

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  
課題事後評価結果

令和2年3月

革新的先端研究開発支援事業  
「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26年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：小川 佳宏 (九州大学)
  - (2) 代表者：黒尾 誠 (自治医科大学)
  - (3) 代表者：後藤 由希子 (東京大学)
  - (4) 代表者：新藤 隆行 (信州大学)
  - (5) 代表者：高橋 淑子 (京都大学)
  - (6) 代表者：中里 雅光 (宮崎大学)
  - (7) 代表者：西田 栄介 (理化学研究所)

# 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

入來 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          一般社団法人 循環制御システム研究機構          理事

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
- ・インキュベート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26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：細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

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

小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院 教授）

研究開発分担者

眞鍋 一郎（千葉大学大学院医学研究院 教授）

箕越 靖彦（自然科学研究機構生理学研究所 教授）

柳田 素子（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において小川チームは、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の発症機構に立脚した早期発見・発症前診断による先制医療の実現と抗線維化療法の開発を目指した。その結果、NASHの病態を短時間で再現するユニークなマウスモデルを確立し、脂肪肝からNASHに至る過程において組織線維化の起点となる特徴的な組織像（hepatic crown-like structures; hCLS）を見出すとともに、新規な疾患特異的マクロファージを同定した。さらに、脂肪組織での炎症反応に関与する細胞群や adipocyte progenitor-derived proinflammatory cell（APDP）細胞を同定し、その分子機序の一端を明らかにした。

本研究課題では、NASHモデル確立とこれを基にした病的解析、治療標的候補の発見が評価される。加えて、Sodium glucose cotransporter-2（SGLT-2）阻害薬等が抗NASH作用を示す事を明らかにした。一方で、その抗NASH作用の分子機序については詳細な解明には至っておらず、今後の研究開発の進展が期待される。

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：リン恒常性を維持する臓器間ネットワークとその破綻がもたらす病態の解明

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

黒尾 誠 (自治医科大学分子病態治療研究センター 教授)

研究開発分担者

荻尾 七臣 (自治医科大学医学部 教授)

佐々木 裕次 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

高橋 将文 (自治医科大学分子病態治療研究センター 教授)

矢田 俊彦 (関西電力医学研究所統合生理学研究センター センター長)

3. 事後評価結果

本研究開発で、黒尾チームは、リンとカルシウムで構成されるコロイド粒子CPPの病原体説の検証を目標とした。本研究開発で作成したミニブタ血液透析モデルは、ヒト透析患者と同様に、血中CPPの上昇と老化が加速したかのような様々な病態を呈するが、新規に開発したCPP吸着カラムにより血中からCPPを除去する事で病態の改善が認められるか、現在検証を進めている。成功すれば、CPP病原体説のProof of concept (POC) になると期待される。

本研究課題では、CPP粒子の物性や生化学的な性状の理解において一定の進展はあったものの、その毒性(細胞障害など)発現に関して、CPPの受容体や他の標的分子を含めて、病原性発現の分子機序解明は十分ではなかった。今後は、CPP吸着カラムのヒト透析医療への実用化を見据えた研究を着実に進めると共に、CPPの分子メカニズムの解明の進展を期待する。

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：環境適応・ストレス応答の生体恒常性を司る神経幹細胞の制御と破綻

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

後藤 由季子（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本研究開発で後藤チームは、成体脳でニューロンを新生する成体神経幹細胞が発生過程でいかにして形成されるかの解明を目指した。その結果、成体脳室下帯神経幹細胞を作り出す胎生期の細胞（「起源細胞」）とその分子マーカーを世界で初めて同定し、他の神経幹細胞と比べ細胞分裂頻度が低く、その形成・維持に細胞周期制御因子 **p57** が重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに、胎生期ストレス（母子感染など）により胎児では、起源細胞が減少することを見出した。

本研究課題では、神経幹細胞の起源細胞の発見のみならず、生後早期に脳肥大を起こすモデルマウスの確立、発達過程の脳アストロサイトの分化決定因子の発見など、脳発達に関する多数の顕著な成果が得られた事が高く評価される。ヒトとマウスの種差をどの様に扱って発展させるかを課題とし、ヒト精神疾患のメカニズム解明と治療法の開発につなげる研究に進むことが期待される。

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：生理活性因子の情報制御システムに基づく革新的な医薬品の創出

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

新藤 隆行（信州大学医学部 教授）

研究開発分担者

村田 敏規（信州大学医学部 教授）

横山 茂之（理化学研究所横山特別研究室 特別招聘研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発では、新藤らは、アドレノメデュリン（AM）など生理活性ペプチドの受容体 CLR を制御する因子 RAMP（receptor activity-modifying protein）に着目し、これを標的とした病態解析と治療法開発を目指した。その結果、血管の恒常性維持や、眼内血管新生病における RAMP2 の意義、RAMP2、3 の脈管系恒常性維持における機能分化および、癌の増殖、転移における意義を解明した。また、RAMP の分子構造から、RAMP 活性を変化させうるアゴニスト、アンタゴニスト作用を持つ化合物を取得した。さらに、眼科疾患病態モデルで治療標的としての Proof of concept (POC) を得た。

本研究課題において、RAMP を標的とした医薬品開発を進めて行くための基盤を確立したことが評価される。また、技術開発として 10 種類以上の標的遺伝子を同時に編集できる新規技術を開発し、技術供与を積極的におこなった事も評価出来る。今後は、対象疾患と化合物の最適化を進めることが望まれる。

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：脳・腸連関を支える自律神経系の理解から恒常性維持機構の解明へ

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

高橋 淑子（京都大学大学院理学研究科 教授）

研究開発分担者

榎本 和生（東京大学大学院理学系研究科 教授）

榎本 秀樹（神戸大学大学院医学研究科 教授）

太田 訓正（熊本大学大学院生命科学研究部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発で高橋チームは、腸恒常性の理解を目的とし、腸蠕動運動の制御機構に着目した脳-腸管の連関研究を行った。その結果、カイモグラフィを用いた蠕動運動の定量化に成功し、領域特異的な蠕動運動パターンが胚発生過程で成立することを見出した。さらに蠕動運動のペースメーカーとして知られるカハールの介在細胞（ICC 細胞）によるネットワーク形成の細胞機能的基盤の一端を明らかにした。また、蠕動運動を模した収縮性オルガノイドを確立した。さらに、キャリアパス、人材育成にも成果があった。

本研究課題では、トリ胚 **Remak** 細胞を用いた当初計画から腸管蠕動運動を制御する ICC 細胞に焦点が移った。発生過程での血管リモデリングを数理モデル化し、本プログラムの当初の一つの目的を達成し、蠕動運動と ICC 細胞の関わりについて一定の知見を得たことは評価されるが、自律神経系を介した腸恒常性維持機構の解明は十分とは言えなかった。

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：自律神経・ペプチド連関を基軸とするエネルギー代謝と免疫制御機構の解明

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

中里 雅光（宮崎大学医学部 教授）

研究開発分担者

村上 昇（宮崎大学 IR 推進センター 特別教授）

宮里 幹也（国立循環器病研究センター研究所 部長）

3. 事後評価結果

本研究開発で中里チームは、生理活性ペプチドを基軸に、生体の恒常性の破綻における病態の理解や治療法の開発を目指した。その結果、摂食抑制と、交感神経活性化による血圧上昇と酸素消費量を増加させる新規生理活性ペプチドであるセクレトスタチンや、膵  $\beta$  細胞に発現する新規ペプチドとその受容体を発見した。この新規ペプチドは、インスリン分泌を促進するとともに、ミトコンドリア機能を改善して、耐糖能を改善した。また、走行運動中枢の同定も、ヒトの運動不足と過食・肥満の関係を解き明かす重要な発見であった。

本研究課題では、新たな生理活性ペプチドを発見し、その機能と疾患改善に結びつく作用を明らかにしたことが評価される。今後それぞれのペプチドに関する基礎研究をさらに発展させると同時に、システム間の連関の理解を進めてほしい。

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：組織・個体・次世代の恒常性を制御するシグナル伝達システムの解明

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

西田 栄介（理化学研究所生命機能科学研究センター センター長）

研究開発分担者

日下部 杜央（京都大学大学院生命科学研究科 講師）

山本 拓也（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発で西田チームは、生体応答機構を『シグナル伝達システム』として捉え、環境因子の変化によっても一定に保たれる仕組み、環境因子の変化に適応する生体の仕組みを明らかにすることを目指した。その結果、マウスを用い、腸上皮組織、気管上皮組織、脂肪組織の恒常性に関わるシグナル伝達経路を明らかにした。また、線虫を用いた研究からは、親世代への低用量の環境ストレスで獲得されるホルミシス効果が次世代へ継承されることと、この分子機序を明らかにした。

本研究課題では、マウスを用い複数組織で生体恒常性に関わるシグナル伝達経路を明らかにし、線虫ではホルミシス効果の次世代への継承機構の解明など画期的な成果を上げたことが高く評価される。技術開発においても、生きたマウスの腸上皮に遺伝子を導入する方法（iGT 法）を確立した。本法は国際的に注目され、海外との共同研究にも発展しており、消化管がん研究などへの貢献も期待される。

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。