

令和元年度
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
領域事後評価結果

令和2年3月

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
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

研究開発領域終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

評価委員長

清水 孝雄 国立国際医療研究センター 脂質シグナリン プロジェクト長
グプロジェクト

評価委員

島野 仁	筑波大学医学部	教授
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
水島 昇	東京大学大学院医学系研究科	教授
福島 大吉	公益財団法人小野医学研究財団	理事長

(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 総合評価
 - 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

本研究開発領域は、生体を1つの恒常性維持機構としてとらえ、生体の動的な恒常性の維持・変容機構を解明するとともに、老いや生活習慣病等の疾患のメカニズムの解明を目指して発足した。

1 器官1機能の足し合わせによって生体をとらえるのではなく、生体全体としての機能円環のダイナミクスを明らかにし、副作用の少ない創薬の実現や、単なる対症療法ではない、生体全体を理解したうえでの診断・治療法の開発が期待された。さらに、恒常性維持機構の時間的変化を解明することにより、患者の状態、年齢・ライフステージに応じた個人にとっての最適な医療の実現も期待された。これらの目的を達成するために、基礎研究から応用研究に至るまで、3年間にわたり17の課題が採択された。

8年間の研究開発期間において、810報の国際学術誌での論文発表、国内30件、海外28件の特許出願が成果として得られたことは、国際的な水準に照らしても極めて優れた成果として評価されるものである。実用化展開も着実に行われ、革新的な研究の社会実装を支援する革新的先端研究開発支援事業インキュベータータイプ（LEAP）に2課題が採択されたことは特筆に値する。

研究開発総括のアイデアとして、研究開発代表者とアドバイザーのみの会議（代表者会合）を半期ごとに開催したことで、領域内で多様な研究分野の研究開発代表者間の交流が深まり、40件の共同研究が創出され、そのうち、9件でNature等の一流誌に論文成果として報告された。

また、NHKにおいて本領域を題材とした番組が放送されたことに代表されるように、「病気の原因と治療法を生体という複雑系全体から考える」という方向性を一般社会に発信したことは、重要な社会貢献として評価される。複雑系としての生体システムの研究は、海外の研究に先んじるものであり、今後も重要性を増すことが期待される。本領域で得られた成果については、新規開発された技術の企業創薬への応用など、さらなる産学連携や国際連携を通して、成果の継続的な最大化を目指して欲しい。

以上の通り、研究開発統括の強力なリーダーシップの元、個々の研究開発課題の成果のみならず、AMED-CRESTが目指すバーチャル研究所として、研究者間の相互作用にもとづく成果を十分挙げたと思われる。予想を越える展開も数多く見られ、次のプロジェクトへの発展などを総合的に鑑み、当初研究開発目標に照らして極めて優れた成果を挙げた領域として評価する。

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、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）からAMEDに移管され運営された。

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

複雑な生体システムの恒常性を理解するために、代謝・内分泌・免疫・神経各領域の一線級の研究者が多様でありながらもかつ相互に関連し得るようにバランス良く採択された。また、採択期間の前半では基礎系の研究開発課題を中心に採択し、後半では応用的な課題を積極的に採択している点も戦略として適切であった。さらに技術創出を目指した特別枠を設定したことも面白い試みである。結果として、哺乳動物を中心としつつも多様なモデル生物を対象とした、幅広い生体機能を解析するための統合的なバーチャル研究所体制が形成された。

また、非常に多彩な課題が採択されたが、それぞれの課題が時間軸の異なる独自の出口を見出している事実に注目したい。「細胞間情報伝達」においては液性因子のみならず、エクソソーム等の測定意義が明確化されたことで具体的な応用研究が始まっている。一方、「神経支配の可視化」は新規な標的の特定を以てネットワークシミュレーション等の次世

代研究への架け橋となりつつある。革新的な研究の社会実装を支援する LEAP 事業に、消化管特有の免疫細胞の分化・機能に強く影響を与える腸内細菌種を探索し、慢性炎症性腸疾患やアレルギー疾患治療への応用を目指す研究と、生体内の異物（セルフパソゲン）除去機構の強化という全く新規な治療概念の提案が採択された事実もこの状況を反映していると思われる。

（２）領域アドバイザーの構成

アドバイザーの領域や所属は十分に考慮された。恒常性の研究には欠かせない内分泌、神経、免疫を中心とし、かつアプローチとしても創薬や数理などの多様性も持たせている。所属も、大学、研究所、企業とさまざまであり、広い視点から領域を支えることができる陣容となった。結果として、基礎研究から応用研究に至るまで、プロジェクト後半期における各課題の活動に大きな進展がみられたことから、研究開発総括の研究開発領域の考えがアドバイザーに浸透し、種々の会議体を捉え適切なアドバイスがなされていたことが十分に推察される。数理やドライ系アドバイザーが少々少なかった感があるが、複雑系の相互作用を理解し再構成することを本領域のゴールの一つとするならば、ビッグデータの取り扱いや神経支配の数理解析等についても将来像を見据えた共同研究で十分に議論されているものと理解される。

一方、「評価基軸の多様性」という視点から、女性研究者を複数加える事や、場合によっては外国人研究者のマネジメント参加も考慮すべきであったと思われる。

（３）研究開発領域のマネジメント

研究進捗状況の適切な把握と必要に応じた予算の追加配賦や、領域内での連携促進のために工夫された代表者会合や領域会議の開催など、研究開発総括の優れたマネジメントが示されている。代表者会合は領域会議に先立ち、代表者と総括、アドバイザーのみで実施する事で、より密度の濃いディスカッションが交わされ、研究者同士の交流と共同研究を生み出す場となった。代表者会合は他の研究開発領域でも取り入れられるなどの波及的な成果も認められた。結果として 40 件の課題間の共同研究がおこなわれ、そのうち、9 件で Nature など一流誌に論文が報告されるなど、優れた研究成果が生み出された。最近の高度な研究環境においては「共同研究は人と人との信頼関係に基づく」という原点を忘れがちだが、本領域の研究者間ネットワーク創りにおけるマネジメントの努力はその点を重要視したものである。共同研究の推進とそのフォロー体制について、複数のチーム運営という面で企業においても学ぶべき部分は大きい。

また、研究開発代表者、研究開発分担者、参加者の教授等への昇進のみならず、若手研究者の昇進も多く、よい循環が醸成されたことも評価される。

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

領域全体の発表論文数が 810 報で、インパクトファクター10 以上のジャーナルへの掲載が 163 報であり、Nature、Cell、Science およびその姉妹誌への掲載が 103 を占めるという事実は研究成果として圧倒的であり、国際的に極めて高い水準にあるといえる。すべての課題でコンスタントに成果が上がっており、研究開発代表者が途中で交代となった課題についても、後任の研究開発代表者によって Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS) などに成果論文が発表されている。

基礎・臨床のいずれにおいても研究成果は極めて高い水準にあり、年間の高頻度引用研究者に与えられる賞が 6 件認められる。また、領域メンバーは多くの国際会議で招待講演等を行っている。これらの実績は国際的かつノンバイアスな評価に基づくものであり、「科

学技術の進歩への貢献」という視点において本領域の成果は間違いなく十分に高い水準にあると考える。

(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

基礎研究の出口の具体化や社会実装という視点から、既に腸内細菌叢研究の応用が LEAP で先行している事実は、個体の透明化という汎用技術開発と共に注目すべき成果である。細胞間情報伝達の出口であるエクソソームや液性因子の基礎研究も、臨床情報に基づき病態形成への貢献度を比較評価できる段階にある。また、中間評価時に方向性が懸念された基礎研究からも、神経幹細胞の起源やストレス経験の継代移行という新たな成果が得られている。これらは生物学的情報の時空間変化を意識した次世代の老化研究への橋渡しとなるであろう。さらに特筆すべきは本領域から選出された 2 課題目の LEAP 採択テーマが、「今までにない全く新しい治療概念の提案」であったということであり、いずれも近未来における革新的な治療オプションの源泉となりうる成果といえる。その他にも、AMED の社会実装に向けた大型プロジェクトへの採択や、製薬メーカーとの共同研究も数多く行われた。

そもそも本研究開発領域の目的は「臓器間ネットワークを理解することで恒常性という広範かつ曖昧な課題を具体的にする」という極めて高度な概念の立証であった。NHK スペシャルに代表されるように「病気の原因と治療法を生体という複雑系全体から考える」という方向性を一般的なものにした事実こそが明確な社会貢献である。この背景には明らかに各チームの精力的な情宣活動があった。中間評価時に比べて一般向け講義の頻度は全てのチームで著しく増加しており、領域を挙げて次世代に向けての教育効果を強く意識していることがうかがえる。

研究開発領域全体では知財権の確保への取り組みは確実に実施されていると評価できるが、実用化を目指しながらも知財権の確保への取り組みが不十分である課題も認められた。今後はさらなる取り組みの強化を期待したい。