

革新的先端研究開発支援事業
ステップタイプ (FORCE)
令和2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) 研究開発課題
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2年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：岡田 随象（大阪大学）
- (2) 代表者：熊ノ郷 淳（大阪大学）
- (3) 代表者：成宮 周（京都大学）
- (4) 代表者：廣田 泰（東京大学）
- (5) 代表者：ファガラサン シドニア（理化学研究所）

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 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	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	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2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：

メタゲノムワイド関連解析による疾患特異的微生物叢解明と個別化医療実装

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

研究開発代表者

岡田 随象（大阪大学 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、多発性硬化症や全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患を含む多彩なヒト疾患に対し、腸内微生物叢ショットガンシーケンス情報に基づくメタゲノムワイド関連解析を実施し、多発性硬化症患者の腸内微生物叢における *Erysipelatoclostridium* sp の低下や、全身性エリテマトーデス(SLE)患者の腸内微生物叢における *Streptococcus intermedius* の増加など、疾患特異的な腸内細菌叢の同定に成功した。また、腸内細菌叢と血漿メタボロームのつながりを解明する解析を実施し、SLE患者で増加する *Streptococcus* 属と正の相関を持つ血中代謝物としてアシルカルニチンを同定した。さらに、腸内微生物叢のメタゲノムワイド関連解析におけるケースコントロール群間の細菌・遺伝子産物・生物学的パスウェイの比較を実施する関連解析アルゴリズムを確立し、ソフトウェア OMARU として実装、公開を行った。

ヒトや腸内細菌叢を対象に、ゲノム、メタゲノム、メタボロームの解析データを統合したデータベースの構築が精力的に行われており、研究計画は予定通り達成され、結果として、疾患特異的微生物叢の同定、疾患特異的腸内ウイルスの同定、腸内微生物叢ゲノムの解析ソフトの実装など、新しい医療技術のシーズとなる発見が多数なされた。複数の医療機関の協力によるヒト検体の多重解析から、疾患だけでなく日本人の特徴を抽出できる可能性を示したことは社会的インパクトの大きい成果である。また、解析法と成果について知財も確保されている。論文発表を中心とした十分なアウトリーチ活動があっただけでなく、学生を対象とした遺伝統計学の演習セミナーを独自に開催したことは注目される。

今後は、標準データベースの精密化と腸内ウイルスに代表される新たな観点からの研究により、慢性疾患の理解が進むことを期待する。また、現状は相関の解析にとどまるため、今後は因果関係を確認し、得られた発見の重要性や疾患メカニズムの解明にも取り組んでほしい。

以上より、当初計画に照らして極め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：

好中球活性化制御分子のヒト肺癌における抗腫瘍免疫応答への関与の解明

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

研究開発代表者

熊ノ郷 淳（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

小山 正平（大阪大学 大学院医学系研究科 特任助教）

3. 事後評価結果

本研究課題において、ヒト末梢全血細胞のフローサイトメトリー解析を行い、好中球の割合が高い症例では肺癌免疫チェックポイント阻害薬治療の感受性が有意に低く、特定の T 細胞や樹状細胞のサブセットの割合が高い症例では治療感受性が有意に良好であることを見出した。また、各免疫細胞やがん細胞にセマフォリン X (Sema X)発現がある場合と無い場合で腫瘍環境中の免疫学的変化を検討したところ、がん細胞で発現がある場合に腫瘍に浸潤した CD8+T 細胞が活性化し、がんの増殖が抑制されることを見出し、腫瘍環境中の Sema X 発現は免疫チェックポイント阻害薬治療の奏功と有意に相関することを示した。さらに、マウスモデルを用いた解析と併せ、リコンビナントタンパク質 rSema X を用いて CD8+T 細胞を CD3/CD28 抗体と同時に刺激したところ、インターフェロン γ をはじめとするエフェクター因子産生および細胞増殖が上昇することを見出した。

Sema による炎症制御メカニズムから臨床データとの相関性など予定していた成果が着実に得られ、Sema X の腫瘍環境中での新たな役割を明らかにするなどの新展開が認められた。マウスの知見とヒトとの相関を見るだけでなく新たなメカニズム解析にまで踏み込めており、優れた成果が上がっている。免疫細胞集団が治療奏功と関連する可能性を見出したことは、新たな医療シーズの創出に資するものである。研究開発代表者を中心とした免疫解析グループに、肺癌臨床検体解析の研究開発分担者を置き、さらに、ヒト検体の収集については3つの大型医療施設と連携し十分な研究体制が構築されていた。産業界との共同研究が進んでいることも評価できる。

今後は、好中球が抗腫瘍免疫を抑制する機構やケモカインの作用機序など、医療応用を進める上で背景となるメカニズムを明らかにすることが肝要と考えられる。

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。

(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：

ヒト腫瘍でプロスタグランジン EP2 及び EP4 受容体依存的に免疫回避を行う細胞集団の
同定

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

研究開発代表者

成宮 周（京都大学 大学院医学研究科 特任教授）

研究開発分担者

高山 喜好（株式会社エヌビー健康研究所 代表取締役）

3. 事後評価結果

本研究課題において、乳がん、卵巣がん、大腸がんの3種の腫瘍組織を用いて、腫瘍微小環境に浸潤する免疫細胞の中では、骨髄系細胞がプロスタグランジンE受容体4（EP4）発現細胞の比率が高いことを示し、詳細なクラスタリング解析により、これを特徴的な遺伝子発現シグナチャーを示す7つのサブセットに細分化し、EP4発現細胞の比率が高いサブセット群を同定した。また、腫瘍免疫の主体として働くT細胞群にも有意の比率でEP4発現細胞が認められた。T細胞全集団とEP4発現細胞との間で遺伝子発現レベルを比較し、EP4発現と関連した腫瘍免疫回避に重要な遺伝子発現プロファイルを明らかにした。さらに、世界で初めてヒトEP2を特異的に認識する抗体を取得することに成功した。

ヒト腫瘍組織での EP4 発現細胞が極めて多彩であることの発見と、一細胞解析に基づく各細胞集団の機能制御に EP4 が関係している可能性は、少数例の解析ながら EP4 制御薬の出口に一定の方向性が示唆されたと考えられる。抗体等の材料は揃い手法は確立しており、各細胞集団に特異的な表面抗原と EP4/EP2 の二価抗体がどのような薬効を示すか、今後の研究開発成果のさらなる展開が期待される。

一方で、得られたがん組織が当初予定より少なく、今回得られた「EP4 ががんの微小環境での炎症増幅、免疫回避に働いている」との仮説の validation は今後の課題である。また、抗体作成が遅れた EP2 についてもヒトがん組織での解析を進めてほしい。今回の研究を通じて診療科との連携が実現しており、今後のさらなる連携、成果を期待したい。また、今後の成果展開のため知財対応や論文発表を十分に行ってほしい。

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：

ヒト子宮内膜を用いた着床障害の診断ツールの開発

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

研究開発代表者

廣田 泰（東京大学 大学院医学系研究科 准教授）

研究開発分担者

間野 博行（国立がん研究センター 研究所 分野長）

河津 正人（国立がん研究センター 研究所 ユニット長）

井上 聡（愛知県がんセンター 研究所 ユニット長）

有田 誠（慶應義塾大学 薬学部 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、ヒト着床期子宮内膜を用いた検討で、着床障害患者の子宮内膜で Ezh2 自体と PRC2-H3K27me3 経路の関連分子群の発現が低下していることを示し、子宮内膜における Ezh2-PRC2-H3K27me3 経路による着床調節の新規メカニズムを見出した。また、子宮内膜腺上皮から分泌された LIF によって子宮内膜管腔上皮では LIFR-STAT3 経路が活性化されること、間質では LIF 以外のリガンドで STAT3 が活性化されること、その両方で胚接着の制御が行われていることを明らかにした。さらに、不妊症や婦人科良性疾患におけるヒト子宮内膜の体細胞変異について検討したところ、ヒト子宮内膜の KRAS 変異および PIK3CA 変異については、KRAS 変異を持つ患者では経膈分娩歴を有する割合が高いこと、不妊症患者の半数以上の子宮内膜に KRAS 変異や PIK3CA 変異が認められることを新たに見出した。

マウスモデルでの検討とヒト子宮内膜組織のリピドミクス・トランスクリプトーム・ゲノム解析の両面からのアプローチにより、着床障害のメカニズムに迫る知見を見出した。複数の細胞増殖制御系の異常であり、不妊症の確定診断と治療における根本的な対応策を提供できる可能性があり、科学的インパクトに加えて社会的意義の高い成果である。原著論文の発表を中心とした活発なアウトリーチ活動を行い、知財の確保にも努めており企業との共同研究も予定されるなど、今後の展開が期待される。

Ezh2 経路のみならず、プロゲステロン、プロスタグランジン、LIF 等に関する様々な成果が得られており、今後はそれら変化の統合的な理解が求められるとともに、臨床実装に向けた着床能予測はどの経路・分子に焦点を絞るのかを検討し、臨床研究をさらに推進してほしい。

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：

自己免疫疾患関連精神症状に関与する代謝産物の解析

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

研究開発代表者

ファガラサン シドニア（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 高等研究院 特別教授）

杉浦 悠毅（慶應義塾大学 医学部 専任講師）

3. 事後評価結果

本研究課題において、関節リウマチ患者では、血漿中の γ アミノ酪酸（GABA）レベルは単純化疾患活動性指数、C反応性タンパク質を使用した活動性スコア、および血漿抗環状シトルリン化ペプチドと正の相関を示すことを明らかにした。また、神経伝達物質として知られるGABAが、マウスとヒトの両方において、活性化されたB細胞や形質細胞によって産生および分泌される代謝物であることを明らかにし、B細胞由来のGABAが、マウスおよびヒト単球を抗炎症性マクロファージへと分化誘導することを世界で初めて明らかにした。さらに、ヒト腎がんサンプルにおいて、腫瘍部位に浸潤したB細胞およびIgA形質細胞が産生するGABAの可視化に成功した。

ヒトおよびマウスにおいて、GABAやトリプトファン代謝物の抗腫瘍免疫や精神症状との相関を見出す等の成果を上げ、知財獲得も順調に行われている。B細胞由来のGABAがマクロファージの抗炎症活性化を誘導するという予期しない新たなメカニズムが解明出来た。血漿中GABAレベルがB細胞活性化のマーカーとなる可能性、またGABAレベルを操作することで、自己免疫疾患や抗腫瘍反応に介入できる可能性を示したことは、科学技術上のインパクト並びに社会的なインパクトは大きい。

一方で、COVID-19の影響により、当初予定していた種々の自己免疫疾患検体の収集が困難となり、精神症状と関連する自己免疫疾患に共通のメタボロームプロファイルは同定に至らなかった。今後は、研究組織や精神評価法の改変、交絡因子の調整等を精力的に実施し、ヒト自己免疫疾患における精神症状と関連する因子の同定をさらに推し進めることを期待する。

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。