

革新的先端研究開発支援事業

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による

生命現象の理解と医療技術シーズの創出」

研究開発領域

平成30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

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による

生命現象の理解と医療技術シーズの創出」

研究開発領域

課題評価委員会

－ 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

平成30年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：佐藤 俊朗（慶應義塾大学）
- (2) 代表者：田中 稔（国立国際医療研究センター）
- (3) 代表者：中山 俊憲（千葉大学）
- (4) 代表者：西田 幸二（大阪大学）
- (5) 代表者：山下 俊英（大阪大学）

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の時空間的な理解を深めることにより、健康・医療に資する技術シーズの創出を大きく加速することを目指します。

生体は、様々な組織損傷や過重な臓器ストレスに対して、組織を適応・修復することで、その機能を維持していますが、その過程で、どのような細胞群がどのような機構で経時的に作用し合うのか、あるいは臓器間でどのように相互作用し、どのような変化が起こるのかについてはまだ十分な理解に至っていません。また、適応・修復の制御機構の破綻によって組織は機能不全に陥り、やがて重篤な疾患の発症に至りますが、そのメカニズムについても不明な点が多く残されています。

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明に挑みます。また、その時空間的理解を深めるための解析技術の確立と活用展開、さらに本領域で得られた知見をもとにした予防・診断・治療技術シーズの創出に取り組みます。

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

石井 優	大阪大学 大学院医学系研究科 教授
今井 由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー
片桐 秀樹	東北大学 大学院医学系研究科 教授
高倉 伸幸	大阪大学 微生物病研究所 教授
高橋 雅英	藤田医科大学 研究統括監理部 特命教授・統括学術プログラム ディレクター
田村 康一	株式会社ヘリオス 執行役 研究領域管掌 兼 神戸研究所長
古屋敷 智之	神戸大学 大学院医学研究科 教授
松島 綱治	東京理科大学 生命医科学研究所 教授
南野 徹	順天堂大学 大学院医学研究科 教授
宮島 篤	東京大学 定量生命科学研究所 特任教授

(所属、役職は課題評価時、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30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：

新しい4次元モデルシステムを用いた腸管線維化疾患の病態解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

佐藤 俊朗（慶應義塾大学 医学部 教授）

研究開発分担者

今村 健志（愛媛大学 大学院医学系研究科 教授）

三上 洋平（慶應義塾大学 医学部 専任講師）

3. 中間評価結果

本研究開発において、臨床的問題に立脚した疾患モデルの確立と、オルガノイド技術とライブイメージング、シングルセルトランスクリプトーム解析との統合による、世界的にみても圧倒的な力強さを持った研究を展開している。その結果、慢性炎症による細胞組織傷害を選択圧とした腸管粘膜細胞の適応進化、大腸の小腸化技術の開発、腸管内分泌細胞がんの責任転写因子の同定など、基礎・臨床の両面から概念的な進歩を伴う画期的な成果が得られている。また、腸管粘膜免疫における迷走神経を介した新たな制御も明らかにした。炎症性腸疾患、内分泌腫瘍、短腸症候群などに新たな概念や戦略を見いだしており、さらなる展開が大いに期待される。

極めて高いレベルの研究成果が Nature をはじめとするトップジャーナルに掲載されており、国際的な評価も非常に高い。また、研究開発分担者との十分な連携体制が構築されているだけでなく、領域内外の研究者とも緻密な連携が取られており、成果創出につながっている。未発表のデータが蓄積しており、今後の研究の発展も期待できる。

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：

NASHにおける肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

田中 稔（国立国際医療研究センター 研究所細胞組織再生医学研究部 室長）

研究開発分担者

中野 裕康（東邦大学 医学部 教授）

田中 正人（東京薬科大学 生命科学部 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）や肝臓・消化管腫瘍の病態についてマウスモデルや患者検体を用いた解析をおこない、NASH 発症における細胞死フェロトーシスの役割や、がん発症における IL-11 陽性線維芽細胞や Ym1 陽性制御性単球の役割を明らかにした。また、線維化マーカーとして FGF18、TSK、SPINT などを同定するなど、NASH の診断法や治療法の開発を目指して、NASH における肝リモデリングに関する分子・細胞機序の解明に向けた着実な成果を挙げている。

一流の専門学術雑誌への発表や学会での講演発表など、科学技術コミュニケーション活動も十分に なされており、複数の特許出願がおこなわれている。チーム間の有機的連携も良好である。しかしながら、個々の研究開発が現時点では独立しており、解析を進めている機序がどのように相互に関連し、NASH の発症進展に関わっているのかを示すことが望まれる。また、未発表データも豊富で今後の発展も大いに期待できることから、さらなる研究成果論文の発表にも期待したい。

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：

気道組織における病的リモデリング（線維化）機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

中山 俊憲（千葉大学 学長）

研究開発分担者

池原 譲（千葉大学 大学院医学研究院 教授）

飯沼 智久（千葉大学 大学院医学研究院 助教）

鈴木 拓児（千葉大学 大学院医学研究院 教授）

間藤 尚子（自治医科大学 医学部 准教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞が組織常在性の特徴を有していることを明らかにするとともに、Cxxc1が抑制性の転写因子の発現誘導を介してTh2細胞の過剰な活性化を抑制していることを見出した。病原性ヘルパーT細胞がCGRP放出を介した末梢神経終末を介して病的かゆみを誘導するといった新規性の高い知見も得た。また、組織線維化における微小環境における細胞間相互作用を調べるための新規技術を立ち上げ、移入TH2細胞と相互作用する多様な細胞種を同定することにも成功した。さらに、ホルマリン固定・パラフィン包埋した病理組織標本の走査電子顕微鏡解析技術の開発を行い、COVID-19の病態解明にも活用するなど、基礎研究のみならず、臨床的応用につながる基礎的研究成果が期待できる。

これまでに数多くの論文発表・学会発表をおこない、研究成果は一流誌に掲載され、国際的に高い評価を得ている。研究開発代表者、分担者の連携も良い。今後は、当初に計画していた線維化の詳細な機構の解明に向けたさらなる進捗が望まれる。

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：

幹細胞システムに基づく4次元眼組織リモデリング機構とその破綻による疾患発症機序の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

西田 幸二（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

辻川 元一（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

林 竜平（大阪大学 大学院医学系研究科 寄附講座教授）

馬場 耕一（大阪大学 大学院医学系研究科 寄附講座教授）

片岡 洋祐（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー）

村川 泰裕（理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー）

3. 中間評価結果

本研究開発において、眼組織における血管系、神経系、上皮系の幹細胞システムについて、マウスを用いた細胞系譜解析、組織のシングルセル解析、また、オルガノイドおよびiPS細胞を用いた分化能の解析などを統合的に進めており、進捗はおおむね順調である。これまでに、網膜血管内皮幹細胞が眼特異的組織の血管に存在することを明らかにし、眼ミクログリアが幹細胞から外胚葉を介して局所的に発生することを見いだした。さらに、ヒトiPS細胞から誘導した同心円状の帯状構造をもつヒト眼組織オルガノイド（SEAM）を作製し、そのシングルセル解析により、角膜・結膜・眼表面上皮幹細胞特異的遺伝子を同定するとともに、幹細胞とニッチ細胞の研究に発展させようとしている。

眼科学、再生医療、電子顕微鏡専門家などの各ユニットの連携も良好で、領域内外の研究者との緻密な連携も取られている。モデル系作成や高度な解析技術開発に時間を要するため、研究計画の一部に遅れが生じ、これまでのところ十分な成果が上がっていない印象があり、今後の成果のさらなる創出が望まれる。

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：

神経-生体システム連関のレジリエンス機能の統合的解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

山下 俊英（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

南 康博（神戸大学 大学院医学研究科 教授）

上野 将紀（新潟大学 脳研究所 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、神経回路の修復において重要な役割を有する髄鞘の修復にアペリンが関与し、オリゴデンドロサイトでの APJ 受容体の発現量が加齢に伴い低下するとともに神経修復機能が低下することを明らかにした。また、神経細胞から分泌される Netrin-G1 がミクログリアを集積させることを見いだした。さらに筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患治療に結びつけるべく、ヒト化抗 RGM 中和抗体の開発を進めている。基礎研究としての成果のみならず、医療革新に寄与する成果も着実に得られており、研究計画に沿って順調に進展している。

欧米の研究者を含めた、領域内外の研究者との緻密な連携により成果が創出されており、基礎研究から神経疾患難病治療に繋げることを強く意図した企業との連携も進められている。また、学術誌や学会などでの発表や講演が積極的になされており、若手研究者のキャリアパス支援にも配慮が見られる。今後は、神経組織内での損傷・修復機構の解析をさらに進めるとともに、関連する免疫組織（細胞）や、臓器連関の視点からの解析にも取り組むことが望まれる。

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。