

平成30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

平成31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27年度採択研究開発課題

(1) 代表者：上田 昌宏 (大阪大学)

(2) 代表者：木原 章雄 (北海道大学)

(3) 代表者：島野 仁 (筑波大学)

(4) 代表者：瀬藤 光利 (浜松医科大学)

(5) 代表者：花田 賢太郎 (国立感染症研究所)

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 ω -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
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 鈴鹿医療科学大学薬学部 客員教授

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27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：1分子・質量イメージング顕微鏡の開発と細胞膜機能解析

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

上田 昌宏 (大阪大学大学院生命機能研究科 教授)

研究開発分担者

豊田 岐聡 (大阪大学大学院理学研究科附属基礎理学プロジェクト研究センター 教授)

高木 拓明 (奈良県立医科大学医学部物理学教室 講師)

3. 中間評価結果

本研究開発において、脂質分子 PIP3 とその脱リン酸化酵素の PTEN が互いに抑制的に働くことで細胞極性が形成されることを明らかにし、この代謝系の構成要素の時空間動態に基づく数理モデル構築に成功した。また、細胞の走化性において濃度センシングに関与する因子として G タンパク質結合因子 Gip1 を見出し、Gip1 が三量体 G タンパク質の脂質修飾部位を認識し、脂質-タンパク質間相互作用により三量体 G タンパク質の細胞内局在を制御することを明らかにした。さらに、EGF 受容体の 1 分子イメージング自動解析を実現し、細胞膜上において本タンパク質が活性化に伴い多量体を形成することやサブ μm の空間領域に移動制御が存在することを明らかにした。

顕著な研究成果はそれぞれ国際的トップ学術誌で公開され、プレスリリースされている。研究開発代表者を中心として研究分担者との連携も十分であり、研究の体制は適切に運営され、物理学グループと生物学グループとの融合の成功例である。また、脂質領域の研究者や産業界との連携も良好である。蛍光 1 分子イメージングの高度化により、さらに高精度の生体分子分布の計算とそのメカニズムの解明が展開されると期待される。MULTUM と PALM を統合した 1 分子質量イメージング顕微鏡の完成まで、独自の特色を生かしてのさらなる進展が期待される。また、中心研究課題のひとつである質量分析による細胞膜などにおける脂質分子種の二次元分布解析の技術の開発の具体的進捗が望まれる。

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：脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明

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

木原 章雄（北海道大学大学院薬学研究院 教授）

研究開発分担者

秋山 真志（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科 教授）

平林 哲也（東京都医学総合研究所 主席研究員）

酒井 祥太（国立感染症研究所細胞化学部 主任研究官）

湯山 耕平（北海道大学大学院先端生命科学研究院 特任准教授）

3. 中間評価結果

本研究において、皮膚バリア形成に最も重要な脂質であるアシルセラミドの生合成の最後のステップを触媒する酵素として **PNPLA1** を同定し、生化学的な解析からトリグリセリド中のリノール酸を ω 水酸化セラミドに転移するトランスアシラーゼであることを明らかにした。また、**Elovl1 KO** マウスのマイバム脂質中のコレステロールエステル，ワックスエステルの鎖長が低下（平均して約3炭素）しており，マイバム脂質の極長鎖鎖長がドライアイ防止に重要であることを明らかにした。さらに、**Nipal4 KO** マウスの解析からアシルセラミドの産生低下が魚鱗癬発症の原因であることを見出した。

皮膚などの体表面バリアを形成する脂質の構造・代謝・生理にわたる詳細な研究であり、当初の研究計画に沿った優れた研究が行われている。一方で、当初予想していなかった新規なセラミド代謝系の酵素や魚鱗癬の新規原因遺伝子などに関する新知見が得られており、科学技術的なレベルが高く、国際的な競争力を保有している。基礎研究者と臨床研究者が上手く連携した研究体制が構築されている。また、学会開催や学会発表のみならず、市民公開講座や高校訪問などにも積極的に取り組んでおり、アウトリーチ活動も充実している。健康医療分野への貢献や将来的な産業化を見据えて知的財産権の確保等が今後望まれる。

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：脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築

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

島野 仁 (筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授)

研究開発分担者

倉林 正彦 (群馬大学大学院医学系研究科 教授)

高橋 智聡 (金沢大学がん進展制御研究所 教授)

常盤 広明 (立教大学理学部化学科 教授)

林 昭夫 (小野薬品工業株式会社創薬基盤研究部 研究員)

3. 中間評価結果

本研究開発において、Elovl6 の欠損が、パルミチン酸による脂肪毒性の軽減およびオレイン酸によるインスリン分泌抑制の軽減より、2 型糖尿病モデル db/db マウスの糖尿病の発症を抑制することを見出した。また、Elovl6 欠損マウスでは、大動脈のワイヤー傷害後に形成される新生内膜厚が著明に抑制され、これに AMPK の活性化が血管平滑筋細胞の増殖と分化に関与することを見出した。さらに RB がん抑制遺伝子の欠失が、ELOVL6 や SCD1 を含む様々な脂質代謝関連酵素の遺伝子発現制御を介して、脂肪酸の鎖長と飽和度に大きな変化を与えることを明らかにした。

全チームの進捗は予定通りである。脂肪酸鎖長の変化が代謝全般に大きな変化をもたらすことが多岐にわたる検討で明らかになった。また、複数の疾患領域で多面的な成果が着実に得られており、医療分野への貢献が期待できる。臨床との結びつき、強力なリポドミクスチームをもち研究体制はしっかりしている。これらの観察結果が脂肪酸鎖長延長の阻害とどのような機序で繋がっているのか、その分子機構を解明する戦略が今後期待される。また、知的財産の確保も今後の課題と考えられる。

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。

(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：光による脂質の同定制御観察技術すなわちオプトリポドミクスの創生

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

瀬藤 光利 (浜松医科大学医学部細胞分子解剖学講座 教授)

研究開発分担者

小澤 岳昌 (東京大学大学院理学系研究科 教授)

宮脇 敦史 (理化学研究所脳科学総合研究センター シニア・チームリーダー)

岡崎 茂俊 (浜松医科大学光先端医学教育研究センター 特任教授)

近藤 豪 (北海道大学大学院医学研究院 テニユアトラック助教)

3. 中間評価結果

本研究開発において、脂質の制御によって細胞に生えている一次繊毛の先端が千切れて細胞の外に放出される現象を顕微鏡観察によって見出し、質量分析によって細胞外に放出された先端部に含まれるタンパク質を検出する方法を確立した。また、トリプルネガティブ乳癌患者 (TNBC) の癌組織を再発群・非再発群に分けて MALDI-IMS 解析したところ、PC(32:1)が非再発群と比して再発群の上皮に有意に多く分布することを発見した。さらに、人工基質 AkaLumine と新規に開発した人工酵素 Akaluc からなる新規人工生物発光システム AkaBLI を開発し、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を従来の 100~1,000 倍に向上させた。

光による脂質制御法と高精度質量分析法を合わせたオプトリポドミクスを構築・展開し、細胞や組織レベルで多様な疾患にも応用、この方法の有効性を提示した。分析精度が増したことで、これまで分離不可能であった異性体なども分析や細胞内微量脂質成分検出が一部可能になったことが評価できる。研究開発代表者と研究分担者の連携も十分で、研究体制は適切に運営されている。国際的専門学術誌と国際会議での成果公表、国内の啓蒙的講演、プレスリリースなどが積極的に行われている。今後、光応用技術の開発と実用化を前面に出す成果の公表公開をさらに心がけ、基礎・臨床全ての分野において「今までわからなかったものが観える」状況を創製できることを期待する。

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：病原体による宿主脂質ハイジャック機序の解明と創薬への応用

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

花田 賢太郎（国立感染症研究所細胞化学部 部長）

研究開発分担者

有田 峰太郎（国立感染症研究所ウイルス第二部第二室 主任研究官）

竹田 誠（国立感染症研究所ウイルス第三部 部長）

児嶋 長次郎（大阪大学蛋白質研究所 客員教授）

有田 正規（国立遺伝学研究所生命情報研究センター 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、セラミド輸送タンパク質 CERT に対し、内在性分子であるセラミドとの構造類似性のない新規な阻害剤の開発に成功した。また、CERT の PH ドメイン直下のリン酸化により CERT 機能が負に制御される分子機構を NMR や生化学的解析を駆使して原子レベルで解明した。さらに、宿主細胞膜のスフィンゴミエリンとコレステロールにより形成される脂質ラフトが風疹ウイルスの受容体または接着因子として機能すること、また両脂質分子種が C 型肝炎ウイルスの複製膜複合体の形態や機能維持に必要であることを明らかにした。

CERT に対する新しい阻害剤のスクリーニングの成功は、将来の新規ウイルス感染薬の開発の基盤となりうる成果である。ウイルス感染の足場環境と標的分子の機能に関して計画はほぼ順調に動いており、CREST 期間内に具体的な成果が期待できる。研究開発代表者を中心に研究者間の役割分担が明確であり、相互の連携の効果が十分に発揮できている。ワークショップやシンポジウムの企画を通して、研究成果の情報発信や専門誌や学会での発表が積極的になされている。今後は、ウイルス感染症における LTP 阻害剤を臨床応用につなげるため、関連の臨床医や産業界との連携強化が期待される。

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。