

革新的先端研究開発支援事業  
令和元年度採択ステップタイプ（FORCE）研究開発課題  
事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業  
ステップタイプ（FORCE）研究開発課題  
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

# － 目 次 －

## I. 概要

1. 本研究開発の概要
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. 令和元年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：鈴木 淳 (京都大学)
  - (2) 代表者：竹内 理 (京都大学)
  - (3) 代表者：中尾 光善 (熊本大学)
  - (4) 代表者：林 崇 (産業技術総合研究所)
  - (5) 代表者：村上 誠 (東京大学)

# I. 概要

## 1. 本研究開発の概要

ステップタイプ(Frontier Outstanding Research for Clinical Empowerment, FORCE)は、AMED-CRESTやPRIME等の終了課題のうち、ヒト疾患サンプル等を用いた疾患関連性の検証や、開発した分析法や測定機器の汎用性の検証を行うことを目的として、追加支援により大きな成果展開が期待できる研究を推進します。

目的1：ヒト疾患との相関性を示すデータの取得および疾患標的としての可能性の探索（ヒト疾患との相関性の検証）

- ・ヒト検体サンプルを使った、研究対象（タンパク質、遺伝子、生命現象等）とヒト疾患との相関性の探索（対象疾患の絞り込み）
- ・該当疾患のモデル評価系の確立

目的2：医療につながる分析手法や測定機器の多様な条件下での実施結果に基づいた汎用性の検証（分析技術の汎用性の検証）

- ・ヒト検体サンプルを用いた複数の実施事例での検証、有効性の証明
- ・実施状況に応じて、技術、試作機の改良、最適化

## 2. 評価の概要

### (1) 評価の実施時期

研究終了時に実施（林課題は他の課題と別個に評価実施）

### (2) 評価委員一覧

#### 評価委員長

武田 伸一<sup>1)</sup> 国立精神・神経医療研究センター 理事  
今村 健志<sup>2)</sup> 愛媛大学 大学院医学研究科 教授

1) 林課題以外の4課題の評価時

2) 林課題の評価時

#### 評価委員

今村 健志 愛媛大学 大学院医学研究科 教授  
岩田 想<sup>1)</sup> 京都大学 大学院医学研究科 教授  
小比賀 聡<sup>1)</sup> 大阪大学 大学院薬学研究科 教授  
桑名 正隆 日本医科大学 大学院医学研究科 教授  
武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター 理事  
妻木 範行 大阪大学 大学院生命機能研究科 教授  
土肥 多恵子<sup>1)</sup> 慶應義塾大学 薬学部 客員教授  
西澤 正豊 新潟医療福祉大学 学長  
野地 博行<sup>1)</sup> 東京大学 大学院工学系研究科 教授

福井 宣規 九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授  
福島 大吉 小野医学研究財団 理事  
真鍋 一郎 千葉大学 大学院医学研究院 教授  
南野 徹<sup>1)</sup> 順天堂大学 大学院医学研究科 教授

1) 林課題の評価のみ

### (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
- ・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

#### 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
- ・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
- ・ヒト疾患との相関性を示す成果が得られたか
- ・医療につながる分析技術の汎用性を示す成果が得られたか

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

### 令和元年度採択研究開発課題

## (ステップタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：細胞膜脂質動態の異常による神経疾患発症の理解並びにその治療戦略の提案

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

鈴木 淳 (京都大学 高等研究院 物質－細胞統合システム拠点 教授)

研究開発分担者

磯部 昌憲 (京都大学 医学部附属病院 精神科 特定病院助教)

3. 事後評価結果

本研究課題において、死にゆく細胞・増殖しない細胞を用いても遺伝子同定が可能なりバイバルスクリーニング法を樹立し、スクランブラーゼ Xkr4 が、核内に存在する DNA 修復タンパク質 XRCC4 の切断された断片によって活性化されることを明らかにした。また、Xkr4 ノックアウト (KO) マウスが多動性・不注意・不器用を主とする注意欠陥・多動性障害 (ADHD) 様の表現型を示すことを見出し、Xkr4 KO マウスの血清成分について詳細な解析を行ったところ、血中の特定のホルモンレベルが低値を示すことが分かった。それらのホルモン産生を制御すると考えられる視床下部において Xkr4 を高発現する特異的な神経細胞を同定した。さらにヒト ADHD のあるサブタイプの患者の血清において、マウスと同じホルモンが低下していることを見出し、マウスとは異なるホルモンの量的変動も見いだした。一方で、医師による問診だけではなく、ヒト ADHD 患者の行動をバイアスなく解析するプラットフォームを作成した。

代表者らが発見した細胞膜スクランブラーゼ Xkr4 の機能解析と ADHD における役割を明らかにしようとする独創性の高い研究である。神経細胞の膜脂質スクランブリングに参与する Xkr4 に対する緻密な基礎的研究は、解析法とその成果において極めて優れており、細胞生物学における重要な展開として国際的にも高く評価できる。また、行動薬理を機械学習と結び付けたヒト病態の解析ソフトは新規な非侵襲の診断法につながることで期待できる。一方で、Xkr4 KO マウスがヒト ADHD のモデルとなり得るかの検証は、ヒトとマウスでは視床下部下垂体系のホルモン量に相違が認められるなど、まだ定まっていない。ヒト ADHD の多様性を考えると、ヒト検体サンプルの解析数が少なく、視床下部のホルモン変化が病態にどの程度のインパクトをもつのか明らかでない。

現時点では Xkr4 KO マウスがヒト ADHD のモデルとなり得るか検証を続けるべき段階であり、臨床への展開については今後の研究成果次第と考えられる。精神神経科および小児科の臨床研究者との研究体制を継続し、ヒト ADHD の病態における Xkr4 の機能異常のエビデンスを追求してほしい。

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。

## (ステップタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：RNA 結合蛋白質のヒト炎症性疾患への関連性解明とその制御法開発

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

竹内 理 (京都大学 大学院医学研究科 教授)

研究開発分担者

伊藤 宣 (京都大学 大学院医学研究科 特任教授)

半田 知宏 (京都大学 大学院医学研究科 特任准教授)

3. 事後評価結果

本研究課題において、Regnase-1 が肺の 2 型自然リンパ球(ILC2)において ICOS や EGR1 などの分子をコードする mRNA を分解し、ILC2 の数や活性化を調節していることを見出した。また、ヒト特発性肺線維症患者の ILC2 数と Regnase-1 発現量に逆相関が認められること、血液中の ILC2 数が多い特発性肺線維症患者では有意に生存期間が短いことを明らかにした。そして Regnase-1 を標的としたオリゴ核酸をモデルマウスに投与することにより、Regnase-1 の自己 mRNA の分解を抑制し、Regnase-1 タンパク質発現を上昇させて炎症を抑制し得ることを明らかにした。さらに、Regnase-1 が IL-6 などサイトカインの mRNA を特徴的なステムループ構造を介して認識、分解する際に、キナーゼ SMG1 によるヘリカーゼ UPF1 のリン酸化が必要なことを見出した。リン酸化された UPF1 は、Regnase-1 標的 mRNA のステムループを構造変化させることにより、Regnase-1 による mRNA 分解のスイッチとして機能することを明らかにした。

特発性肺線維症、潰瘍性大腸炎、慢性関節リウマチ患者を対象に、Regnase-1 や Roquin の発現変動や変異を明らかにするなど、臨床研究者と緊密に連携し、ヒト疾患の理解や治療に繋がる成果をあげたことは高く評価できる。質の高い論文発表を行う等、科学技術上のインパクトは高く、また必要な知的財産の確保もなされている。オリゴ核酸による Regnase-1 制御法の開発も順調に進捗しており、RNA 構造の論理的な修飾という新規な治療戦略確立へのプラットフォームとしても評価できる。今後の研究開発成果のさらなる展開が期待される。

見出された Regnase-1 標的オリゴ核酸の実用化研究に関しては、どのような炎症性疾患、病期を対象として研究を進めるのか、明らかなハードルとなる DDS の開発を含め、ヒトに応用するための具体的な開発戦略の構築が期待される。また、Regnase-1 や Roquin の機能的住み分けをさらに明らかにし、創薬標的としての妥当性を示してほしい。

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。

## (ステップタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：ホルモン療法抵抗性乳がんの RNA 病態に基づく腫瘍ナビゲーション戦略の開発

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

中尾 光善 (熊本大学 発生医学研究所 教授)

研究開発分担者

富澤 一仁 (熊本大学 大学院生命科学研究部 教授)

山本 豊 (熊本大学 大学院生命科学研究部 准教授)

3. 事後評価結果

本研究課題において、エストロゲン枯渇に適応した治療抵抗性モデル (LTED) を用いて、RNA 干渉法で特定のエレノア RNA を阻害すると、*ESR1* 遺伝子座及びエレノア RNA 全体の発現の低下、および遠隔の細胞死関連遺伝子座の発現が変化して増殖停止・細胞死が起こることを明らかにした。そして LTED 細胞培養液と乳がん患者血液中の細胞外小胞に含まれる特定の RNA 分子が、ホルモン療法耐性・再発乳がんの診断マーカーとなる可能性を示した。また、ホルモン療法耐性後の乳がん患者におけるエストロゲン (EE2) 療法において、EE2 療法前の血液中の特定の塩基量が少ない患者ほど EE2 療法の奏効度が大きいことを見出した。さらに JBCEG-C06 試験のホルモン療法逐次投与症例のコホートデータセットを用いて、現時点での最適な逐次ホルモン療法について検討を行った。

ホルモン療法耐性乳がんについて、診断法、制御法の開発を目指す目標に対し、3つの核酸関連バイオマーカーの候補、および新たなエストロゲン付加療法の可能性が得られたことは評価できる。エストロゲン受容体機能の制御因子と考えられる非翻訳 RNA の発現量と耐性の関連性について臨床検体で確認を行う一方、バイオマーカー候補となり得る核酸代謝物を臨床検体から見出している。また、薬剤耐性の克服に向けたナビゲーション戦略への新規なオプションとなり得る強力な薬効を持つエストロゲン様の天然物を見出している。今後はさらにヒト検体での解析を進め、エレノア発現量と薬剤耐性の関連性を確実に示してほしい。また、エレノア以外の核酸代謝物の産生機序、生理的意義及び薬剤耐性との関連性評価を進めてほしい。

新規治療法の確立という目標はまだ達成できていないものの、多彩な治療薬の投与順序の検討は極めて実利的であり、患者の遺伝的背景を加味した精細化を期待したい。研究成果の論文化、知財の取得、および出口戦略を念頭に置いた企業との連携について今後のさらなる進展が期待される。

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。

## (ステップタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：興奮性シナプスの制御異常がもたらすヒトてんかん及び PTSD に関する研究開発

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

林 崇 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 特任研究員)

研究開発分担者

岩崎 真樹 (国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経外科 診療部長)

3. 事後評価結果

本研究課題において、外科治療によっててんかん患者から得られた脳検体を用いて、大脳の興奮性シナプスにおける AMPA 型グルタミン酸受容体のパルミトイル修飾が、病変部において低下していることを明らかにした。また、興奮性の過剰亢進を起こす AMPA 受容体非パルミトイル化修飾型変異マウスに対し、実際に臨床使用されている各種の抗てんかん薬が示す作用の行動薬理学的解析を行い、新規抗てんかん薬のモデル評価系となり得ることを示した。さらに、PTSD 軽減効果を示す  $\omega$ 3 系多価不飽和脂肪酸摂取のもたらす脳内変化を明らかにした。

非常に解析が難しい脳の病態について、脳バンクを利用してサンプルを収集し、これまでの動物モデル実験で明らかにしてきたグルタミン酸受容体の翻訳後脂質修飾変化が、てんかん患者脳の病変部でも同様に観察される成果を挙げている。また動物実験の結果は、てんかんと PTSD 治療薬開発のための実用的なマウスモデルとして既存薬での検証ができており、研究開発計画に対し一定の達成が得られていると考えられる。てんかんの病因の主体は標的タンパク質の発現量ではなく細胞膜上の安定度のバランス破綻であるという仮説を支持する結果をヒト検体で得た。

一方で、主体であるヒト検体の解析はてんかんの一部の症例にとどまり、病因の一般性の確認のため、さらに多くのヒト検体での解析が必要と考えられる。また、標的分子の翻訳後修飾のバランスに注目した研究であるが、受容体の脂質修飾過程自体の制御機構についてもメカニズムを明らかにすることが重要である。今後、創薬を目指した研究を進めていくためには、脂質修飾または細胞内局在を確認するハイスループットのスクリーニング系が必要であり、製薬企業等との連携が望まれる。

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。

## (ステップタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：PLA<sub>2</sub>メタボロームに基づく脂質代謝マップの確立とそのヒト疾患との相関性の検証

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

村上 誠 (東京大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

山本 圭 (徳島大学 大学院社会産業理工学研究部 准教授)

杉本 幸彦 (熊本大学 大学院生命科学研究部 教授)

3. 事後評価結果

本研究課題において、白色脂肪組織に常在する M2 マクロファージから分泌される脂質代謝酵素 sPLA<sub>2</sub>-IID が  $\omega$ 3 脂肪酸を作り出し、ベージュ脂肪細胞の誘導を介して脂肪の燃焼を促進することで、肥満の進行を遅らせることを明らかにした。また、血管内皮細胞から分泌される sPLA<sub>2</sub>-V が大動脈の健康を維持する脂肪酸（オリーブ油の主成分であるオレイン酸）を作り出し、大動脈解離を防ぐ役割を持つことを明らかにした。一方で、sPLA<sub>2</sub>-IIF/P-LPE 経路はヒト乾癬およびアトピー性皮膚炎の進行度と相関を示すことを明らかにし、表皮角質の P-LPE と A-LPE は皮膚の健康状態を反映する生理活性脂質の候補であることを示した。さらに、慢性蕁麻疹の重症度を客観的かつ正確に評価・診断できる血清バイオマーカーとして複数の脂質メディエーターを同定し、特許出願を行った。

申請者が AMED-CREST で確立した PLA<sub>2</sub>分子群とその下流の脂質代謝酵素、受容体の遺伝子改変マウスおよびリピドミクス技術をヒト検体に展開することで、アトピー性皮膚炎、肥満、肝臓癌などで多くの新知見を見出した点は高く評価できる。ヒト検体解析とモデルマウス解析を適切に組み合わせた研究手法は優れている。本チームは強力な共同研究のネットワークを構築しており具体的な研究成果につながった。有力な専門誌への発表やアウトリーチ活動も十分に実施された。

今後はこれらの標的分子のヒト病態への寄与度を確認しつつ、特徴的な責任産物の同定や下流シグナルの相互作用等の検討により、カギとなる創薬標的を見出し、より効果的な制御方法の実現に発展することが望まれる。そのために、これまで以上に臨床研究者との連携を強化して、ヒト検体の数・多様性の点でさらに解析を進め、見出された成果の病態形成への寄与度を確実に示してほしい。知財の申請と獲得を進め、企業との連携も期待したい。

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。