

令和元年度  
革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ  
「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  
課題中間評価結果

令和2年3月

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  
課題中間評価委員会

# 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28年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：上口 裕之 (理化学研究所)
  - (2) 代表者：小林 拓也 (関西医科大学)
  - (3) 代表者：佐藤 隆一郎 (東京大学)
  - (4) 代表者：西 毅 (大阪大学)
  - (5) 代表者：山崎 晶 (大阪大学)

# 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みます。

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

研究予定期間が5年以上を有する研究について、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

#### 研究開発総括

横山 信治 中部大学生物機能開発研究所 客員教授

#### 研究開発副総括

五十嵐 靖之 北海道大学先端生命科学研究院 招聘・客員教授

#### 評価委員

上杉 志成 京都大学化学研究所 教授

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 公益財団法人小野医学研究財団 理事長

最上 知子 国立医薬品食品衛生研究所生化学部 前部長

### (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
- ・研究費は効率的・効果的に使用されているか  
(研究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
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか
- ・計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

#### 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

#### 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28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：グルコース関連脂質の作動機序を基軸とした疾患メカニズムの解明

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

上口 裕之(理化学研究所脳神経科学研究センター・副センター長)

研究開発分担者

岩渕 和久(順天堂大学大学院医療看護学研究科・教授)

津田 誠(九州大学大学院薬学研究院・教授)

松尾 一郎(群馬大学大学院理工学府分子科学部門・教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、小胞体での糖タンパク質フォールディングセンサータンパク質 UGGT がグルコース脂質 PtdGlc の生合成にも関与することを示した。また、アポトーシスした好中球系細胞がホスホリパーゼ A2 依存的に LysoPtdGlc を放出し、これが GPR55 を介してヒト単球・マクロファージを遊走させるケモカインとして働くこと、そして急性前骨髄性白血病細胞株のアポトーシスを誘導することを見出した。さらに LysoPtdGlc の不安定性に関わる構造をスクアリン酸ジアミドとチオエーテルで置換した安定的な誘導体の開発に成功した。

グルコース脂質を中心とするこれらの成果は独創的であり高く評価できる。疾患との関係を示唆する複数の成果も得られつつあり、今後、診断や治療に発展する可能性も期待できる。研究体制はチームワーク良く連携されている。残された期間に、新規脂質である PtdGlc の合成活性を有する酵素 UGGT2 の役割をさらに様々な手法を駆使することによって確定すること、及び LysoPtdGlc の産生機構を最終的に明確にすることが重要である。今回の成果を基盤として、これを一層強化し、組織や個体レベルの開発研究を展開することが期待される。

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。

## (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：プロスタグランジン受容体の立体構造を基盤とした創薬開発を目指す革新的技術の創出

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

小林 拓也（関西医科大学医学部医化学講座・教授）

研究開発分担者

朽尾 豪人（京都大学大学院理学研究科・教授）

広川 貴次（産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター・研究チーム長）

細谷 孝充（東京医科歯科大学生体材料工学研究所生命有機化学分野・教授）

岩田 想（京都大学大学院医学研究科・教授）

3. 中間評価結果

本研究において、受容体の構造をアンタゴニスト結合型（不活性型構造）に固定化するアミノ酸残基を同定する方法を構築することで、脂質受容体の結晶の分解能を著しく上昇させ、世界で初めてアンタゴニストが結合した PG 受容体（EP4 サブタイプ）の X 線結晶構造解析に成功した。また、EP4 受容体のアンタゴニストの結合には、膜との相互作用を経由する結合経路が存在することを分子シミュレーションで明らかにした。一方でナチュラルアゴニストである PGE2 の結合した PG 受容体（EP3 サブタイプ）の X 線結晶構造解析にも成功した。

界面にリン脂質を包含するという受容体ダイマー形成の発見は、GPCR の制御における新たな方向を示す優れた成果である。X 線解析に加えて、非常に難しいとされる膜タンパク質の NMR 解析を取り入れ、さらにクライオ電顕による分子観察、インシリコ解析、化学合成を合わせて総合的な取り組みがなされており、領域内外の他のグループとの連携協力も活発になされている。有力な国際誌への論文の発表も順調に行われている。構造創薬の新しい方法論の確立をめざしながら、その典型例として、新しい GPCR 創薬研究のプロトタイプになることが期待される。

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。

## (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：酸化ステロールによる代謝制御基盤の構築と疾患発症の分子機構解明

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

佐藤 隆一郎（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・教授）

研究開発分担者

山内 祥生（東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・准教授）

堂前 純子（中部大学応用生物学部食品栄養科学科管理栄養科学専攻・教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、脂質代謝を包括的に制御する **SREBP** の活性化機構について、**SREBP-SCAP** 複合体が **Hsp90** と高次複合体を形成し、小胞体からゴルジ装置への移動過程で維持されることで **SREBP**、**SCAP** タンパク質がいずれも安定化することを見出した。また、開発した骨格筋特異的 **TGR5** 発現 **Tg**、**KO** マウスを用いて、胆汁酸受容体 **TGR5** が骨格筋量を調節する因子として作用することを示すと共に、**TGR5** 遺伝子発現が運動による小胞体ストレスによって制御されることを示した。

酸化ステロールの役割について、ステロール代謝制御のサロゲートシグナル機能と独自の生理的機能の両側面から解明しようとする独自性の高い研究である。胆汁酸とその受容体 **TGR5** の研究は、その筋肉増強作用という点で非常に興味深く、研究も進展しているが、それを創薬または機能性食品として応用していく戦略をより明確にしていくことが望まれる。また、課題における代表者と分担者の連携や役割分担を整理し、統合的な解析を進めることにより、コレステロールまたはその酸化物の細胞内外での輸送機構の解明へ向けて具体的成果をあげることが期待される。

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。

## (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：S1P 輸送体による細胞遊走制御機構の解明と輸送体を標的とした新しい創薬基盤技術の創出

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

西 毅(大阪大学産業科学研究所・准教授)

研究開発分担者

中島 良介(大阪大学産業科学研究所・特任准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、ES 細胞から分化誘導した赤血球様細胞を用いて、赤血球の S1P 輸送体として MFSD2B の同定に成功した。また、S1P 輸送体で輸送されうる S1P 誘導体の細胞内における動態を [3H]標識した前駆体を用いて明らかにするとともに、この S1P 誘導体を turn-on/off 型の蛍光基と反応させることで、S1P 輸送活性の簡便な蛍光測定系を構築した。これにより S1P 輸送体を標的とした阻害剤のハイスループットスクリーニングが可能となった。

S1P シグナル系は多くの重要な生理活性が提唱されているのに比して、その制御に関わる具体的分子機構は十分に解明されていない。本研究課題はこの問題に正面から取り組み、その困難性によく立ち向かっていると考えられる。赤血球の S1P 輸送体分子として MFSD2B を同定したことの意義は大きい。まだ多くの課題が解明に至っておらず、途中の段階と考えられるが、S1P 誘導体を用いたスクリーニング系を確立していることから、今後の展開に期待が持たれる。一方で、S1P の輸送体/受容体に関わる生理的に重要な現象の分子機構の解析に焦点を絞り、研究成果の論文化を進めることや、領域内外の専門家や産業界との共同研究を活発化することが期待される。

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。

## (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：病原体糖脂質を介する新たな宿主免疫賦活機構の解明と感染症治療への応用

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

山崎 晶 (大阪大学微生物病研究所分子免疫制御分野・教授)

研究開発分担者

沖野 望 (九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門・准教授)

馬場 健史 (九州大学生体防御医学研究所・教授)

石田 秀治 (岐阜大学応用生物科学部応用生命科学課程・教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、結核菌を認識する新たな C 型レクチン受容体として DCAR を同定し、この受容体が結核菌特有の糖含有リン脂質 PIM (phosphatidyl-inositol mannoside) を認識し、免疫応答を活性化することを見出した。また、劇症型 A 型レンサ球菌が免疫受容体の働きを阻害する脂質を産生し、免疫系を逃れることによって劇症化し、致死性感染症を引き起こすことを明らかにした。さらにライブラリースクリーニングで得られたヒット化合物を合成展開することで、白癬症原因菌、クリプトコッカス症原因菌、アスペルス症原因菌といった真菌の糖脂質分解酵素 EGCrP に対する特異的阻害剤を得ることに成功した。

免疫チェックポイントに類似したバランス制御という観点で感染防御を捉えた新規性の高い創薬戦略である。責任分子とリガンドの同定、分子認識の解明のみならず、バランス制御を可能とする化合物候補の評価まで実行しており、重厚な研究である。責任分子がホスト由来であるために薬剤耐性の出現可能性は少ないことが期待される。また、代表者の中心テーマを核に、共同研究体制がとられ、出口志向も明確であり、企業との連携も軌道に乗っている。また、研究成果は有力な国際誌に論文化されている。残りの期間で構造分析、化学合成とのチーム内の連携をさらに強め、応用開発への道筋を立てていくことが期待される。

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。