

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  
「メカノバイオ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

令和2年3月

革新的先端研究開発支援事業  
「メカノバイオ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28年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：浅原 弘嗣（東京医科歯科大学）
  - (2) 代表者：金川 基（神戸大学）
  - (3) 代表者：芳賀 永（北海道大学）
  - (4) 代表者：東谷 篤志（東北大学）

# 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

小寺 秀俊 国立研究開発法人理化学研究所

佐藤 正明 東北大学 名誉教授

重松 貴 オリン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神経研究所 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経営戦略室ヘルスケア事業戦略ユニット  
ユニット長

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：腱・靭帯をモデルとした細胞内・外メカノ・シグナルの解明とその応用によるバイオ靭帯の創出

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

浅原 弘嗣（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

斎藤 充（東京慈恵会医科大学整形外科学講座 准教授）

乾 雅史（明治大学農学部生命科学科 専任講師）

3. 中間評価結果

腱／靭帯は、筋と骨を正確かつ強靭に結ぶことで機能を発揮する組織であり、その障害・疾病は患者に生活の質の低下を強いる。その治療のための基礎的な知見・技術開発が急務とされているが、他の組織臓器に比較し研究が進んでいない。本研究では、研究代表者が同定した腱・靭帯の形成や維持に必須な転写因子 **Mohawk (Mkx)** に着目し、腱・靭帯がどのようにメカニカルな刺激を感知し、生理学的な反応を起こしているかの分子メカニズム解明及びそのシステムを応用した腱・靭帯様組織作製を目指した。

細胞レベルから生体レベルまでの広範な研究を展開し、中でも力学的刺激が **Mkx** の活性化を起こす際に、上流のシグナリングとして機能するメカノセンサーを明らかにした点は特筆すべき成果である。また、**Mkx** 過剰発現マウス胚由来間葉系幹細胞に3次元張力負荷を行って作製するバイオ靭帯の開発も順調に進んでいる点も評価できる。さらに、プレス発表や特許取得などの成果展開も積極的に進められている。

今後は、同定したメカノセンサーの活性化機構に関する生理学的、生物物理学的機構の解析を他のメカノセンサーの関与を含め、専門家との共同研究を進めて行って欲しい。また、人工バイオ靭帯については、臨床応用に向けてはまだ超えなければならない障壁は多いが、医療分野への貢献に繋げるためにも、専門家や産業界との連携も視野に入れた研究を期待する。

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： 機械受容応答を支える膜・糖鎖環境の解明と筋疾患治療への展開

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

金川 基 (神戸大学大学院医学研究科 講師)

研究開発分担者

片野坂 公明 (中部大学生命健康科学部 准教授)

萬谷 博 (東京都健康長寿医療センター 研究副部長)

古川 潤一 (北海道大学大学院医学研究院 特任准教授)

田口 徹 (新潟医療福祉大学リハビリテーション学部 教授)

永森 収志 (奈良県立医科大学学生体分子不均衡制御学共同研究講座 教授)

片野坂 友紀 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 講師)

3. 中間評価結果

細胞表面に存在する糖鎖の量や質の違いが、筋細胞の伸展刺激に対する Ca 応答や、臓器の圧負荷応答に大きく影響し、その破綻が様々な筋疾患病態に関与していることが示唆されている。本研究では、機械刺激応答における糖鎖の役割を解明することによって、筋恒常性を維持する仕組みを明らかにし、筋疾患の治療や健常人の筋力維持・改善に有効な医療技術の開発を目指した。

適切な課題を各分担研究者に設定し、活発な討議を行いつつ研究を進めており、ジストログリカン糖鎖とその生合成に関わる酵素フクチンが血行動態負荷に対する心臓の適応的肥大応答に必須であり、それが欠損すると心筋症を発症することを見出した。また、繰り返し運動をしても筋肉痛を示さない筋肉では細胞外糖鎖の X が増加していることから、それ治療の可能性が示されたことや、ジストログリカン糖鎖を増強する化合物を開発し、筋ジストロフィーに治療効果があることを見出したことなど、多くの成果を積み重ねている。現在の社会的要請を考慮すると高く評価できる。研究成果を国際誌への投稿や学会発表などのアウトリーチ活動を着実に極的に行っていること、また若手研究者育成にも積極的に努めている姿勢が窺える。

一方で、糖鎖・細胞膜・TRPV2 チャンネルからなるメカノセンサーの実態やその作動様式については未だ不明瞭な点が残っている。プロジェクト後半では、メカノバイオロジーの視点から機械刺激応答メカニズムについてどのような力がどの程度作用しているのかを定量的に解明するような研究の実施と議論を、各チームで連携し研究を進めていただきたい。

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。



## (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：がん－間質におけるメカノバイオロジー機構の解明

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

芳賀 永（北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授）

研究開発分担者

榎本 篤（名古屋大学大学院医学系研究科 准教授）

木岡 紀幸（京都大学大学院農学研究科 教授）

3. 中間評価結果

がん組織は悪性度が進行するとともに硬くなることが知られている。本研究では、がん細胞はどのように組織の硬さを感じし悪性化するのか、また、がん組織が硬化する原因について、がん関連線維芽細胞（CAF）と細胞外基質の面から解明することを目指した。

膾炙がん発症モデルマウスを用いた実験を進め、細胞外基質の硬化を抑える **Meflin** 蛋白を発現する CAF（がん抑制 CAF）が、基質の硬さがあるレベルを超えると **Meflin** の発現が低下した CAF（がん促進性 CAF）に変わること、より基質が硬くなることを見出したことは大きな成果である。また、CAF のモデル細胞である間葉系幹細胞株において、メカノセンサーとして働く候補分子として接着斑蛋白であるビンキュリンとそれに結合するピネキシンや **CAP** を、また、硬い基質によるがん細胞の悪性化の候補因子として転写因子 **ATF5** を同定したことも評価できる。さらに、**Meflin** 陽性 CAF の量を、がん患者の化学療法の効果判定に使う試みなど、医療応用の面から研究を進めようとする方向性も評価できる。

各研究班でそれぞれの強みを生かした研究進捗が見られているが、進捗に一部遅れが見られる。プロジェクト後半では本研究の主題である癌細胞・組織の研究と、そのメカノバイオロジー機構を結びつけられるように各チーム間でさらなる連携を行い、研究の加速を期待する。

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：筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー

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

東谷 篤志（東北大学大学院生命科学研究科 教授）

研究開発分担者

二川 健（徳島大学大学院医歯薬学研究部 教授）

石原 直忠（大阪大学大学院理学研究科 教授）

佐藤 貴彦（藤田医科大学医学部 講師）

小林 剛（名古屋大学大学院医学系研究科 講師）

3. 中間評価結果

廃用性筋萎縮はメカニカルストレスの欠落が原因であり、その筋細胞のミトコンドリアに異常（断片化など）が認められる。本研究では、メカニカルストレスのミトコンドリアを介したセンシングからシグナル伝達機構に至る過程を明らかにし、その破綻が筋萎縮に繋がることを証明することで、筋萎縮に対する新しい予防/治療法を開発することを目指した。

細胞ならびに線虫において、張力負荷によりミトコンドリアのCa<sup>2+</sup>濃度が上昇すること、逆に張力負荷を弱めるとミトコンドリアへのCa<sup>2+</sup>流入が減少することなどを示した。このように筋萎縮のメカニズムの一つとして、ミトコンドリアを介したメカノセンシングが重要な役割を果たすことを示すデータは非常に興味深く、メカノセンシング研究にミトコンドリアという新たな視点を持ち込んだことは高く評価できる。また、ミトコンドリアの分裂や融合に関わる因子の骨格筋細胞特異的欠損マウスの作成にも成功しており、メカニカルストレスが筋細胞のミトコンドリア動態に及ぼす影響が解析できる準備が整ったことも評価に値する。

細胞レベルから個体レベルまでマルチスケールな視点で研究チームが構成されており、多角的に研究を遂行している。一方で、ミトコンドリアへ作用する力のレベルの計測に張力センサーを利用した実験等も行われているが、まだ、メカニカルストレスが直接、ミトコンドリアに作用するのか、あるいはその上流にメカノセンサーを介したシグナリングがあるのかなど、未解決の問題が残っている。今後のさらなる成果と、論文発表が研究展開と共に増加していくことを期待する。

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。