

革新的先端研究開発支援事業  
「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」  
研究開発領域  
平成29年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）研究開発課題  
中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業  
「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」  
研究開発領域  
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

# － 目 次 －

## I. 概要

1. 研究開発領域の概要
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

1. 平成29年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：進藤 英雄 (国立国際医療研究センター)
  - (2) 代表者：古屋敷 智之 (神戸大学)
  - (3) 代表者：山田 健一 (九州大学)

# I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

脂質は生体膜の構築とエネルギー貯蔵という生命の基本的機能を担うとともに、そこから派生した様々な生体物質が代謝、免疫・炎症、生殖、循環器系、神経系などの制御に係る特異的機能を担い、これらの生体機能に関連した様々な疾患の機序に関与しています。本研究開発領域は、脂質の新規の生理活性機能解析とそれに資する新たな技術開発を行い、脂質の生理機能が関与する様々な病態の機序を解明し、最終的には疾患の克服に資する新たな実用化シーズ、すなわち前臨床段階の化合物や、近い将来医薬品応用が期待される標的物質や反応、新たな医療価値を有する診断法などの創出を目指します。

脂質研究は、新しい生理活性や機能の発見、新規の解析技術の開発などとともに進歩してきました。本領域においても、研究開発目標を達成し、世界に先駆けて成果を発信していくためには、さらに革新的な研究開発が望まれます。そのためには、これまでの脂質研究の中心を担ってきた脂質生物学・生化学研究者をはじめ、臨床医学、薬学、合成化学、生物物理学、生体工学、情報工学等の様々な分野の研究者がアイデアを結集して研究開発に取り組むことが重要です。伝統的な研究分野の枠組みを超えた研究体制によって広い視野で研究することは脂質領域の研究の発展と国際的な競争力の強化の上で重要であると考えます。

本領域では、実用化シーズという出口を常に意識して研究開発を進めていただきます。しかしこれは、全ての研究者に期間内での研究成果の直接的実用化を求めるものではありません。遠くない将来には革新的な技術・診断・医薬品を生み出す基盤となる可能性のある研究開発も、脂質領域の研究の発展と国際的な競争力の強化の上で重要であると考えます。脂質の生理活性や機能の研究領域が拡大の一途を辿っているなかで、本領域は世界をリードする研究プログラムとして革新的な研究開発に取り組めます。

なお、医療への還元を想定しているため、研究対象は哺乳動物由来の脂質を中心に考えていますが、栄養学的関心が高く諸疾患との関連性が指摘されている分子、例えば  $\omega$ -3 系脂質やセラミドなどは含めるものとします。

## 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

石井 健	東京大学 医科学研究所 教授
上杉 志成	京都大学 化学研究所 教授
岡田 康志	理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー
小川 佳宏	九州大学 大学院医学研究院 教授
千葉 健治	田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 フェロー
西島 正弘	昭和薬科大学 名誉教授
半田 哲郎	京都薬科大学 監事
深見 希代子	東京薬科大学 生命科学部 教授
福島 大吉	小野医学研究財団 理事
最上 知子	国立医薬品食品衛生研究所 前部長

(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 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

#### ② 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・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ているか
- ・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に対応するものであるか
- ・成果は研究開発目標の達成に貢献し、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ているか

### 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るか
- ・ユニットタイプについては、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るか
- ・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ているか
- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか  
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

### ④今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

### 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るか
- ・ユニットタイプについては、若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・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）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か

### 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

平成29年度採択研究開発課題

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：生体膜機能性リン脂質の操作と新規可視化技術による革新的脂質研究

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

進藤 英雄 (国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト  
副プロジェクト長)

研究開発分担者

渡邊 すみ子 (東京大学 医科学研究所 特任教授)

吉田 松生 (自然科学研究機構 基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、重水素ラベル脂肪酸を培養液に添加しラマン顕微鏡を用いることで、細胞内の脂質空間像の可視化に資する解析ソフトウェアを開発し、同時に5種の脂肪酸が細胞内の脂肪滴に集積していることを可視化することに成功した。10種類のリゾリン脂質アシル転移酵素の遺伝子欠損マウスを樹立し、その解析を中心に結果が得られつつある。また、新規鎮痛薬開発のために血小板活性化因子 (PAF) Pain Loop の遮断を目的として、生合成酵素である LPCAT2 や受容体である PAFR の阻害剤探索を行い、有力な候補化合物を得るとともに、モデル個体レベルでの疼痛軽減を確認した。さらに、高熱菌 LPCAT2 ホモログの結晶構造を利用し、ヒト LPCAT2 の基質との結合ポケットの予測を行い、in Silico による阻害剤探索を進めた。一方で、網膜変性モデルや種間の精巣環境の違いにおけるリン脂質組成の変動を見出した。

遺伝子操作マウスを用いた一部の研究について興味深い研究成果が得られつつある。また、PAF 生合成が神経障害性疼痛を誘発することを明らかにしたことは大変興味深い。疼痛研究の他、視神経、精子形成においても生体膜形成の微小な変化が重要であることを確認できている。研究代表者と他の二人の分担研究者がよく連携した組織となっており、企業との連携や他の多くの研究者との共同研究も活発に行われ、これまでの成果について着実な論文発表がなされている。今後の解析により、脂質の役割についての新しいコンセプトの発見に期待したい。そのためには、解析結果を踏まえて研究テーマの優先順位を付けた方が良く考えられる。疼痛治療薬の課題は患者層の選択であり、今後、疼痛研究におけるヒト検体の解析に当たっては、どのような疼痛を対象とするか、臨床研究者との緊密な共同研究が必要である。

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。



## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：ストレス関連疾患を担う機能性脂質の探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出

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

古屋敷 智之（神戸大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

南 雅文（北海道大学 大学院薬学研究院 教授）

片山 義雄（神戸大学 医学部附属病院 講師）

篠原 正和（神戸大学 大学院医学研究科 准教授）

渡辺 恭良（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー）

3. 中間評価結果

本研究開発において、マウスうつ病モデルによる慢性社会ストレスで、ミクログリアが自然免疫受容体 TLR2/4 を介して活性化され、炎症性サイトカインや機能性脂質 PGE2 を産生して、抑うつ行動を誘導することを明らかにするとともに、ミクログリア活性化とうつ様行動を抑える発酵食品含有物質を同定した。また、慢性社会ストレスにおいて、好中球動員が長期的に維持され、これが遺伝的なストレス抵抗性と相関すること、好中球動員の阻害薬が慢性ストレスによる不安行動を改善することを見出した。そして、好中球の 5-LOX 由来脂質が拘束ストレスマウスや抑うつの高い健常者の末梢血で減少することを示した。さらに、うつ病モデル動物を用いてレゾルビン D 類・E 類が抗うつ作用を示すことを見出し、非侵襲的な治療薬の脳内投与経路として有望な経鼻投与によっても本物質が抗うつ作用を示すことを明らかにした。

慢性社会ストレスによる脳内炎症に関わる機能性脂質の産生・作用機序を解明し、慢性社会ストレスや気分障害への抵抗性に関わる新規機能性脂質やその働きを同定したことは評価できる。慢性社会ストレス病態の分子マーカーとしての機能性脂質の計測・可視化手法の開発など、各グループが着実に成果を挙げてきており、疾患標的を意識したレスキュー実験にも成功している。研究代表者と分担研究者が密接に連携し実質的な共同研究を数多く実施している点が特徴的で、すぐれた研究開発体制を組織できていると評価される。また、企業や臨床医とのネットワーク形成にも積極的であり、社会実装の面でも今後の発展を期待できる。そのためにはさらなる知的財産権取得を期待したい。機能性脂質を複数同定しているが、それらの分子レベルでの作用機序や制御機構の解明は今後の課題である。創薬への展開とともに、それらの基礎的な分子レベルの基礎研究の進展にも期待したい。

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。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：酸化脂質をターゲットとした疾患メカニズム解明および創薬基盤研究

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

山田 健一 (九州大学 大学院薬学研究院 教授)

研究開発分担者

内田 浩二 (東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授)

今井 浩孝 (北里大学 薬学部 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、脂質ラジカル分子の構造解析を進め、百種類以上の新規脂質の同定に成功するとともに、過酸化脂質やアルデヒド体などを含めた酸化脂質のノンターゲット分析を行い、さらに三百種類以上の PC 由来新規酸化脂質の検出にも成功し、マウス組織での質量イメージングも可能とした。また、網膜障害モデルにおいて、進行抑制作用を示す化合物 X を見出した。一方、タバコ煙の暴露が、肺上皮細胞の GPx4 発現を低下させ、フェリチン特異的分解オートファジーに関与する NCOA4 を誘導し、結果として、二価鉄の遊離を介したフェロトキシシスが生じ COPD (慢性閉塞肺疾患) を発症することを明らかにした。さらに、ヒト骨幹端異形成症において 3 種の GPx4 のアミノ酸変異が疾患の原因となる症例を見出し、これら 3 種のアミノ酸変異により GPx4 活性が著しく低下し、リポキシトキシシ抑制効果が消失することを明らかにした。

多彩な脂質ラジカルの全貌を捉えた上でタンパク質との反応及び酸化毒性の下流シグナルを精査することで、脂質ラジカルに基づく生理反応プロセスを理解する独創性の高い試みである。脂質ラジカル及び酸化脂質の構造解析技術と新規物質の検出・解析がよく進捗している。これら新規脂質のデータベース化は今後の展開の基盤となる部分であり、計画通りに着実に成果を上げている点は高く評価出来る。また、脂質ラジカルが関与する疾患解析でも COPD、網膜疾患等で成果が出ており、関連する酸化還元酵素または異常の促進・抑制因子の同定と治療薬シーズの提案もなされている。研究開発代表者と研究開発分担者の役割が相補的であり、有機的な共同研究が進められている。チーム内研究以外に国内外において広範囲かつ充実した共同研究が実施されており、内容的に医学薬学の基礎応用全般に有効に働いている。今後は、企業や臨床医とのネットワークの強化を期待したい。

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。