袖岡 幹子（理化学研究所袖岡有機合成化学研究室 主任研究員）

研究開発分担者

藤田 克昌（大阪大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究は、生理活性化合物が標的とするタンパク質やその結合部位を同定し、さらに新規代謝物を同定するための新しいスクリーニング技術の開発を目指した。ラフトの主な構成成分であるスフィンゴミエリン(SM)をアルキンで標識し、これを自作の高感度・高解像度ラマン散乱顕微鏡を用いることで、脂質単分子膜ドメイン内における SM の分布をサブ  $\mu\text{m}$  の空間分解能で可視化した。また、銀ナノ粒子の光増幅効果を利用して、アルキン標識された標的分子からのラマン散乱光の検出感度を約 100 万倍向上することに成功した。さらに、アルキンと銀イオンの複合体形成を利用した、温和条件下でのアルキン標識分子の濃縮精製法を開発した。新規光標識官能基  $\alpha$ -ケトアミドの開発など、多くの秀でた成果を上げており、化学的には極めて高く評価出来る。基盤技術としてはほぼ完成しているため、今後は、産業界や臨床系を含めた多くの共同研究によって汎用性を高めることが必要であり、その結果として、本方法の評価が高まることが期待される。特に、標的物質の補足が困難な研究事例に挑戦すべきである。本研究で開発された方法が「疾患代謝」研究に広く利用されることを期待する。

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。

## (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：医歯工連携によるユーザーフレンドリーなメタボロミクス技術の開発ならびに生活習慣病研究への応用

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

福崎 英一郎（大阪大学大学院工学研究科 教授）

研究開発分担者

下村 伊一郎（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

久保庭 雅恵（大阪大学大学院歯学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究は、ユーザーフレンドリーなメタボロミクスの技術開発を目標とした。生体試料に対する二段階溶媒抽出法を確立するとともに、専門家でなくとも微量の試料で正確な測定ができる自動固相抽出/自動誘導体化装置を開発した。また、メタボローム解析に資する複雑な質量分析データを高精度に処理するための解析手法や、未知のマスマスペクトルから構造を解き明かすための理論構築とソフトウェアを開発し、公開した。さらに、冠動脈疾患や動脈硬化性変化、歯周組織炎症と関連するバイオマーカー候補を同定した。最先端の質量分析システムを前処理工程も含めて自動化することによって医学・歯学における疾患の原因物質を単離同定する試みはチャレンジングであり高く評価できる。糖尿病大血管症の診断および病態解明や、歯周病のバイオマーカー候補の探索など、一定の成果は得られつつあるが、まだ確立された成果には至っていない。今後、社会実装に向けて、より広い研究コミュニティでの評価、検証を受け、臨床現場で活用できるように研究開発が進展することを期待する。

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。

## (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：PLA<sub>2</sub> メタボロームによる疾患脂質代謝マップの創成とその医療展開に向けての基盤構築

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

村上 誠 (東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター 教授)

研究開発分担者

杉本 幸彦 (熊本大学大学院生命科学研究部 教授)

久木山 清貴 (山梨大学大学院総合研究部 教授)

3. 事後評価結果

本研究は、PLA<sub>2</sub> 分子群によって起動する疾患固有の脂質代謝経路を解明し、新たな疾患バイオマーカーや創薬標的を同定することを目的とした。肥満の脂肪細胞において sPLA<sub>2</sub>-V は LDL の PC からオレイン酸を遊離して飽和脂肪酸による慢性炎症に拮抗し肥満を抑制するのに対し、sPLA<sub>2</sub>-IIE はリポタンパク質の PE、PS を分解して脂質運搬を促進し、肥満を増悪することを見出した。また、ヒト遺伝性魚鱗癬の原因遺伝子である PNPLA1 が角質バリアに必須の脂質成分であるアシルセラミドの生合成に関わることを明らかにした。さらに、表皮特異的な sPLA<sub>2</sub>-IIF が表皮肥厚性疾患に関わることを示し、sPLA<sub>2</sub>-IIF の責任代謝産物としてリゾリン脂質 P-LPE を同定した。これらの基礎研究は、新たな診断法・治療法への道を切り開くものであり、応用への展開も期待でき、高く評価できる。研究成果は有力国際学術誌に多数発表されており、この分野の研究でオンリーワンとも言える国際的に極めて優れた成果を挙げている。研究体制は適切に運営され、チーム外の多くの研究者との共同研究が実施され、特許出願も適切に行われている。今後は臨床研究者との一層の連携により、ヒト疾患での位置づけが明らかになることが期待される。

以上より、当初計画に照らして極めて優れた成果が得られていると言える。