

革新的先端研究開発支援事業
「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」
研究開発領域
平成27年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）研究開発課題
事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業
「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」
研究開発領域
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

－ 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27年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：上田 昌宏 (大阪大学)
 - (2) 代表者：木原 章雄 (北海道大学)
 - (3) 代表者：島野 仁 (筑波大学)
 - (4) 代表者：瀬藤 光利 (浜松医科大学)
 - (5) 代表者：花田 賢太郎 (国立感染症研究所)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

脂質は生体膜の構築とエネルギー貯蔵という生命の基本的機能を担うとともに、そこから派生した様々な生体物質が代謝、免疫・炎症、生殖、循環器系、神経系などの制御に係る特異的機能を担い、これらの生体機能に関連した様々な疾患の機序に関与しています。本研究開発領域は、脂質の新規の生理活性機能解析とそれに資する新たな技術開発を行い、脂質の生理機能が関与する様々な病態の機序を解明し、最終的には疾患の克服に資する新たな実用化シーズ、すなわち前臨床段階の化合物や、近い将来医薬品応用が期待される標的物質や反応、新たな医療価値を有する診断法などの創出を目指します。

脂質研究は、新しい生理活性や機能の発見、新規の解析技術の開発などとともに進歩してきました。本領域においても、研究開発目標を達成し、世界に先駆けて成果を発信していくためには、さらに革新的な研究開発が望まれます。そのためには、これまでの脂質研究の中心を担ってきた脂質生物学・生化学研究者をはじめ、臨床医学、薬学、合成化学、生物物理学、生体工学、情報工学等の様々な分野の研究者がアイデアを結集して研究開発に取り組むことが重要です。伝統的な研究分野の枠組みを超えた研究体制によって広い視野で研究することは脂質領域の研究の発展と国際的な競争力の強化の上で重要であると考えます。

本領域では、実用化シーズという出口を常に意識して研究開発を進めていただきます。しかしこれは、全ての研究者に期間内での研究成果の直接的実用化を求めるものではありません。遠くない将来には革新的な技術・診断・医薬品を生み出す基盤となる可能性のある研究開発も、脂質領域の研究の発展と国際的な競争力の強化の上で重要であると考えます。脂質の生理活性や機能の研究領域が拡大の一途を辿っているなかで、本領域は世界をリードする研究プログラムとして革新的な研究開発に取り組みます。

なお、医療への還元を想定しているため、研究対象は哺乳動物由来の脂質を中心に考えていますが、栄養学的関心が高く諸疾患との関連性が指摘されている分子、例えば ω -3 系脂質やセラミドなどは含めるものとします。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

石井 健	東京大学 医科学研究所 教授
上杉 志成	京都大学 化学研究所 教授
岡田 康志	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
小川 佳宏	九州大学 大学院医学研究院 教授
千葉 健治	田辺三菱製薬株式会社 創薬本部 フェロー
西島 正弘	昭和薬科大学 名誉教授
半田 哲郎	京都薬科大学 監事
深見 希代子	東京薬科大学 生命科学部 教授
福島 大吉	小野医学研究財団 理事
最上 知子	国立医薬品食品衛生研究所 前部長

(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 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

② 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・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たか
- ・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へ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たか

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たか
- ・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たか
- ・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たか
- ・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

④ 今後の見通し

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

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たか
- ・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たか
- ・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）が図られていたか
- ・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：1分子・質量イメージング顕微鏡の開発と細胞膜機能解析

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

上田 昌宏 (大阪大学 大学院生命機能研究科 教授)

研究開発分担者

豊田 岐聡 (大阪大学 大学院理学研究科 教授)

高木 拓明 (奈良県立医科大学 医学部物理学教室 講師)

3. 事後評価結果

本研究開発において、従来のイメージング質量分析では困難であったサブミクロンの空間分解能の実現により、細胞内質量分布の測定を可能とし、併せて計測の自動化、高速化技術を開発した。また、リン脂質 PIP3 とその脱リン酸化酵素 PTEN が互いに抑制的に働くことで細胞極性が形成されることを明らかにし、極性形成の自己組織化ダイナミクスを再現する数理モデルの構築と自己組織化の要素反応を人工脂質膜上に再構成する実験系を開発に成功した。一方、膜タンパク質の種類に依存せず、膜タンパク質の拡散動態に影響を与えるような普遍的な細胞膜の特徴を明らかにするために、30種類以上の膜タンパク質について拡散動態を1分子レベルで計測する実験系を開発し、膜タンパク質の拡散動態を規定する脂質膜微小環境の空間分布を明らかにする手法を確立した。さらに、細胞の走化性に対し広い濃度範囲にわたって応答を制御する因子として Gip1 を発見した。Gip1 は G タンパク質の脂質修飾部位を認識して複合体を形成することで、G タンパク質の細胞内局在を制御することを明らかにした。

細胞膜上における膜タンパク質/脂質分子の相互の制御を観察できるイメージング技術の開発に向けて、世界をリードする独創的な成果を挙げている。中間評価での指摘を踏まえて、一分子薬剤スクリーニング系を立ち上げるなど、当初の計画以上の成果が得られた。周辺環境の変化によって膜タンパク質の機能が受ける影響を可視化したことは、薬理的な効果以外の化合物評価基準の確立ともいえる。これらは新規な治療薬創出につながる革新的な技術であり、基本技術の知的財産権対応も着実に実施された。研究開発代表者を中心に強力な研究開発体制が組織されており、研究開発分担者の役割も明確に運営された。多数の国内外の研究者とのネットワーク形成がなされており、ベンチャーの設立も大きな成果である。今後は、1分子・1細胞レベルの高い解像度のイメージング質量分析技術を細胞間相互作用/オルガノイドなどを対象にした複雑系の解析に応用し、医学・医療につなげていくことを検討してほしい。

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：脂質による体表面バリア形成の分子機構の解明

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

木原 章雄（北海道大学 大学院薬学研究院 教授）

研究開発分担者

秋山 真志（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）

平林 哲也（東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野 主席研究員）

酒井 祥太（国立感染症研究所 細胞化学部 主任研究官）

湯山 耕平（北海道大学 大学院先端生命科学研究院 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、アシルセラミド生合成の最終反応に関わる遺伝子として *PNPLA1* を同定した。生化学的な解析から *PNPLA1* がトリグリセリド中のリノール酸をトランスアシル化反応によって ω -水酸化セラミドへ転移することを明らかにした。また、脂肪酸 ω -水酸化酵素 Cyp4f39 が涙液油層中の OAHFA、WdiE タイプ $1\omega/2\omega$ 、コレステリル OAHFA 産生に関わることを見出し、中間的な極性を示す多様な脂質群（WdiE やコレステリル OAHFA など）が関わる涙液脂質の極性勾配モデルを提唱した。そして、2つのアシル CoA ワックスアルコール転移酵素アイソザイム (Awat1 と Awat2) の KO、DKO マウスを作成し、これらがドライアイ表現型を示すことを見出した。さらに、魚鱗癬発症に関わるタンパク質 SDR9C7 がアシルセラミドの脂肪酸をケトン体へ変換し、高反応性ケトン体脂肪酸を持つアシルセラミドが、周辺帯タンパク質と非酵素的に結合し、角質細胞脂質エンベロープを形成することを示した。

生体における脂質の重要な役割の一つである皮膚バリア形成の一連の分子機構を解明した。生化学／分析の基礎研究と病態原因遺伝子の機能解析のバランスが素晴らしい研究開発であり、結果として機能不明の酵素活性や病態形成に至るパスウェイの詳細が解明されただけでなく、研究成果が治療に結び付く可能性を示すことが出来た。目標としての「皮膚バリアの全容解明と治療方針」について明確な方針が得られた。チーム内の十分な連携体制が構築されており、国内外の研究者や臨床医との連携によるネットワークも効果的に形成されていた。また、企業との共同研究を含めて産業化に向けた取り組みも積極的に行われた。表皮脂質は種差が大きいことから、今後、ヒト細胞・組織でのさらなる研究開発が期待される。また、コモンディーズとしての皮膚疾患・ドライアイの遺伝素因・SNP 解析などの次の展開が望まれる。これら臨床に直結する研究成果に対し、さらなる知的財産権の取得が期待される。

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築

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

島野 仁 (筑波大学 医学医療系 教授)

研究開発分担者

倉林 正彦 (群馬大学 大学院医学系研究科 教授)

高橋 智聡 (金沢大学 がん進展制御研究所 教授)

林 昭夫 (小野薬品工業株式会社 創薬基盤研究部 研究員)

中野 祥吾 (静岡県立大学 食品栄養科学部 助教)

3. 事後評価結果

本研究開発において、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の阻害は、豚島においてパルミチン酸による脂肪毒性およびオレイン酸によるインスリン分泌抑制を軽減することにより、肥満にともなう代償性インスリン分泌を維持し、2型糖尿病の発症を抑制することを明らかにした。また、糖質の過剰摂取など脂肪酸合成が活性化する条件で、肝臓における Elovl6 阻害がインスリン感受性を亢進させることを明らかにするとともに、肝臓のインスリン感受性を制御する脂質分子種を特定した。一方、大動脈のワイヤー傷害後に形成される新生内膜肥厚マウスモデルにおいて、Elovl6 阻害は肥厚を著明に抑制し、そのメカニズムとして、脂肪酸組成変化による血管平滑筋細胞の増殖能の著明な低下と、それに相関して変動する分子群を見出した。また、がん抑制遺伝子 RB によっても制御される Elovl6 の阻害は、乳がんをはじめとする様々ながんの悪性形質を抑制することを見出した。さらに、優れた脂質定量・同定精度を指向した新しいリピドミクスシステムを開発し、従来の LC-MS/MS 装置における誤定量の低減と、ピークの自動同定を可能とした。

研究開発計画に沿って、脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の機能的役割の解析を、代謝領域、循環器領域、中枢神経領域、がん関係など広範囲で検討し、特に後半はその範囲を絞って検討を深めたことで目標がほぼ達成された。脂質の鎖長変化を惹起する上流シグナルと鎖長変化の直接及び間接的な結果である生理作用を総合的に評価することで、標的酵素の制御が新規な治療オプションとして妥当かを評価する準備ができたと言える。高いレベルの研究成果が専門学術雑誌にコンスタントに発表されており、プレスリリースなども積極的に行われた。全体としてチームワークの良い研究開発体制が組織されており、新しいリピドミクス技術の開発など製品化・産業化を意識した研究が進められた。今後は、臨床材料を用いた研究や企業との連携による創薬に向けた取

り組みを早急に開始することを期待したい。また、Elovl6 による脂肪酸鎖伸長の重要性が各臓器・各疾患で明らかになりつつあるが、将来的に臓器・疾患横断的な原理・原則を明らかにしてほしい。

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：光による脂質の同定制御観察技術すなわちオプトリピドミックスの創生

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

瀬藤 光利（浜松医科大学 医学部細胞分子解剖学講座 教授）

研究開発分担者

小澤 岳昌（東京大学 大学院理学系研究科 教授）

宮脇 敦史（理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

岡崎 茂俊（浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 特任教授）

近藤 豪（北海道大学 大学院医学研究院 助教）

3. 事後評価結果

本研究開発において、組織の固定法を試行錯誤し、クライオ電子顕微鏡で行われる急速凍結の手法と、透過電顕で行われる重金属固定の手法を組み合わせることでTOF-SIMSにおいて光学顕微鏡の限界を超える超解像解析が可能であることを明らかにした。また、UBL3による新規翻訳後修飾が特定タンパク質のエクソソームへの輸送を制御すること、そしてユビキチン系やオートファジーと並ぶ新たなタンパク質の輸送システムとして応用性があることを示した。一方、細胞に生えている一次繊毛の先端が千切れて細胞の外に放出される現象を顕微鏡観察によって見出し、放出された先端部に含まれるタンパク質を質量分析によって検出する方法を確立した。さらに、人工基質AkaLumineと新規に開発した人工酵素Akalucからなる新規人工生物発光システムAkaBLIを開発し、生きた動物個体深部からのシグナル検出能を従来の100～1,000倍に向上させ、マウス等の脳内の神経細胞からの発光を、無麻酔かつ自由行動の状態で可視化することに成功した。

質量顕微鏡の改良により質量分解能が上がり、病態組織において量的に変動する脂質の同定など、様々な分野でインパクトの高い新規な知見が多数得られた。特に脳の深部を非侵襲的に観察できる人工生物発光システムは大変興味深い。各グループが進めた技術改良により、病態または薬物によるシグナル惹起前後における脂質の挙動を直接モニターできるようになったことは極めて大きな成果である。研究代表者独自の研究とともに研究分担者との共同研究により、予想外の展開が多く得られた。研究成果は、一流国際誌に発表され、プレスリリースされるなど、国際的に高く評価できる。臨床医・産業界との連携にも積極的に取り組んでおり、様々な研究領域での応用が期待され、産業化・実用化の可能性もある。エクソソームへの輸送を担う新しい翻訳後修飾因子UBL3の発見とパーキンソン病との関連など新しい知見が得られており、今

後の研究展開が期待される。また、開発された技術は国内外の多くの研究の進展に広く貢献することが期待できる。

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：病原体による宿主脂質ハイジャック機序の解明と創薬への応用

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

花田 賢太郎 (国立感染症研究所 品質保証・管理部 主任研究官)

研究開発分担者

有田 峰太郎 (国立感染症研究所 ウイルス第二部 主任研究官)

竹田 誠 (国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長)

児嶋 長次郎 (大阪大学 蛋白質研究所 客員教授)

有田 正規 (国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ センター 教授)

1. 事後評価結果

本研究開発において、セラミド輸送タンパク質 (CERT) の PH ドメインの C 末端側にある serine repeat motif のリン酸化により、CERT 機能が負に制御されるメカニズムを溶液 NMR と生化学的解析を駆使して原子レベルで解明した。これまで CERT 阻害剤は天然脂質リガンドの構造類似体に限られていたが、セラミドとの構造類似性のない新規 CERT 阻害剤の開発に成功した。また、宿主細胞膜のスフィンゴミエリン (SM) とコレステロールが形成する脂質ラフトに風疹ウイルス粒子が結合し、これら脂質の存在が風疹ウイルスの細胞感染に必要であることを明らかにした。さらに、ポリオウイルスの感染阻害という指標による探索から、オキシステロール結合タンパク質やホスファチジルイノシトール 4-キナーゼ III β の機能を阻害する複数の低分子化合物を発見した。一方で、性器感染症の原因となる偏性細胞内寄生細菌クラミジア・トラコマティスがセラミドを SM へと変換する活性を有することを、宿主 SM 合成酵素欠損 HeLa 細胞を用いた解析から見出した。

宿主細胞の脂質輸送タンパク質の構造、機能、病原体との相互作用について精緻な研究が遂行され、病原体の感染と増殖にセラミド、SM、コレステロールなどの宿主から病原体への輸送が重要であることを明確に示し、新規 CERT 阻害剤や非活性型光学異性体など創薬に繋がる見込みのある化合物を見出したことは高く評価できる。スフィンゴ脂質代謝マップ、脂質代謝因子欠損細胞株の樹立など、技術基盤の確立にも大きく貢献した。研究代表者を中心として分担研究者および領域外の共同研究者との連携体制・ネットワーク形成がなされており、共同研究の成果も挙がっている。若手のキャリアパスについては一定の実績があり、また、研究代表者は領域のワークショップ、シンポジウムなどで積極的な活動が認められた。今後は、治療薬あるいはそのリード化合物開発のため、臨床研究者や産業界との一層の情報交換や連携を図ることを期待する。また、論文発表準備中の研究成果について、今後着実に情報発信する

ことを期待したい。

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。