

革新的先端研究開発支援事業
「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析
による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」
研究開発領域（平成 30 年度発足）
領域中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業
「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析
による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」
研究開発領域
領域評価委員会

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の時空間的な理解を深めることにより、健康・医療に資する技術シーズの創出を大きく加速することを目指します。

生体は、様々な組織損傷や過重な臓器ストレスに対して、組織を適応・修復することで、その機能を維持していますが、その過程で、どのような細胞群がどのような機構で経時的に作用し合うのか、あるいは臓器間でどのように相互作用し、どのような変化が起こるのかについてはまだ十分な理解に至っていません。また、適応・修復の制御機構の破綻によって組織は機能不全に陥り、やがて重篤な疾患の発症に至りますが、そのメカニズムについても不明な点が多く残されています。

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明に挑みます。また、その時空間的理解を深めるための解析技術の確立と活用展開、さらに本領域で得られた知見をもとにした予防・診断・治療技術シーズの創出に取り組みます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が5年以上を有する課題について、研究開始後3年程度を目安として実施。(5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施。)

(2) 評価委員一覧

熊ノ郷 淳	大阪大学 医学系研究科 教授
高橋 倫子	北里大学 医学部 教授
千葉 健治	田辺三菱製薬株式会社 フェロー
津田 誠	九州大学 大学院薬学研究院 教授
永井 良三	自治医科大学 学長
仁科 博史	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

(所属、役職は評価実施時、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 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況
 - (i) 研究開発課題の選考方針は適切であったか
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
 - (ii) 領域アドバイザーの構成は適切であるか
(専門分野、所属等)
 - (iii) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか
(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)
 - ② 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果
 - (1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか
(論文、学会・会議における発表状況等)
 - (2) 医療の革新に寄与する卓越した成果(技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果)が期待できるか
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)
 - ③ 総合評価
- ①～②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. 領域中間評価結果

総合評価

生体内外の様々な刺激に対し、組織レベルの適応・修復機構（リモデリング）が時間軸に沿って適切に制御されることで生体が維持され、その一連の機構が破綻することで組織の機能不全となる。これにより、例えば線維化進行による腎疾患、肝疾患、心疾患などの近年大きな社会問題となっている疾患群が引き起こされることが明らかになってきた。さらに、神経変性疾患や生活習慣病の中にも、炎症や他の臓器からの影響を受けることで発症・増悪するものがあることが分かりつつある。それら疾患群においては、いずれも有効な治療法が確立しておらずアンメットメディカルニーズが多く存在するが、極めて複雑な生命現象であることから、そのメカニズムの全貌解明は困難とされてきた。一方で、組織適応・修復機構に関連する個々の生体制御システム分野（免疫、発生・再生等）や最先端技術（イメージング、オルガノイド等）は我が国が世界をリードしている。

このような背景のもと、AMED-CREST/PRIME「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域は、(1) 生体組織適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明、(2) 生体組織適応・修復機構の時空間（4次元）解析技術の確立とその活用・展開、(3) 生体組織適応・修復機構の制御因子の同定、予防・診断・治療技術シーズ創出の3点を達成目標として、平成30年に設定された。

公募選考の結果、先駆的かつレベルの高い研究課題が研究開発目標の達成に向けて採択され、免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌等の複数の分野での日本のトップクラスの研究者からなるバランスのとれた大変優れた布陣が本領域内に構築されている。また、最先端技術を有する研究課題が採択され、その技術が領域内で活用・共有されることにより、領域全体の研究力の向上につながっている。

各研究課題の進捗状況は、サイトビジットや定期的開催する領域会議、及び若手主体の会議により把握され、PS・PO・課題評価委員による適切な助言・指導が行われている。支援が必要と判断された課題に対しては、総括裁量経費を用いた研究費の追加配賦を行うなど、研究開発を促進させるための適切なマネジメントがなされている。さらに、課題間の連携を推進するための様々な取り組みも行われている。また、プレス発表などのアウトリーチ活動も盛んで、領域内の若手研究者の多くが昇進や海外機関への留学を果たすなど、人材育成についても積極的に図られている。

中間評価の時点で、Nature 誌や Cell 誌等の高インパクトのジャーナルに複数の論文が掲載されるなど、その成果は国際的に高い水準にあると判断される。また、国際会議への招待講演数が多いことは、本領域研究の国際的なプレゼンスの高さを示しており、新しい戦略研究を実践していると思われる。1細胞解析やオルガノイド、イメージング等における新しい解析手法を用いた優れた成果も創出されており、その手法を駆使した連携から、更なる研究の発展も期待される。個々の課題は優れており、これらが相乗効果を示すことが期待されることから、本領域内で更なる連携を図っていくことが望まれる。既に数多くの国内外特許が出願され、企業との共同研究件数も多いことから、今後の取り組みによって、本領域の成果が、難病の新規治療法開発といった医療に寄与できる成果など、産業や社会へ展開・実装されることを大いに期待したい。また、既に卓越した成果を上げている課題もある一方で、課題間での格差がみられることから、その要因を分析し是正に努め、ヒト疾患の治療法開発へ向けた研究についても更に進めてもらいたい。

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。

1. 研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針は適切であったか（採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等）

医療や疾患に関わる広範囲な分野からなる本領域の研究をバックグラウンドにした多数の提案の中から、領域の目標及び内容に沿った先駆的かつレベルの高い研究課題が、基礎医学、臨床医学双方から適切に採択されている。その結果、免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌など多岐にわたる分野バランスにも考慮した、日本のトップクラスの研究者からなる研究体制が構築され、異分野の研究者が交流する基盤となる、研究開発目標の達成に向けた大変優れた布陣となっている。さらに、基礎研究の発展に大きく貢献する、遺伝子解析技術、オミックス解析技術、1細胞解析技術、オルガノイド技術等の最先端技術を有する研究課題が採択されており、その技術を領域内で活用・共有することにより、本領域全体の研究力の向上につながっている点も評価できる。王道の研究課題であるためか、既に研究実績のある研究者が多く採択されているが、PRIME 課題の選考においては、もう少し若手の研究者の採択があつて良かったと思われる。

(2) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか（研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等）

コロナ禍の中でも領域内の全ての課題に対する現地訪問でのサイトビジットが実施されている。また、領域会議や、PRIME 研究開発代表者をはじめとする領域内の若手研究者が主体となる若手主体の会議が定期的で開催されている。PS・PO は、これらの会議における口頭発表や議論に加えて、定例のPSPO 会議や年度毎に提出される研究計画書や報告書の書面確認を行うことにより、各研究課題の進捗状況を適正に把握し、適切な助言・指導を行っている。そして、支援が必要と判断した研究課題に対しては、総括裁量経費等を用いた研究費を追加配賦することによって、研究資源の重点的投資、研究環境の整備・改善をおこなっている。また、領域会議や若手主体の会議では、研究の問題点等についての活発な議論や最新の情報・技術の共有が行われるとともに、各課題に対する課題評価委員からの助言・サポート等が提供され、研究開発の進展に大きく寄与している。加えて、領域内メーリングリストを活用した情報交換など研究者間の交流を促す取り組みも行われており、その結果、課題間連携による多数の共同研究が活発に進められているなど、本領域のマネジメント状況は極めて良好と判断できる。若手研究者支援の観点から、昇進等による異動の際の研究環境整備のための積極的な支援や、PS・PO による PRIME 課題に対する論文作成指導が行われていることも評価できる。

本領域で得られた成果の発信をおこなうアウトリーチ活動についても盛んで、これまでに 50 件を超える研究成果のプレス発表がおこなわれ、一般向けの市民講座も多数実施されている。研究分野の関連性が高い AMED-CREST 「恒常性」領域との研究交流と今後の発展を目指して、合同国際シンポジウムも開催している。また、領域内の若手研究者の多くが昇進や海外機関への留学を果たしているなど、人材育成についても積極的に図られている。

2. 研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

中間評価の時点で、極めて高いレベルの研究成果が Nature 誌や Cell 誌、それらの関連姉妹誌等のトップジャーナルに数多く掲載されるなど、既に 300 報を超える国際論文が発表されている。非常に多くの国際会議での招待講演がおこなわれていることから、本領域の研究は国際的に高い水準にあると判断できる。また、1細胞解析やオルガノイド、イメージング等における新しい解析手法や技術開発においても優れた成果が生み出されており、領域内の課題間連携において重要なリサーチツールとなることが期待される。一方で、未だ論文発表が行われていないテーマもいくつかあることから、これらの研究の推進に向けた支援と指導が今後の課題の一つとなると思われる。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか

本プロジェクトの趣旨である、組織適応・修復機構という、複雑かつ未解明の生体維持システムに多方面から切り込む形で研究開発が推進される中で、4次元イメージング、1細胞解析、オルガノイド技術などの最先端の技術開発や活用が進められており、今後も更なる成果の創出が期待される。中間評価の時点で多くの特許が国内外で出願され、さらに企業との共同研究も多数実施されている点は大変評価される。今後の取り組みによって、アンメットニーズへの対応を含めた、産業や社会への展開・実装が実現することが望まれる。基礎的研究が多く含まれることから、医療に貢献し得る実践的なアプローチ（治療薬の候補など）の早期獲得など、直ぐに医療の革新に寄与する成果を得ることは難しいかもしれないが、今後に大いに期待したい。また、出来るだけ想定外の成果を創出することや、LEAP への採択などを目指すことも重要である。既に卓越した成果を上げている課題もある一方で、課題間での格差がみられることから、その要因を分析し是正に努めるとともに、課題間の連携についてもさらに進めてもらいたい。