

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
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
「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29年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：稲垣 直之（奈良先端科学技術大学院大学）
 - (2) 代表者：小川 令（日本医科大学）
 - (3) 代表者：小室 一成（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、生体における物理的刺激の感知・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や基質に起因する様々な物理的刺激に晒されていると同時にそれらを自らの増殖、分化、死、形態形成、運動の調節などに利用しています。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理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、成長や組織形成、その破綻としての疾病、あるいは組織・臓器の再生医療など、未解決の重要課題の解明に向けた新たな突破口を開くことが期待できます。また、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

長田 義仁	理化学研究所 客員主管研究員
小寺 秀俊	理化学研究所 理事
佐藤 正明	東北大学 工学研究科・工学部工学教育院 名誉教授
重松 貴	富士フイルム株式会社 研究員
武田 伸一	国立精神・神経医療研究センター 名誉所長・産学連携顧問
成瀬 恵治	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授
西本 尚弘	株式会社島津製作所 ユニット長
水村 和枝	名古屋大学 名誉教授

(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： 細胞-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明
およびその破綻による病態の解析

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

稲垣 直之 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授)

研究開発分担者

箱嶋 敏雄 (奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 特任教授)

金村 米博 (大阪医療センター 臨床研究センター 部長)

作村 諭一 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授)

細川 陽一郎 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授)

3. 中間評価結果

生体内で神経細胞が正しい方向に軸索を伸ばしたり、細胞が正しい場所に移動するためには、細胞外因子に反応した力の発生が必須で、移動の様式は、その調節因子の種類によって、細胞外の拡散性化学物質に誘引される走化性、細胞外基質上の化学物質に調節を受ける走触性、および細胞外基質の力学特性(硬さ)に反応して起こる走硬性が知られている。細胞がいかにしてこれらの因子を感知して移動に必要な力を統合的に生み出すのかはメカノバイオロジーの中心課題の一つであり、本研究ではこれらの機構を分子レベルで解明することを目指している。

神経軸索の形成や移動性細胞におけるクラッチ分子の機能について統合的な理解に向けた結果が得られているようであり、今後の発展につながる要素も多い。クラッチ分子の関与が上皮系の細胞にも見られるとのことで、特に細胞の接着や創傷治癒過程における細胞移動機構の新たな理解につながる可能性も期待できる。また、細胞と基質間の接着強度の測定に関して、レーザー照射によって生じた衝撃波を利用したシステムは興味深く、貴重なデータが得られている。さらに走触性や走硬性に関して、L1-CAM と Laminin の間の Catch bond 様現象の機構によることが推定されている。さらに小児の神経難病「L1 症候群」において当該機構に破綻が生じることを見出すことにより、研究成果を臨床病態に繋げている点は、評価できる。

研究開発体制は機動的で全体的に統合が取れており、適切に実施されていると考えられる。また、論文等も多く、若手研究者のキャリアパス支援も図られている。科学技術コミュニケーション活動も十分に実施されている。

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： 周期的圧刺激によって制御される血管新生のシグナル伝達機構の
解明 —非接触超音波を用いた創傷治療法の開発を目指して—

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

小川 令 (日本医科大学 大学院医学研究科 大学院教授)

研究開発分担者

高田 弘弥 (日本医科大学 医学部社会連携講座 准教授)

鈴木 秀典 (日本医科大学 大学院医学研究科 大学院教授)

藤崎 弘士 (日本医科大学 医学部 教授)

星 貴之 (ピクシーダストテクノロジーズ株式会社 取締役 CRO)

3. 中間評価結果

本研究は、非接触低出力超音波から生じる圧刺激による血管新生のシグナル伝達機構の解明を目的として、マウス皮膚創傷モデルを用いて周期的圧に対する上皮化、コラーゲン産生、血管新生を評価した。また、内皮細胞に対する周期的圧刺激や定圧刺激の阻害薬による実験からその応答機構を解析している。

臨床的には血管形成や創傷治癒などに効果があるとされる超音波照射に関して実証的に研究を推進し、その効果の応用面として、発毛促進や癌細胞の増殖抑制など、既存の治療方法とは異なる適応での治療効果も出始めている。

超音波発生装置のプロトタイプの装置開発などで数社と連携して行っている。また、AMED-PRIME (三期生) の野々村恵子先生とは研究発表会を開催、機械・電気の工学者を対象として「音響工学と細胞生物学の融合」に関してディスカッションを不定期に開催、超音波細胞学という新しい学際領域の創出を検討するなど、社会的ニーズに対応した科学的コミュニケーションにも積極的と考えられる。

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： 心筋メカノバイオロジー機構の解明による心不全治療法の開発

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

小室 一成 (東京大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

池内 真志 (東京大学 大学院情報理工学系研究科 講師)

油谷 浩幸 (東京大学 先端科学技術研究センター 教授)

仁田 亮 (神戸大学 大学院医学研究科 教授)

3. 中間評価結果

心臓は常にメカノストレスにさらされており、心筋のメカノバイオロジー機構が破綻すると心不全を発症する。研究代表者は、インテグリン・ジストログリカン・メカノセンシングイオンチャネル・アンジオテンシンII type 1 受容体・デスモゾームなど心筋メカノセンサーの役割を解明してきた。さらに、生体におけるメカノストレス応答を細胞レベルで解析する技術を世界に先駆けて開発してきた。本研究では、シングルセル解析・エピゲノム解析・マイクロデバイス・クライオ電顕解析を通して、心不全発症につながる心筋メカノバイオロジー機構の解明を目指す。

心筋のメカノバイオロジーの視点から心不全治療法の開発を行うという当初の目標に沿って、基礎的研究及びヒトを対象とした研究においてレベルの高い成果が得られている。メカノバイオロジーの視点からみて循環器病学の我が国を代表する進歩が記されていると考える。

基盤技術として心筋細胞のシングルセル RNA-seq を実現することにより、マウス圧負荷心不全モデルやヒト心不全患者の心筋細胞を用いて、心不全の層別化を行い、ラミン A/C 遺伝子変異によって予後不良な心筋症を発症することを示している。これらは心筋症診療ガイドライン改訂として実用的に医療分野の進展に資している。また、圧負荷によって誘導される肥大型心筋を、代償型／不全型心筋細胞に分離し、不全型の背景として DNA 損傷を明らかにした。さらに心筋 DNA 損傷を定量測定して予後・治療応答予測についても実用化、治療への展開が検討されている。

心不全発症につながる心筋メカノバイオロジー機構の解明に向けて、異なる背景を持つ4つの研究グループが機能的に活動していると見受けられ、今後も着実な成果が見込まれる。知財はPCT出願されており、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。

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。