

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
「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
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
「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
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

研究開発領域終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

評価委員長

和田 芳直 大阪府立母子保健健康医療センター 前研究所長

評価委員

飯田 順子	(株)島津製作所 分析計測事業部 ライフサイエンス事業統括部	シニア マネージャー
稲垣 暢也	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学	教授
千葉 健治	田辺三菱製薬(株) 創薬本部	フェロー
深瀬 浩一	大阪大学大学院理学研究科	教授
横山 信治	中部大学生物機能開発研究所	客員教授

(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、研究開発目標である「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」に基づき、疾患実態を反映する生体内化合物(二次代謝を含む代謝産物及び微生物由来・食品由来の天然有機化合物の総称)を出発点とする新たな創薬技術を確立するため、ナノテクノロジー、合成化学、工学等の我が国に強みのある分野とライフサイエンスの融合研究により、①ナノテクノロジー、合成化学等を活用した生体内化合物の標的分子(タンパク質等)を効率的に同定する技術の創出と高度化；②疾患実態を反映する生体内化合物を出発点とした、創薬標的となり得る機能作用点の特定及びその制御を可能とする技術の創出；及び③臨床現場での感染症、疾病等の診断への応用に向けた、疾患実態を反映する生体内化合物(バイオマーカー)を同定・検出する技術の創出；が具体的目標として掲げられている。

これらの目標達成のため、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様々な点において研究開発総括の努力が認められた。

研究開発課題の選考では、代謝産物の解析が技術開発の一つの柱として、また代謝産物を元にその標的を解析するというケミカルバイオロジー研究をもう一つの柱として据え、平成25年度には脂質関係の課題を複数含む6課題を採択した。平成26年度には、精神・神経疾患、免疫疾患、がん領域、創薬標的探索、メタボローム解析、バイオマーカー開発などの7課題を採択することで、既存チームとのバランスも配慮の上での選考がなされた。いずれのチームも国際的に高い評価を受けており、JSTのさきがけ「疾患代謝領域」との相補的な役割分担もなされた。特に脂質関連研究で優れた提案がされており、結果的に世界をリードする成果が得られた。

また、本研究開発領域の運営に必要な、分析、天然物化学、生化学、分子生物学、創薬、臨床医学などの観点を網羅する適切な人材が領域アドバイザーとして選ばれた。12名のアドバイザーの内、産業界から3名(製薬2名、機器メーカー1名)、女性が3名という構成であり、多様性も考慮された人選となっている。

領域会議やシンポジウムなどの開催、サイトビジットの実施など、研究総括と領域アドバイザーによる研究課題の把握と各研究者間での領域内での交流が深まる工夫は十分に行われていた。

結果として、課題間での共同研究も十分に活発化されていたと判断できる。最大限の研究成果を生み出すため、総括裁量経費を追加配賦することで課題解決につなげ、当初の計画にはない研究に発展したことなど、マネジメントには上手く工夫がなされていたと考える。

こうした領域マネジメントの元、代謝産物解析によって、バイオマーカーやイメージングプローブが見出されたのは大きな成果である。限られた研究期間の中で、社会実装にまで結びつく成果を上げることは医学分野ではたやすいことではなく、評価すべきである。ここで発見された疾患関連標的タンパク質については、今後の実用化に向けた取り組みが期待される。機器開発も順調に進められており、応用面での有用性や利便性の検証が待たれるところである。

中間評価で挙げられた3点(代謝産物解析のサンプル標準化・分析手法の一般化、バイオインフォマティクス支援、データ共有)についても指導が行われたことは評価できるが、ビッグデータ時代への対応という意味でも、我が国の国際的地位を上げるところまで踏み込むには、対応すべき問題点等の洗い出しを行うなど、今後の取り組みが期待される。

個別課題という観点では、青木課題と村上課題が実用化に向けて新たな一歩を踏み出した。青木課題は研究開発の進捗状況が著しく、実用化に向けた推進のためLEAP候補課題として当該研究開発領域から推薦した結果、「リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用」とした課題が平成29年度のLEAP課題として採択され、同年10月に研究開始となった。一方の村上課題は、「PLA2メタボロームに基づく脂質代謝マップの確立とその疾患との相対性の検証」とした課題が令和元年度FORCE課題として採択され、同年6月に研究開

始となった。

最近のメタボローム研究により、様々な代謝産物が同定されてきているものの、未だに構造や生理活性が明らかにされていない代謝産物が数多く存在する。今後、こうした未知の代謝物の構造決定を標的とする研究開発に挑戦することで、より多くの貢献が医療にもたらされるものと思われる。そうした背景を考慮すると、本研究開発領域では今後の創薬等のシーズとなる高レベルの研究成果が得られているが、将来的にはメタボロミクス解析研究の進展を刺激するような研究開発が、これからの挑戦的方向性の一つと考えられる。本研究開発領域のマネジメントは、我が国の当該研究分野における今後の研究開発戦略を考える上で重要な試みとなったとも考えられ、今後は、ここから得られた結果を活かし、新たな方針の元で将来の展開につなげてゆくことが求められる。

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。

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について

本研究開発領域では、合計 143 件の応募から、リゾリン脂質、膜リン脂質、PLA2 などの生理活性物質の代謝に加えて、メタボローム解析、ケミカルバイオロジー、イメージングやバイオマーカー検索など、メタボロミクス応用と関連技術への展開を進めるべく、基礎技術から生命科学、臨床医学に至るまでの多岐にわたる課題が、バランス良く採択された。また、それぞれの課題の研究者はこれまでも質の高い研究成果を生み出しているばかりか、このプログラム内外の様々な機関との共同研究を展開し、ネットワークを構築していくことも期待できるため、戦略目標の達成という観点でも、優れた構成になっている。

特に、研究開発課題の選考における一つの柱であった「代謝産物の解析」という部分においては、研究者のこれまでの実績の延長線上に成果を期待できる課題（研究者）も含めたことで、一定の成果が得られることが期待できる選考であった。

もう一つの具体的目標の柱となった「分析・同定に資する技術の開発」を期待できる課題については、必ずしも万全な構成とまではいかずとも、採択できる研究課題数、予算規模からすると、適切な構成であった。

結果として事業終了時には様々な面において優れた成果が得られており、その点からも研究課題の選考は適切であったと言える。

(2) 領域アドバイザーの構成について

本研究開発目標を達成するための専門分野としては、合成化学、工学などの技術系分野に加え、それらと基礎医学、臨床医学、薬学などライフサイエンス分野との融合が含まれており、それに対応可能な多々の領域から優秀なアドバイザーが選任された。また創薬標的や疾患診断技術を創出していくことを念頭に、アドバイザーの所属については、アカデミアと企業とのバランスも配慮されているが、企業における研究開発・実用化の視点が若干少ない印象が残った。ビッグデータやインフォマティクス等の面では、この分野の研究現場で活躍中の研究者がアドバイザーとして加わる選択肢もあったのではないかと。分析方法やデータベース構築など、基盤となる技術課題については、自らの分析経験からの問題意識や将来展望をもつ科学者や、臨床出身で網羅的解析に造詣の深い研究者をアドバイザーとして参加させることで、当該領域からの成果を更に押し上げることができたかもしれない。

(3) 研究開発領域のマネジメントについて

「解析データの収集や疾患関連標的分子を最新の技術をもって同定していく」という運営方針は適切であったと評価される。

30 回近くに上るサイトビジットにより、研究目標達成に向けた具体的議論がなされ、結

果、評価に値する成果を各課題で達成した。また、国際シンポジウムの開催に加え、アウトリーチとして学会と共に公開シンポジウムを開催し、成果の可視化、社会還元への加速に資した。JST 先端機器開発プログラムで開発された世界初の質量イメージング顕微鏡を領域内で活用する流れを作り、研究進展への貢献と応用拡大を図った。また、活発に行われた課題間の連携や、5 回にわたる JST さきがけとの合同会議等による JST さきがけ研究者との交流・連携は、共同研究の推進や次世代の研究リーダー育成に大いに資した。

一部の課題については、LEAP など出口を目指して展開促進を進めている。更には、最大限の研究成果を生み出すため、加速すべき案件や、当初は予定されていなかった新たな展開については、総括裁量経費を追加配布する等の工夫がなされていた。

他方、中間評価で挙げられた 3 点については、適宜指導が行われたことも評価できるが、インフォマティクス成果はもう少し時間が必要と思われる、リソース（予算、人的資源）充当や課題設定が最適であったか等を含めた問題点の見直しが今後の展開に資すると思われる。

ヒトサンプルの標準化は国際的観点からも重要な案件であり、当該研究開発期間内にも適切な対応がとられていたものの、今後も継続的な対応が求められる活動である。

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

創薬などにつながるシーズ創出として独創性の高い成果を多数発表した。発表論文数は 586 報で、Nature、Nature Communications、Nature Medicine、Nature Immunology、PNAS などインパクトの高い論文が多数発表されており、研究成果は国際的に見ても高い水準と思われる。このような研究成果は日本の科学技術の進歩に貢献すると考えられる。

国際学会での発表や国際会議開催などはいずれも活発である。研究チームによっては、驚くべき発表数が得られており、特に脂質領域においては、国際的にも優れた業績が挙げられているのみならず、本プロジェクトにより世界をリードする領域となっている。

また、LEAP と FORCE にそれぞれ移行した 2 課題が更なる成果展開に向けた取り組みを別途スタートしたが、これらは国際的にも抜きん出た業績を挙げている課題である。

メタボローム解析の標準化と、バイオインフォマティクスを取り入れた点は重要であるが、データベース構築を含め、我が国の国際的地位を上げるには、今後の更なる展開が待たれる。

トップジャーナルへの論文採択など学術成果の顕著なグループも多くあるものの、領域内では若干のばらつきも見られた。5 年半という比較的長い研究開発期間があったので、後者の成果を押し上げるという意味でのサポートを厚くする等、更なる工夫により、より良い成果が得られた可能性もある。

(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

本領域での研究開発から、複数のバイオマーカー候補が見いだされており、臨床応用が期待される。

具体的には、PMDA による体外診断薬の製造販売許可 1 件（青木チームによる肝線維症を検出する血漿バイオマーカー）、非臨床試験へ向けての対面助言 1 件（浦野チームによるがんのイメージングプローブの非臨床試験の開始）に加え、上杉チームは、ビタミン D3 誘導体の成果をベンチャーに導出した。加部チームは JVD と共同し、エキソソーム分離装置を開発し、市販にまで進んだ。

また、国内特許 38 件と多くの特許出願がなされ、民間企業との共同研究や連携が 44 件

と、産業界との連携も進められ、実用化に向けた研究開発が進捗している。一方で、実用化に向けた測定法や機器の開発、更にはデータ解析という部分では、克服すべき課題も残されており、企業への導出についてはやや弱い印象がある。

研究内容によっては知的財産権の取得が容易でないためか、各研究グループで特許取得数にばらつきが見られる。知的財産権の取得方針は、それぞれの機関に委ねられていることもあり、領域としてまとまっていない。AMED も特許申請の支援は提供可能であるものの、特許を維持できるような体制をとることができないという現状があり、問題解決はたやすくはない部分と思われる。