

革新的先端研究開発支援事業

「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」

研究開発領域

令和元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

「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」

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

令和元年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：有馬 隆博 (東北大学)
- (2) 代表者：上野 英樹 (京都大学)
- (3) 代表者：岡部 繁男 (東京大学)
- (4) 代表者：後藤 由季子 (東京大学)
- (5) 代表者：福井 宣規 (九州大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、早期ライフステージ（受精～若年成人期）を対象として、環境要因が生体に与える影響の統合的な理解を進め、健康・医療の向上に向けた生命現象の解明を目指します。

近年、妊婦の低栄養と出生体重低下、発達障害などの脳機能障害、栄養不足／過多に起因する若年成人期の痩せや肥満、アレルギー等の免疫疾患、そして出生数や次世代の健康に影響するリプロダクティブヘルスの課題など、早期ライフステージの健康・疾患には、生物学的要因に加え様々な環境要因が関与することが分かってきました。また、それらの要因がライフコース中後期（成人以降）の疾患リスクとなり得ること、さらに疾患リスクが次世代に継承される可能性があることを示唆する報告が相次いでおり、早期ライフステージに着目した研究は、ライフコースのあらゆる時期の生活の質の向上に寄与すると考えられます。

本研究開発領域では、早期ライフステージの生命現象解明に向け、多様な分野の研究者が結集し、かつ相互に連携することで、一連の生命現象の統合的理解を進めることを目指します。また、これらの理解を深めるための基盤解析技術の確立と活用展開、制御シーズの探索にも取り組みます。

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

梅澤 明弘	国立成育医療研究センター 研究所 所長
大谷 直子	大阪公立大学 大学院医学研究科 教授
金井 弥栄	慶應義塾大学 医学部 教授
木村 宏	東京工業大学 科学技術創成研究院 教授
須原 哲也	量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子生命科学研究所 副所長
瀬原 淳子	京都大学 医生物学研究所 連携教授
角田 達彦	東京大学 大学院理学系研究科 教授
松本 満	徳島大学 先端酵素学研究所 教授
吉田 智一	シスメックス株式会社 取締役 常務執行役員 MR事業本部長 (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

令和元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：ヒト胎盤の発生・分化に関する理解と臓器チップモデルの作製

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

有馬 隆博（東北大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

梶 弘和（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）

須山 幹太（九州大学 生体防御医学研究所 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、妊娠高血圧症候群（HDP）の病態を解明するため、HDP 胎盤検体より精製した細胞性栄養膜細胞のエピゲノムプロファイルを取得した。また、細胞分化を制御する因子を同定し、その遺伝子を HDP の満期栄養膜細胞に導入することで、これまで困難であった疾患栄養膜幹細胞（TS 細胞）の樹立に成功した。さらに、マイクロ流路デバイスを用いて、デバイス内に構築した毛細血管網と絨毛外栄養膜（EVT）細胞の共培養により、EVT 細胞の血管網への移動を再現するモデルや、デバイス内で TS 細胞から合胞体性栄養膜細胞と EVT 細胞に分化誘導するモデルを開発した。また、生体組織に類似した胎盤オルガノイドや子宮内膜モデルの作製に成功した。

HDP のエピゲノムデータの取得を遅滞なく進め、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム（IHEC）へのデータ登録を目指し、IHEC に継続的に貢献していることは評価できる。一層戦略的なエピゲノム解析を実施し、バイオマーカーの検証やバイオマーカーの実用化につなげることが望まれる。また、培養系の技術開発においては、疾患 TS 細胞の樹立、マイクロデバイスを用いた人工胎盤モデルの構築等、画期的な成果を挙げている。ヒト胎盤の発生・分化メカニズムの解明のみならず、着床の分子機構および着床不全病態の研究、薬物の胎盤透過性評価への応用も試行され、生殖補助医療や創薬への展開が期待される。

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：ヒト新生児期、乳児期アレルギー発症に関与する Tfh2 反応メカニズムの解明

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

上野 英樹（京都大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

山本 拓也（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

平岡 裕章（京都大学 高等研究院 教授）

岩見 真吾（名古屋大学 大学院理学研究科 教授）

久保 允人（東京理科大学 生命医科学研究所 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、小児アレルギーにおける T 濾胞ヘルパー2 (Tfh2 : follicular T helper type 2) 細胞の過剰反応には、T 濾胞制御 (Tfr : follicular suppressive T cell) 細胞の抑制機能低下が関連しているという仮説のもと、T 細胞系譜とその分化機構を解明しつつある。具体的には、シングルセル解析やクロノタイプ解析により、ヒト扁桃では Tfh 細胞から IgE 産生抑制性 T 細胞が生ずる、扁桃には Tfh2 細胞がない、患者の脾臓 T 細胞から卵アレルギーに対する Tfh2 細胞を同定、臍帯血では Naïve CD4+T 細胞が Tfh2 細胞への分化を起こしやすい性質を持っている等の成果を得た。また、マルチオミックス解析手法の導入と確立、データ解析の高度化や数理モデルによる分化経路の推測が進展した。

異なるリンパ組織の T 細胞分化の解析から、複雑な T 細胞分化の中にある普遍性や個性が解明されつつあり、画期的な発見につながる可能性が示された。小児アレルギー疾患に対する治療法の研究開発に、新たな道を拓くものと期待される。研究組織の連携体制を一層強化して研究開発を加速し、萌芽的な発見を何らかのブレークスルーに繋げ、細胞分化の研究からアレルギー発症メカニズムの解明に発展させることが望まれる。

以上より、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：神経発達障害の病態解明を目指した革新的イメージングプラットフォーム

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

岡部 繁男（東京大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

中澤 敬信（東京農業大学 生命科学部 教授）

赤松 和土（順天堂大学 大学院医学研究科 教授）

郷 康広（自然科学研究機構 生命創成探究センター 特任准教授）

滝沢 琢己（群馬大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、構造化照明による超解像顕微鏡法と画像解析プログラムを開発し、シナプス形態を疾患分類に関連付けることに成功した。また、統合失調症患者における聴覚異常を疾患マウスモデルで再現し、神経回路の障害が大脳皮質の高次聴覚野の局所回路に起因することを明らかにした。さらに、神経系に誘導した発達障害患者由来 iPS 細胞をマウス脳に移植して長期間維持する技術を最適化し、ヒト神経細胞核の構造と機能を解析することで、疾患関連表現型を脳組織環境内で評価する方法を確立した。

高度イメージング技術を駆使したスパインの形態分類による疾患層別化の試みは、これまでにない独創的なアプローチであり、創薬スクリーニングへの応用も期待される。また、統合失調症の責任神経回路の同定は、独自性の高い発見で、局所回路障害の分子メカニズムの解明につながる研究の進展が見られた。さらに、iPS 細胞をマウス脳に移植して疾患表現型を評価する手法により、疾患関連変異を持つヒト iPS 細胞を個体レベルで解析し、薬物の評価に応用する可能性を拓いた。いくつかの重要な成果を挙げ、今後の研究への基盤を確立したが、よりユニット内の連携を強化し、研究を統合的にまとめていくことが望まれる。

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。

(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：胎児における神経幹細胞の制御はいかにして生後脳の発達と自閉症様行動に影響するか

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

後藤 由季子（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

研究開発分担者

平田 祥人（筑波大学 システム情報系 准教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、シグナル伝達分子の終脳ノックアウトマウスを用いた解析により、前頭前野興奮ニューロンへの抑制性入力が増加と前頭前野内連動の減少が自閉症様行動異常につながることを見出し、またこのシグナルが脳の前方化因子を阻害し前頭前野サイズを減少させているという新たなメカニズムを見出した。また、神経幹細胞の増殖期からニューロン分化への運命転換に関係する候補因子が、クロマチン凝集に関与し、この活性が神経幹細胞の運命制御に重要であることを示唆する結果を得た。クロマチンの空間座標を同定する手法の開発においては、解像度を劇的に上昇させた。さらに、母体感染の模倣系として IL-17 を注入した胎児脳において、ミクログリアが放出するペプチドの単独注入で大脳皮質層構造に異常が見られ、生後に自閉症様行動異常を起こすことを発見した。

マウスモデルを用いて胎児の神経幹細胞の制御と生後脳の発達および自閉症様行動との関連を明らかにし、独自性の高い成果を着実に挙げていることは高く評価される。ヒトの神経細胞分化や自閉症の理解にもつながるものであり、将来的には医療分野にも貢献できると期待される。3次元ゲノム構造解析の解像度向上に成功したことは特筆すべきで、エピゲノム情報と統合して制御因子を同定する等、普遍性のある新技術の開発に発展する可能性がある。今後、核内ボディのクロマチン空間座標の同定に関する研究と神経幹細胞の運命を制御するクロマチン因子の研究の連携を強化し、成果をまとめていくことが望まれる。

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。

(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：胎児・母体免疫クロストークによる生体恒常性維持と疾患感受性決定の分子基盤

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

福井 宣規（九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授）

研究開発分担者

生長 幸之助（産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 主任研究員）

杉浦 悠毅（京都大学 大学院医学研究科 特定准教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、妊娠ステージにおけるコレステロール硫酸（CS）の役割を、コレステロールから CS を産生する硫酸基転移酵素 SULT2B1b のレポーターマウスや欠損マウスを用いて証明し、CS が化学的バリアを形成することで、胎児の免疫特権環境の形成に関与していることを明らかにした。また、妊娠中のマウスに投与することで、産仔に ADHD 様行動を誘発するサイトカインを発見し、それが仔の脳メタボロームに大きな影響を及ぼすことを明らかにした。さらに、アトピー性皮膚炎の痒み惹起物質である IL-31 の産生制御因子として研究開発代表者が見出した EPAS1 を標的とする化合物スクリーニングを実施し、IL-31 産生を選択的に抑制する低分子化合物リード IPHBA を同定した。

胎児の免疫特権環境において CS が化学的バリアを形成して免疫回避に働くという発見は、独自性のある優れた研究成果である。免疫特権を人為的に賦与・剥奪する技術の開発につながることで、がん医療等にも新局面を開くと期待される。また、母体マウスに投与することで、胎児の脳発達に影響を与えるサイトカインを見出しており、ヒト研究への展開も望まれる。加えて、IL-31 産生阻害剤リードを同定し、構造最適化も進捗しており、企業とも連携した創薬の実現が期待される。

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。