

## 令和3年度革新的先端研究開発支援事業インキュベートタイプ (LEAP)

### 課題事後評価結果

研究開発課題名	リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用
研究開発代表者	青木 淳賢 (東京大学大学院薬学系研究科 教授)
プログラマネージャー (PM)	岸川 勝哉 (東京大学大学院薬学系研究科 特任教授)

### 評価結果

本研究開発課題はリゾリン脂質に焦点を絞り、従来高感度精密分析が困難であったリゾリン脂質メディエーターの測定技術を高度化しながらヒトを中心とする検体の測定に適用し、マスイメージングによる脂質分子の局在解析などの有用技術の開発等も組み合わせながら、基礎研究から応用研究まで幅広く取り組むものである。4.5年に渡る研究開発課題遂行期間を通じ、リゾリン脂質の病態における機能の解明と、疾患バイオマーカー・診断薬の社会実装と創薬指向の研究開発での成果創出により、医薬学への寄与と社会貢献を目指した。

疾患バイオマーカーの探索においては、リゾリン脂質の定量的な分析を高度化することに成功し、対象によっては感度を10倍上げるなどこれまでに無い精度での分析を実現可能にした。Lysophosphatidic acid (LPA) をバイオマーカーとして利用可能とされ、Autotaxin (ATX) を肝線維化バイオマーカーとして保険収載することに成功し、さらに現在有効な活動性マーカーの無い Systemic Lupus Erythematosus (SLE) においても Phosphatidylserine 特異的 PhosphoLipase A1 (PS-PLA1) がバイオマーカーの有力候補となりうることを見出して予備臨床性能試験に進めていること等は、社会的ニーズを充足し、将来の医療分野の進展に資するものと考えられ高く評価できる。リゾリン脂質受容体・産生酵素を標的分子とした受容体作動薬・拮抗薬、酵素阻害剤の創薬研究開発においても、検出方法の改良やこれまで困難だったイメージング手法の確立に成功し、複数の創薬標的で幾つかのシード・リード化合物を見出すなど、将来のステージアップの可能性が示された。また、抗 LPA1 作用に基づく肺線維症等の治療薬を目指す低分子創薬が肝障害等の副作用の問題で困難を極めている中、青木代表の LEAP 課題の研究開発においてモダリティを替えて抗 LPA1 抗体が作成されたことは、この作用機作に基づく肺線維症などの治療薬の具現化と上市による社会実装の実現の可能性を示したことで大きな成果であり、難病の新たな治療薬開発の端緒を付けたことも高く評価できる。

東京大学と東北大学からなる研究開発体制は青木代表のもとでグループ間の連携が十二分にとられ、研究参加者から自立研究者に昇任した若手研究者も多数輩出されており、若手育成の観点からも高く評価できる。また、岸川 PM は、創薬プロジェクトでの企業との共同研究・共同開発の実現やサプリメントの上市等、様々な成果の社会実装の実現に向けた多岐に渡る活動において多くの貢献が見て取れ、プログラマネージャーとしての役割を期待通りに果たした。

中間評価委員会から研究資源を有望な研究テーマに集中的に投入して優先順位付けを明確にすべ

きとの助言があったことや、今回の事後評価でも創薬に係る研究開発項目において開発候補品を特定するステージに到達する計画の進捗がやや遅延していることを考え合わせれば、課題が終了した現時点で、本プロジェクトで得られた数多くの成果を今後の研究開発でさらに展開させるための方向性と優先順位付けを再考することも意味のあることと考えられる。

以上のように、本研究開発課題では、青木代表らが切り拓いた研究領域での優位性を十分に活かして医療応用研究に向けた研究開発活動が本格的に推進された。結果として数多くの科学的成果の創出がなされ、国内外の著名な学術雑誌へ多数の論文が発表された。その中には今後の研究開発プロジェクトで更なる進展が大いに期待できる多くの知見が得られていて、総合的に高く評価することができる。リゾリン脂質の機能解明と成果の応用が、社会実装に向けてステージの上だった次のプロジェクトにおいても継続して遂行されていくことを期待する。

以上