

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
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
「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26年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：上杉 志成（京都大学）
 - (2) 代表者：浦野 泰照（東京大学）
 - (3) 代表者：大野 博司（理化学研究所）
 - (4) 代表者：加部 泰明（慶應義塾大学）
 - (5) 代表者：服部 信孝（順天堂大学）
 - (6) 代表者：シドニア ファガラサン（理化学研究所）
 - (7) 代表者：吉田 優（神戸大学）

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 富山国際大学 学長

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 特任教授

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 名誉院長・最高顧問

(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：ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究

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

上杉 志成（京都大学化学研究所 教授）

研究開発分担者

橘高 敦史（帝京大学薬学部 教授）

長澤 和夫（東京農工大学大学院工学研究院 教授）

伊藤 昭博（東京薬科大学生命科学部 教授）

中川 勇人（東京大学医学部附属病院消化器内科 特任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、上杉チームは、脂質生合成系の要となる **SREBP** 転写因子を強く阻害する内因性分子として水酸化ビタミン **D3** を見だし、ケミカルバイオロジー的な手法により、その阻害機構を解明した。また、本来のビタミン **D** の機能をもたず **SREBP** のみを抑制する人工ビタミン **D** を複数見出し、それらの大量化学合成法を確立した。一方で、別の転写因子（未公開）を活性化する内因性分子としてアシルドーパミンを見だし、その標的タンパク質を同定し、オンコメタボライトである 2-ヒドロキシグルタル酸と同様の活性をアシルドーパミンが有することを示した。更に、これまでその役割が謎とされていたビタミン **D** ラクトンの標的タンパク質を同定し、ラクトン体の機能を新たに提唱した。

当該チームは、約 300 個の脂質関連内因性分子のライブラリーを細胞でスクリーニングすることによって水酸化ビタミン **D3** の新機能と調節の解明に成功した。これらの成果は、今日困難な研究とされている内因性の生物活性物質探索を成し得たという点でインパクトがある。研究開発代表者の的確なマネジメントの下、有機合成チームと、生理・生物活性解析チームが連携したことで、研究開発の大きな推進もたらされた。当初の計画にない新しい展開もあり、予想以上であった。知的財産の確保もなされており、今後はこれまでの成果について、生理学的、病理学的意義についての掘り下げを行い、医療分野への応用につなげていくことが期待される。

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：臨床検体を用いた疾患部位特異的な代謝活性のライブイメージング探索技法の確立と創薬への応用

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

浦野 泰照（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

大崎 寿久（神奈川県立産業技術総合研究所人工細胞膜システムグループ サブリーダー）

瀬戸 泰之（東京大学大学院医学系研究科 教授）

斎藤 豊（国立がん研究センター中央病院内視鏡科 科長、内視鏡センター長）

保科 克行（東京大学医学部附属病院血管外科 講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、浦野チームは、生細胞のもつ酵素活性を検出可能な蛍光プローブや、還元物質グルタチオン(GSH)の濃度定量を生理的かつリアルタイムに達成する蛍光プローブ、そして新規光増感プローブを世界で初めて開発することに成功した。これらの蛍光プローブライブラリーは、これまで細胞を固定し、抽出するしかなかった疾患部位の検出法に代わり、局所スプレーによる微小がんなどの迅速可視化を可能にするものである。現在、乳腺外科領域における断端陽性、リンパ節転移陽性体外迅速診断技術として既に臨床開発に着手しており、食道がんの内視鏡検査、手術における正確ながん部位の可視化を達成する可能性も示されている。更に、瘻液漏の開腹手術、腹腔鏡下迅速可視化を実現する世界初の技術として動物実験にも成功している。

研究開発代表者は、自身のバックグラウンドとは異なる多くの臨床医等との緻密な連携を継続して研究成果を蓄積してきたことは高く評価できる。当該研究開発チームは、研究開発期間中に非常に多くの基礎研究成果を論文発表するとともに、社会実装を見据えた特許申請を戦略的に行っており、着実な成果を挙げている。現時点では、開発された技術の社会実装には至っていないが、医療機器メーカー等との連携や、非臨床試験も開始されており、近い将来、臨床応用にまで発展することが期待できる。本手法を活かした治療法開発が期待される。

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：オミクス解析に基づくアレルギー発症機構の理解と制御基盤の構築

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

大野 博司（理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー）

研究開発分担者

下条 直樹（千葉大学大学院医学研究院小児病態学 教授）

菅野 雅元（広島大学医系科学研究科 教授）

浜田 道昭（早稲田大学理工学術院 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、大野チームは、日本人の出生から7歳までのアレルギー発症に関連する大規模コホートを利用し、腸内細菌叢の構成を経時的に追跡して統合オミクスによるアレルギー発症機構の解析を行い、乳幼児期のアレルギー感作には、ビタミンD、母乳中の免疫活性物質（可溶性CD14）、環境中のアレルゲン量が強く関与することを示した。また、自然免疫系の活性化に焦点を当てたマウスモデル解析を行い、アレルギー発症には3型自然リンパ球の活性化が必要であることを突き止めた。更に、アトピー性皮膚炎の発症に関わる代謝物と腸内細菌を特定するため、1週齢から1歳までの腸内細菌叢を解析し、ビフィズス菌が多いグループでは食物アレルギーの発症が低いことを示した。乳児期の腸内水酸化脂肪酸HYAの減少がアレルギー発症の原因の1つと考えられ、乳児期より早期にこの脂肪酸を摂取することでアトピー発症の抑制につながる可能性が示された。

本研究開発では、小児アレルギーの発症機構と制御方法の開発のために、国内の出生コホートを基盤に研究が行われ、ビフィズス菌の働き及び水酸化脂肪酸HYAや長鎖不飽和脂肪酸の役割の解明など、着実に成果を挙げており、社会的にもインパクトがある。今後は、得られたデータを更に補強し、脂肪酸などの作用機構を明らかにすると共に、産業界との連携・ネットワークを早急に確固たるものにした上で、今回得られた成果の社会への還元が求められる。

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：代謝システム制御分子の系統的探索による治療戦略創出と創薬展開

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

加部 泰明 (慶應義塾大学医学部医化学教室 准教授)

研究開発分担者

本田 一文 (国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門 ユニット長)

田久保 圭誉 (国立がん研究センター研究所生体恒常性プロジェクト プロジェクト長)

3. 事後評価結果

本研究開発において、加部チームは、グリチルリチンの受容体膜として同定した膜タンパク質 PGRMC1 について、その特異なヘム 2 量体構造を解明することに成功し、難治性がんを含む悪性腫瘍において EGFR を活性化して増殖シグナルを増強する機構を明らかにした。また、独自に開発したナノビーズ技術と光ピックアップ検出法を融合し、疾患特異的に発現するマーカー抗原を有する血中エクソソームについて、濃縮操作などの前処理なく検出定量することを可能とするシステム (ExoCounter) を開発した。さらに、不安定な還元性含硫代謝産物の測定を可能とする、金ナノ粒子基板を用いた新規の超高感度表面増強ラマンイメージング技術の構築に成功し、化学療法抵抗性の卵巣がん等においてポリスルフィド等の含硫代謝物が亢進していることを明らかにした。

得られた研究成果はいずれも新規性があり、高く評価できる。エクソソームの定量技術開発は予定されていた以上の成果であり、実用化まで進展している。また、グリチルリチン誘導体の研究も進捗しており、植物から大量に目的物を得るなど、新規の抗がん剤としてのみならず、抗炎症剤、抗肥満薬としての可能性を探っている。領域内外かつ国内外のグループとの連携が数多く行われ、産業界との連携も活発に行われている。

臨床応用への道のりはまだ遠く今後の課題であるが、さらに臨床研究者との連携や企業との共同研究により、革新的治療法や診断法の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：パーキンソン病の代謝産物バイオマーカー創出およびその分子標的機構に基づく創薬シーズ同定

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

服部 信孝（順天堂大学大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

高橋 良輔（京都大学大学院医学研究科 教授）

戸田 達史（東京大学大学院医学研究科 教授）

徳田 隆彦（京都府立医科大学分子脳病態解析学 教授）

カルニンチ ピエロ（理化学研究所生命医科学研究センター 副センター長）

井本 正哉（慶應義塾大学理工学部 教授）

松本 拓高（理化学研究所革新知能統合研究センター 基礎科学特別研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、服部チームは、複数コホートでパーキンソン病（PD）患者由来サンプルにおける網羅的/特定パスウェイ代謝産物解析を行い、PD 患者で有意な変化として、脂肪酸β酸化低下、カフェイン及び代謝産物の低下、アセチル化ポリアミン上昇・スペルミン/スペルミジン比低下、ならびにビリルビン代謝変化、を同定した。特に、脂肪酸β酸化低下による長鎖アシルカルニチン群の低下は PD の早期診断マーカーになり得ること、血中老化関連物質ポリアミン（スペルミジン）とその代謝産物7種が PD 診断・重症度評価のバイオマーカーになり得ることを示した。また、経口摂取を経て小腸粘膜から受動拡散によって吸収されるカフェインは、PD だけでなく PD 類縁疾患（進行性核上性麻痺、多系統萎縮症）血清においても低下していることを明らかにし、神経変性疾患に共通する病態として吸収機能低下が示唆された。

PD は、早期診断し、治療介入しなければならない重要疾患の1つである。本研究グループは、臨床研究、メタボローム研究、バイオインフォマティクス研究、医薬リード探索等の専門家から構成されており、臨床課題を、異分野が連携して解析する代表的成功例である。その結果として、確実に代謝産物マーカー候補を同定している点が高く評価できる。今後はそれらを診断法として薬事申請するため、もう一步掘り下げた研究開発が必須であり、PD の発症前超早期診断の社会実装に向けて研究開発を推進していくことが期待される。

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：腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用

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

シドニア ファガラサン（理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー）

研究開発分担者

本庶 佑（京都大学大学院医学研究科 教授）

古川 貴久（大阪大学蛋白質研究所 教授）

杉浦 悠毅（慶應義塾大学医学部 専任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、ファガラサンチームは、抑制性受容体 PD-1 の遺伝的欠失に起因する T 細胞の持続的活性化により、特にリンパ節にアミノ酸が蓄積し、その結果血清中のアミノ酸減少が生じる分子機構を解明した。また、PD-1 欠損マウスの血清で認められたトリプトファンやチロシン濃度低下が脳でも認められ、脳内セロトニンやドーパミン濃度低下や不安様行動や恐怖反応の亢進の原因となることを、世界で始めて明らかにした。

さらに、イメージング質量分析法により、マウス脳内の視床室傍核がセロトニンを高濃度に含む部位であることを明らかにしたと同時に、当該分析法がセロトニン、ドーパミン、エピネフェリン等のモノアミン類を検出する強力なシステムであることを証明した。

また、医療面においても、mTOR, AMPK もしくは PGC-1 α の直接的な活性化因子は PD-1 阻害治療と相乗的に作用して腫瘍の成長を阻害することも明らかにした。

これらの成果は極めて独創的であると共に、多くのがんの治療や薬剤の副作用解明にとって重要であることは明らかである。また、本研究開発は、免疫分野だけでなく脳科学研究などにも展開されており、この分野の研究者との共同研究を一層深める必要があるとともに、今後の医療への貢献も大いに期待される。マウスの研究を土台に患者検体を用いた研究へのさらなる発展が期待される。

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：包括的メタボロミクス・ターゲットプロテオミクスによるがん診断・薬効診断マーカー探索と革新的統合臨床診断ネットワーク構築

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

吉田 優 (神戸大学大学院医学研究科 准教授)

研究開発分担者

大槻 純男 (熊本大学大学院生命科学研究部 教授)

早川 禎弘 (株式会社島津製作所分析計測事業部 部長)

本田 一文 (国立がん研究センター研究所早期診断バイオマーカー開発部門 部門長)

菊池 正二郎 (兵庫医科大学先端医学研究所 准教授)

西海 信 (兵庫医科大学医学部 特任講師)

3. 事後評価結果

本研究開発において、吉田チームは、早期膵臓がんに加え、膵臓がんリスク膵疾患の検出に寄与できる代謝物バイオマーカー候補を同定すると共に、新規代謝物バイオマーカーの実用化へ向けた枠組みの一つとして、これまでに見出してきた膵臓がんに対する代謝物バイオマーカー候補の検証試験を実施し、高いバイオマーカー性能を有することを確認した。同時に、検体収集や保存方法が血中代謝物に与える影響の検証を行い、また、液体クロマトグラフ質量分析系を用いた代謝物自動分析システムの構築を果たした。一方で、プロテオーム情報共有を目的とした初の大規模国際共同研究を行い、異なる施設で取得されたプロテオームデータの最適な標準化手法を決定した。更に、SWATH-MS 解析技術に関連企業との共同開発に発展させた。

当該研究開発では、メタボロミクスとプロテオミクスの解析系の確立や、がん診断・薬効診断マーカー探索と臨床診断ネットワークの構築が着実に行われた。特に検査試料の標準化については研究者間の連携活動により優れた成果を挙げており、世界的な統一検査試料の規格化に貢献した。また、自動前処理装置や血中代謝物自動分析などのシステム構築は、今後のバイオマーカーの探索の大きな一助となり得る。本研究開発は、マーカー自体の有用性の検証を含む社会実装への具体的な成果を挙げていくことが、今後の課題として残されている。

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。