

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
「メカノバイロロジー機構の解明による革新的医療
機器及び医療技術の創出」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
「メカノバイロロジー機構の解明による革新的医療機器及び医療技術の創出」
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) 評価会の実施時期
 - (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：小椋 利彦 (東北大学)
 - (2) 代表者：木戸秋 悟 (九州大学)
 - (3) 代表者：中島 友紀 (東京医科歯科大学)
 - (4) 代表者：日比野 浩 (新潟大学)
 - (5) 代表者：松本 健郎 (名古屋大学)
 - (6) 代表者：山本 希美子 (東京大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、物理的刺激の生体における感知・伝達・応答機構を解明し、医療応用につながる基盤技術を創出することを主要な目的としています。

生体を構成する細胞は骨格筋や臓器の動き、血流や重力、あるいは隣接する細胞に起因する様々な物理的刺激（細胞を取り巻く微小環境の機械的刺激を含む）に晒されていると同時にそれらを自らの成長、分化、増殖、死、形態形成、運動の調節などに利用していることが明らかになってきました。しかし、物理的刺激がどのように感知され、細胞内でシグナルに変換された後、最終的な生理的応答や病態的応答を導くかの具体的な仕組みは明らかではありません。メカノバイオロジーは、この問題の解明を通して細胞、組織・器官、個体の構造と機能の調節に果たす物理的刺激の役割を明らかにするため、物理学、工学、医学、生物学が融合して誕生した新しい研究開発領域です。

物理的刺激の感知、応答機構の解明は、個体の発生、成長や創傷治癒における秩序だった組織形成、その破綻としての疾病の発症、あるいは組織・臓器の再生医療に至るまで、現在十分に解明が進んでいない生物学的及び医学的課題の解決に大きな突破口を開く可能性があります。また、我が国が誇るバイオナノ界面技術や MEMS 技術などの先進技術を活用することにより、物理的刺激を定量的に負荷・制御できるデバイスや物理的刺激に対する生体反応を高精度に計測する基盤技術の開発が期待できます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が5年以上のである課題について、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

研究開発総括

曾我部 正博 名古屋大学大学院医学系研究科メカノバイオロジー・ラボ 特任教授

研究開発副総括

安藤 譲二 獨協医科大学医学部 生体医工学研究室 特任教授

評価委員

長田 義仁 国立研究開発法人 理化学研究所 客員主管研究員

小寺 秀俊 国立研究開発法人 理化学研究所 理事

佐藤 正明 東北大学 学際科学フロンティア研究所 顧問

重松 貴 オリジナルパステルモバイオマテリアル株式会社 品質保証部

武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター 理事

成瀬 恵治 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科システム生理学 教授

西本 尚弘 株式会社島津製作所 基盤技術研究所 副所長

水村 和枝 名古屋大学 名誉教授

(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
- ・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：細胞質から核に至る力覚機構の解明と新技術開発から医学展開を目指す基礎研究

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

小椋 利彦（東北大学加齢医学研究所 教授）

研究開発分担者

野村 慎一郎（東北大学大学院工学研究科 准教授）

3. 中間評価結果

本研究は、力刺激による核内シグナル伝達がどのように生命現象を誘導するか遺伝子発現変化に着目し、エネルギー代謝の核内イベントに関連する **Metformin** が運動効果をもたらす薬剤 (**Exercise Pill**)候補であること、及びその新しい標的因子を同定した。一部の技術開発計画に遅れは見られているが、**Metformin** と標的因子の共結晶単離、構造解析、アゴニストの同定等の創薬研究はメカノバイオロジーの視点に立った薬剤開発の可能性を秘めており評価される。

研究チームは研究分担者、領域外との研究者と十分な連携が取れているが、若手研究者のキャリアパス支援及びアウトリーチ活動についての取り組みを考慮してほしい。

プロジェクト後半に向けて、基礎研究的な観点から、機械的刺激とメタボリズムの経路に関する詳細な作用機序解明、さらにそこから筋肉系の疾患が誘導されるメカニズムへの展開を目指して欲しい。また、薬剤開発・医療応用の観点から、臨床に詳しい研究者や臨床医、産業界との連携を促進することで、基礎・医療応用両面から本研究目標課題に繋がる成果を期待する。

以上により、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：幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発

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

木戸秋 悟（九州大学先導物質化学研究所 教授）

研究開発分担者

澤田 留美（国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長）

3. 中間評価結果

本研究は、間葉系幹細胞(MSC)の未分化性保持を保証する培養環境・技術の構築を目的とし、周囲環境の硬さとその上での培養時間の蓄積が分化に関与することに着想を得て、硬領域から軟領域への細胞の逆行現象を誘導する特殊なパターンニングゲルを開発し、非一様弾性場での MSC の完全非定住運動の実現に成功した。また、この非定住培養により、生存・増殖・運動にかかわる遺伝子群の活性化、細胞運動メカニクスと分化制御をつなぐメカノトランスデューサー候補の発見といった新たな知見も得られている。MSC の未分化保持・品質保証培養はいまだに確立されていない技術であり、これらの成果は極めて重要な基盤技術の基礎研究として高く評価できる。

研究チームは研究開発分担者、領域内外の研究者と適切に連携が取れており、若手のキャリアパス支援についても貢献しているが、論文発表については、研究展開と共に増加していくことを期待する。今後は、これまでに得られている非定住培養条件を利用し、一連のメカノトランスダクション反応との関係に取り組みが望まれる。また、実用を視野に入れるためにも、臨床医との連携を行うことで、ヒト MSC への応用や現場の潜在的なニーズへ対応が可能となり、より臨床応用に向けて展開していくことが期待される。

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：骨恒常性を司る骨細胞のメカノ・カスケードの解明

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

中島 友紀（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授）

研究開発分担者

安達 泰治（京都大学ウイルス・再生医科学研究所 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、骨細胞に着目し、力学的変化への感受・応答シグナリング経路(骨メカノ・カスケード)の研究を進め、新たな力学的負荷モデルとして、矯正学的メカニカルストレスに伴う顎骨リモデリングを評価する実験系を構築した。さらに顎骨構成細胞の新規単離法と骨細胞特異的な遺伝子欠損マウスの作成・解析から、生体レベルで力学的な負荷に伴う破骨細胞の出現メカニズムを明らかにし、骨細胞が発現する RANKL が骨メカノ・レスポンス分子であることを実証した。また、*in vivo* および *in vitro* 実験データを元に、骨代謝シグナリングの多階層数理モデルを構築し、三次元骨構造の力学解析とリモデリングを組み合わせた計算機シミュレータの開発も進んでいることから、今後は、グループ間で一層の連携を図り、相乗効果を生み出すことが期待される。また、研究成果の学会発表、論文化も順調であるが、開発した技術の特許化について今後の研究成果とも合わせ適切に戦略を検討して欲しい。

プロジェクト後半では、実際にどのようなメカニカルストレスが骨細胞に影響を与え、種々の応答メカニズムが制御されているかを明らかにしていくことで、今までの成果と相まって、より詳細な分子基盤の解明に繋がる事を期待する。

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：内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開

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

日比野 浩（新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授）

研究開発分担者

崔 森悦（新潟大学大学院自然科学研究科 助教）

川野 聡恭（大阪大学大学院基礎工学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究は、力学的視点から蝸牛における音振動の尖鋭な受容・応答機構の解明を目指し、そこから抽出した作動原理を活用することで、将来の難聴の治療に貢献することを目標としている。実験数理グループが見出した感覚上皮帯の「位置ずれ」は音刺激が大きいほど振動が抑制される現象であり、今まで報告されていた小さい音刺激を増幅する特徴と共に、聴覚を支える新たな作動原理となりうる知見が得られた。また、技術開発グループが開発した3次元断層イメージング振動計測系 (MS en-face OCT) は XY 平面を一括して撮像・振動計測できるものであり、画像及び振動分解能が非常に高く、内耳研究以外にも基礎医学分野への発展が期待される。研究成果の論文化や市民向けのアウトリーチ活動、さらには領域内外との関係者ネットワーク構築を進めており、若手のキャリアパスについても充分活動している。今後は研究成果について、適切に戦略を検討し特許取得を進めていただきたい。

計測手法の開発と動物実験等による計測は連携がみられ、適切に運営されているが、プロジェクト後半では各研究グループがより一層の研究協力を促進し、人工感覚上皮帯の創製やその実用化などの生体応用を志向した研究成果を期待する。

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：血管疾患発生機構の解明に向けた組織・細胞・核のメカノトランスダクションの統合解析技術の開発

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

松本 健郎（名古屋大学大学院工学研究科 教授）

研究開発分担者

杉田 修啓（名古屋工業大学大学院工学研究科 准教授）

長山 和亮（茨城大学大学院理工学研究科 教授）

横田 秀夫（理化学研究所画像情報処理研究チーム チームリーダー）

田村 篤敬（鳥取大学大学院工学研究科 准教授）

3. 中間評価結果

血管疾患などで発生する、高血圧に伴う血管壁肥厚は、組織変形が細胞核へ影響し、mRNA 転写が亢進している可能性がある。本研究では、血管の変形が細胞、核、クロマチンにどのような変形を生じさせ、応答変化が起こるのか、実際の測定と計算機解析とを組み合わせ、明らかにする事を目指している。多光子顕微鏡を用いた加圧に伴う血管壁内変形を観察する手法を開発し、組織内の細胞は想定よりも複雑な力学環境にあることを見出した。また、細胞内アクチンフィラメントのダイナミクス計測ならびに張力計測用 FRET センサの開発にも成功し、細胞変形が核へ刺激を伝える機序解明に繋がる基盤が完成しつつある。さらに、3D 内部構造顕微鏡の開発や血管機能検査装置などの応用分野への展開も評価される。

学会発表や研究成果の論文文化は着実に行われているので、今後は若手研究者のキャリアパスの構築及び開発した機器の特許取得も視野に入れた活動を進めて欲しい。プロジェクト後半では開発した技術を用い、圧力負荷が血管全体というマクロな視点のみならず、ミクロな形態変化へどう関与していくのかを定量的な観点での解析を進め、それらの結果から組織、細胞、核のメカノトランスダクションの解明に繋がる事を期待する。

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：血管のメカノバイオロジー：血流センシングと脳動脈瘤形成の分子機構

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

山本 希美子（東京大学大学院医学系研究科 准教授）

研究開発分担者

濱田 勉（北陸先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科 准教授）

青木 友浩（国立循環器病研究センター研究所分子薬理部創薬基盤研究室 室長）

福田 俊一（京都医療センター臨床研究センター 主任研究員）

小関 宏和（東京女子医科大学東医療センター 助教）

3. 中間評価結果

本研究では、血管内皮細胞が血流に起因する流れずり応力や血圧によって生じる力学的刺激を感知し、細胞応答を起こすメカノトランスダクション機構の解明を目指しており、内皮細胞形質膜が流れずり応力と伸展張力を異なる力学的刺激として感知することを見出した。さらに、形質膜の物理的な性質の変化が細胞膜分子を活性化すると共に、ミトコンドリアの ATP 産生を誘発し、それに引き続いて細胞内カルシウムシグナリングを惹起することを明らかにした。また、内皮細胞の力学応答が脳動脈瘤の病因・病態に果たす役割も解析しており、脳動脈瘤の発生初期において、乱流の力学的な刺激に加えて、伸展張力が瘤発生に重要な役割を果たしていることや、脳動脈瘤の形成や進行に重要な役割を持つ標的因子候補を同定していることから順調に研究進展していると考えられる。

研究チームは研究開発分担者を始め、国内外の多くの研究者や臨床医、産業界とのネットワーク形成がなされているが、若手研究者のキャリアパス支援については今後の取り組みに期待する。プロジェクト後半では、血流に起因する力学的刺激に対する内皮細胞のシグナル機構のより詳細な解析と、それらと脳動脈瘤の形成・進展を結びつける本研究の主題に対して取り組んでいただきたい。

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。