

革新的先端研究開発支援事業  
ステップタイプ（FORCE）令和3年度採択課題 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）  
課題評価委員会

# － 目 次 －

## I. 概要

1. 本研究開発の概要
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. 課題別評価結果

### 令和3年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 池ノ内 順一 (九州大学)
- (2) 代表者： 大島 正伸 (金沢大学)
- (3) 代表者： 萩原 正敏 (京都大学)
- (4) 代表者： 山内 敏正 (東京大学)
- (5) 代表者： 山本 雅之 (東北大学)

# 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

### (2) 評価委員一覧

|        |                            |
|--------|----------------------------|
| 今村 健志  | 愛媛大学 大学院医学研究科 教授           |
| 岩田 想   | 京都大学 大学院医学研究科 教授           |
| 小比賀 聡  | 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 神経研究所 名誉所長 |
| 妻木 範行  | 大阪大学 大学院医学系研究科 教授          |
| 土肥 多恵子 | 慶應義塾大学 薬学部 客員教授            |
| 野地 博行  | 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                |
| 眞鍋 一郎  | 千葉大学 大学院医学研究院 教授           |
| 南野 徹   | 順天堂大学 大学院医学研究科 教授          |

(所属、役職は研究開発期間終了時、五十音順、敬称略)

### (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3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：

ヒト浸潤癌における細胞膜の質的变化の検証と細胞膜を標的とした治療法開発

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

池ノ内 順一 （九州大学 理学研究院 教授）

研究開発分担者

猪子 誠人 （愛知医科大学 病理学講座 講師）

### 3. 事後評価結果

本研究課題において、上皮間葉転換によって誘導された浸潤がん細胞において、転写因子Snailがスフィンゴミエリン (SM) の生合成に関わる代謝酵素の発現を直接制御するとともに、コレステロールの細胞内蓄積を引き起こすことを見出した。また、従来の不死化細胞とは異なる患者由来初代がん細胞の長期培養について、添加化合物の組み合わせにより悪性度毎に最適化し、異なる特性のクローンを複数単離した。さらに化合物Xががん細胞の脂質代謝のバランスを一層偏らせることにより、細胞の恒常性を破綻させ、増殖を顕著に抑制することを見出した。

ヒト泌尿器系腫瘍由来の初代長期培養がん細胞を用いて、SMの減少を発端としてコレステロール排出トランスポーターの発現上昇を見出すとともに、コレステロール代謝を抑制する化合物による腫瘍増殖抑制効果にたどり着いたことは高く評価できる。分担者が作成した、ヒト泌尿器腫瘍（腎明細胞がん、前立腺がん）の未固定細胞サンプルの初代培養細胞を用いて、極長鎖脂肪酸SMがSnail発現と上皮間葉転換によって減少するという仮説を支持する結果を得た。研究代表者が得た細胞生物学の基礎研究の成果を、臨床の分担者との緊密な連携により展開した結果、がん治療の新たな創薬標的の発見につながった。今後の検証を経て、さらなる発展が期待できる。

本作用機構の臨床的価値を評価するために、同定した創薬標的の妥当性の評価を、直接ヒトがん検体を用いて進めると共に、既存薬との併用等の薬理的な検討も必要と考えられ、薬理研究者等との共同研究が必要と思われる。また、今後の治療薬開発への道筋を描くため、医学部あるいは附属病院のTR部門あるいはURAと協力し、成果展開を目指してほしい。

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：

ヒト大腸がんポリクローナル転移機構に関する研究開発

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

大島 正伸 （金沢大学 がん進展制御研究所 教授）

研究開発分担者

なし

### 3. 事後評価結果

本研究課題において、同一患者の原発巣と転移巣から樹立したオルガノイドと、それぞれ標識されたサブクロンの樹立により、転移巣において細胞系譜を追跡できるモデルを開発した。本モデルを利用したがん転移巣形成過程において、モデルマウスでの結果と異なり、ヒトがん細胞ではサブクロン間の中立的な競合によりモノクローナルな転移巣が形成されるという新しい転移過程の生物現象を見出した。選択されるサブクロン間に偏りが見られないことから、サブクロンの選択は生存性や増殖性の優劣ではなく、何らかの確率論的な機構によると考えられた。

腫瘍の転移に関するメカニズムに正面から取り組んだ研究であり、オルガノイド樹立、ゲノム解析からサブクロン移植実験によるポリクローナル転移解析にいたるまで、様々な工夫を凝らし、新しい転移過程の発見につながる成果を得た。当初の想定とは異なる結果が得られたが、ヒトのがん転移の性状を捉えたことは基礎医学の観点から大きな成果だと言える。本研究は異なる生理環境を考慮した転移機構の検討に発展する可能性があり、重要な知見である。

今後、N数を増やすことや、異なる組織の腫瘍などを解析することで、腫瘍間個性と共通性が浮き彫りになることを期待する。なぜマウスの結果がヒト大腸がんオルガノイドで再現されなかったのか、モデル動物系の改善を含めたさらなる考察をおこない、転移巣における構成細胞やそれらの階層性、細胞力学的な検討が望まれる。本研究で認められた「転移巣における確率論的なサブクロンの選択による転移巣の形成」のメカニズムの解明に期待したい。

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：

偽エクソン型スプライス異常に起因する遺伝性難病の個別化医療の実現

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

萩原 正敏 （京都大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

小崎 健次郎 （慶應義塾大学 医学部 教授）

由良 敬 （お茶の水女子大学 基幹研究院 教授）

### 3. 事後評価結果

本研究課題において、偽エクソン生成を引き起こす深部イントロン変異を抽出するプログラムを開発するため、文献調査を網羅的に実施することで真に病原性のある変異のリストを独自に構築し、本情報に基づいた予測プログラムPDIVASを開発した。PDIVASは既存のプログラムの中で最も高精度であり、一個人から数十個にまで変異候補を絞ることが可能となった。また、予測されたスプライシング異常によるタンパク質立体構造の変化の予測結果を搭載したDeepIntron3Dを構築した。さらに、深部イントロン領域における病原性スプライシング異常の同定を試み、 $\beta$ プロペラ蛋白関連神経変性症（BPAN）が疑われていた1症例において、責任遺伝子WDR45内における偽エクソンの発生と深部イントロン変異を同定した。

病原性深部イントロン変異リスト、深部イントロン変異データベースを経て、新規病原性予測プログラムPDIVASの開発に至り、しかも実際の患者コホートでの変異同定に至っていることが、高く評価される。本手法による新規標的の抽出と生化学的な病因プロセスに基づく治療薬候補の検討も進んでおり、希少疾患の新規な先制的対応策として極めて実現性が高い研究といえる。今回の成果を利用することで遺伝性疾患患者の早期発見につながることを期待される。予測プログラムの社会実装、発症前予防薬候補の共同研究等、本研究全体を進めるネットワークが効率よく運営されており、知財戦略も十分に行われている。

治療薬候補の安全性を検討することは今後の臨床応用において重要であり、低分子によるスプライシング活性の修飾が、長期投与で全身にどのような影響があるか、毒性に関する検証が必要である。また、未診断患者に限定することなく、より頻度の高い疾患における応用、展開もあわせて検討してほしい。

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：

NFIA を標的としたヒト肥満治療法開発のための研究展開

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

山内 敏正 （東京大学 医学部附属病院 教授）

研究開発分担者

堤 修一 （東京大学 先端科学技術研究センター 特任准教授）

安田 和基 （杏林大学 医学部 教授）

戸邊 一之 （富山大学 学術研究部医学系 教授）

脇 裕典 （秋田大学 大学院医学系研究科 教授）

### 3. 事後評価結果

本研究課題において、ヒト脂肪細胞において脂肪分化過程の比較的早期にNFIAが誘導されること、NFIAのRNAiによるノックダウンの検討により、NFIAはヒト脂肪細胞においてもマウス脂肪細胞と同様に褐色・白色脂肪遺伝子群の発現や脂肪細胞分化において生理的な役割を有することを明らかにした。また、次世代シーケンサーを用いたbisulfite amplicon sequencing法でNFIA遺伝子領域のDNAメチル化を解析し、ヒト脂肪組織のNFIAのメチル化率と肥満度の間に統計学的に有意な関連を見出した。

種々のヒト脂肪細胞を使って、マウスで得た仮説をヒト検体で検証し、着実に結果を出している。エピゲノム解析及び高解像度Long-Range Interaction解析の検討という具体的な課題を確実に達成し、科学技術上のインパクトの高い成果を上げ、新しいヒト肥満症治療の開発に展開できる可能性を示した。肥満におけるヒト脂肪組織のNFIA遺伝子領域のメチル化の役割を明らかにしたことは、科学技術上のインパクトが高い。

今回は既承認薬物ライブラリーからNFIAの発現を上昇させるヒット化合物を見出したものの、臨床応用に資する十分な薬効を示すものではなかった。今後、低分子化合物のスクリーニングによって有望な候補化合物を見出し、その構造展開を実施するには相当のエフォートが必要と考えられる。NFIA遺伝子のメチル化が肥満につながるメカニズム解析を進め、メチル化の診断・治療への応用、特に具体的なバイオマーカーの同定や機序に基づく制御法の開発に繋がる戦略が進むことを期待したい。NFIAの機能修飾について他臓器への影響および脂肪組織特異性を持たせる方法を検討する必要があるため、具体的な治療や創薬につなげる道筋を専門家等と協力することにより検討してほしい。

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：

AHR と NRF2 活性化によるアトピー性皮膚炎の発症機構解明と治療法開発

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

山本 雅之 （東北大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

奥山 隆平 （信州大学 医学部 教授）

### 3. 事後評価結果

本研究課題において、アトピー性皮膚炎患者の検体を用いた免疫組織化学染色法による解析で、健常組織と比較してアトピー性皮膚炎ではNRF2活性化の指標となるNRF2およびNQO1の発現が有意に増えており、NRF2がアトピー性皮膚炎に関与することを示した。また、屋内における主要な環境化学物質であるタバコ煙とアトピー性皮膚炎の相関について、東北メディカル・メガバンク機構で実施されている大規模な健康調査の結果を利用した解析により、乳幼児期の受動喫煙がアトピー性皮膚炎発症のリスク因子になることを見出した。さらに、アトピー性皮膚炎に対する治療薬として、AHR活性阻害作用を示す化合物を見出し、モデル動物において皮膚炎や痒みを顕著に改善する効果があることを見出した。

複合的である環境因子について生物学、遺伝学、大規模調査を駆使して病態における位置づけを確認した意欲的な研究である。評価が困難である環境ストレスの影響を分類する基準の一つが示唆された意義は大きい。すでに標的分子に対するヒット化合物を見出しており、今後その構造展開等により新たなアトピー性皮膚炎治療薬開発につながることを期待される。また、AHRおよびNRF2の環境因子制御システムについて、環境汚染との関連性や因子間の相互作用、遺伝素因との関連性について研究の深化が期待される。

アトピー性皮膚炎の病態は多彩であり、適応症例の選別のため、重症度などアトピーの臨床サブグループにおける発現相関をさらに解析してほしい。また、様々な病態のアトピー性皮膚炎を発症するモデル動物での検討が治療応用を考える上で重要である。AHR経路は、免疫担当細胞や上皮細胞で多様なアウトプットを示すことが知られており、本研究成果の応用に向けて、AHR阻害の安全性の検証も進めてほしい。

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。