

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

ユニットタイプ (AMED-CREST) 平成 28 年度採択課題 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

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28年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 上口 裕之 (理化学研究所 脳神経科学研究センター)
- (2) 代表者： 小林 拓也 (関西医科大学)
- (3) 代表者： 佐藤 隆一郎 (東京大学)
- (4) 代表者： 西 毅 (大阪大学)
- (5) 代表者： 山崎 晶 (大阪大学)

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	名誉教授
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	客員研究員

(所属、役職は研究開発期間終了時、五十音順、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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

グルコース関連脂質の作動機序を基軸とした疾患メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

上口 裕之（理化学研究所 脳神経科学研究センター 副センター長）

研究開発分担者

岩淵 和久（順天堂大学 大学院医療看護学研究科 教授）

津田 誠（九州大学 大学院薬学研究院 教授）

松尾 一郎（群馬大学 大学院理工学府 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、飽和型ホスファチジン酸を基質とする糖転移酵素 UGGT2 がホスファチジルグルコシド (PtdGlc) 生合成の責任酵素であることを見出し、低酸素等で誘導される細胞障害性脂質を選択的に糖化して小胞体ストレスから回避するための脂質品質管理を担う分子であることを明らかにした。また、疾患動物モデルを用いて、LysoPtdGlc-GPR55 シグナルが前頭側頭葉変性症や脊髄圧迫に伴う慢性疼痛の発症に関与することを初めて明らかにした。さらに、好中球など PtdGlc の発現が増強した細胞は、自身の活性化に伴って自発的アポトーシスを引き起こし、LysoPtdGlc を産生放出して自身を貪食するマクロファージを引き寄せることを示した。一方、PtdGlc の効率的合成法について、D-グルコースの還元末端部分を市販の縮合剤で直接活性化し、ホスファチジン酸中のリン酸基と直接結合する方法を見出した。

PtdGlc の生合成経路と病態生理的意義の解明、グルコース脂質の高純度の合成法の開発等の基礎研究とともに、医療応用の可能性についても一定の研究成果を得ることができた。KO マウスや既存薬を用いた検討により、中枢神経系疾患（アロディニア様症状）や血液疾患における機能的意義が明らかになり、これに基づいた新しい医療シーズの可能性が提案できている。研究開発代表者を中心とした研究開発体制により、異なる専門分野を有するグループが有機的に連携し、すぐれた成果を発出しており、また国内外の知財の確保にも積極的に取り組んでいた。複数の若手研究者がアカデミアで新しいポストを得るなど、積極的な若手研究者のキャリアパスが図られていた。

一方で、一部の研究成果はまだ論文発表に至っていないため公表を進めてほしい。また、医療応用の手掛かりが得られており、臨床医や産業界等とのネットワーク形成に取り組んでほしい。また、LysoPtdGlc 構造-活性相関に基づいた新規リガンド開発も興味深い課題と考えられ、GPCR の構造/機能の研究者との更なる連携を期待したい。

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。

(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：

プロスタグランジン受容体の立体構造を基盤とした創薬開発を目指す革新的技術の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

小林 拓也（関西医科大学 医学部 教授）

研究開発分担者

朽尾 豪人（京都大学 大学院理学研究科 教授）

広川 貴次（筑波大学 医学医療系生命医科学域 教授）

細谷 孝充（東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）

岩田 想（京都大学大学院医学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、GPCR 受容体の構造をアンタゴニスト結合型（不活性型構造）に固定化するアミノ酸残基を同定する方法を案出し、脂質受容体の結晶の分解能を著しく上げることにより、アンタゴニストが結合したプロスタグランジン E 受容体 4（EP4 受容体）の X 線結晶構造解析に世界で初めて成功した。EP4 受容体のアンタゴニストの結合には、細胞膜との相互作用を経由する結合経路が存在することを分子シミュレーションで明らかにした。また、内在性アゴニストであるプロスタグランジン E2（PGE2）の結合した EP3 受容体の X 線結晶構造解析に世界で初めて成功し、さらに Gs タンパク質との複合体の構造を明らかにするとともに、アゴニストの結合した EP3 受容体がホモダイマーを形成することを構造解析で示した。

PGE 受容体を主な対象とし、X 線構造解析、NMR 構造解析、クライオ電顕構造解析、分子シミュレーション手法等に、独自に開発した立体構造認識抗体作成技術を組み合わせ、受容体構造やそのアゴニスト、アンタゴニスト結合様態、リガンドの結合経路の解明など多くの成果を創出した。これらの成果は、受容体構造の多様性理解に基づく合理的な医薬品創出基盤の構築に資するものであり、確実に *in silico* 創薬を推進すると期待される。また、EP4 受容体のリガンド相互作用は「鍵と鍵穴」だけではなく細胞膜との相互作用も考慮する必要があるという新しいリガンドデザインの指針を示したのは興味深い。研究開発代表者と分担者の役割が明確であり、チーム内の連携も良好であったと考えられる。トップジャーナルに数多くの優れた論文を発表した。複数のアカデミア研究者あるいは製薬企業との連携に積極的に取り組んでいた。

一方で、構造情報に基づいたアロステリック制御因子やバイアスアゴニストの創出に向けて *in silico* スクリーニングを始めており、今後の具体的な研究成果を期待したい。また、知財確保を積極的に検討すべきと考えられる。

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

酸化ステロールによる代謝制御基盤の構築と疾患発症の分子機構解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

佐藤 隆一郎（東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授）

研究開発分担者

山内 祥生（東京大学 大学院農学生命科学研究科 准教授）

堂前 純子（中部大学 応用生物学部 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、脂質代謝を包括的に制御する転写因子 SREBP の活性化機構に新たに Hsp90 が関与すること、すなわち SREBP-SCAP 複合体は Hsp90 と高次複合体を形成し、その結果 SREBP、SCAP タンパク質はいずれも安定化することを見出した。また、骨格筋特異的 TGR5 発現トランスジェニックマウスを開発し、胆汁酸受容体 TGR5 が骨格筋量を調節する因子として作用することをノックアウトマウスとの比較により明らかにした。TGR5 を過剰発現させた骨格筋では糖取り込みが上昇し、耐糖能異常の改善が認められた。さらに、酸化コレステロール 25HC の作用によるストレス応答因子 ATF4 タンパク質の発現上昇において、応答経路に INSIG1/2 が必須であり、PERK-eIF2-ATF4 経路が作動することを明らかにした。

INSIG を介した酸化コレステロールによる代謝制御、胆汁酸による TGR5 を介した骨格筋代謝制御の分子基盤の解明については、ほぼ予定通り進行し成果が得られた。内因性酸化コレステロールの SREBP-2 と LXR に対する作用の相違は興味深い。コレステロール産生系の制御や酸化代謝物による機能制御に関与する因子を同定したことは、将来の医療分野の進展に資する可能性があると考えられる。特に TGR5 やメバロン酸経路によるコレステロール代謝が酸化コレステロールで制御可能であるという知見は、生活習慣病における安全な新規治療戦略の候補になり得ると期待される。

一方、論文発表は着実に進められているが、胆汁酸やメバロン酸経路の制御について知財対応が必要である。得られた観察事実・現象の意味づけについて、病態モデル等での評価をさらに積み重ね、今後、研究成果を展開するために臨床医や疾患研究者との共同研究に積極的に取り組んでほしい。また、医療応用に対し具体的な研究内容であるため、アウトリーチ活動を活発に行ってほしい。

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：

S1P 輸送体による細胞遊走制御機構の解明と輸送体を標的とした新しい創薬基盤技術の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

西 毅（大阪大学 産業科学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、ES 細胞から分化誘導した赤血球様細胞を用いることで、赤血球のスフィンゴシン 1-リン酸(S1P)輸送体として MFSD2B の同定に成功した。また、S1P 誘導體 X が S1P 輸送体 SPNS2 と MFSD2B の両方の基質となり得ることを見出し、S1P 誘導體 X と蛍光基を持つ化合物との反応を用いることで、S1P の体内動態を評価するための S1P 輸送活性の簡便な測定系を構築した。さらに SPNS2 について、部位特異的変異導入による S1P 輸送活性、発現量、細胞内局在やアナログの輸送活性の変化等の解析を行い、S1P の輸送や基質認識に関わるアミノ酸残基を見出した。

世界に先がけて赤血球に発現する S1P 輸送体を同定するとともに、S1P の体内動態を評価するための分子ツールを作成し、中規模スクリーニングながら輸送体を選択的に制御する化合物を取得出来ている。

一方で、研究期間初期には計画通りに進捗したが、後半になって全般的にやや研究の遅れが発生し、海外研究者がクライオ電顕での構造解析を論文発表する不運もあり、特に輸送体の高次構造解明については達成できなかった。本研究やその後の研究で得られた独自の成果を踏まえ、論文化を行ってほしい。また本研究は、生体内における産生状況と作用濃度が乖離している S1P の生理作用を理解するために必要な研究と考える。2 つの輸送体欠損マウスを所有している優位性を活用し、免疫細胞の血中移行への寄与に対して限定的である理由等の生理機能解析を進めるとともに、研究開発代表者がリーダーシップを発揮し、イメージングや動態観察等の異分野を含めた内外基礎研究者との連携や、臨床研究者との連携を充実させて医療分野に対する応用に向けた具体的な対応を進めてほしい。

以上より、当初計画に照らして成果はやや不十分であると言える。

(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：

病原体糖脂質を介する新たな宿主免疫賦活機構の解明と感染症治療への応用

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

山崎 晶（大阪大学 微生物病研究所 教授）

研究開発分担者

沖野 望（九州大学 大学院農学研究院 准教授）

馬場 健史（九州大学 生体防御医学研究所 教授）

石田 秀治（岐阜大学 大学院自然科学技術研究科 教授）

渡邊 昂（川崎医科大学 医学部 助教）

3. 事後評価結果

本研究課題において、結核菌を認識する新たな C 型レクチン受容体として DCAR を同定し、この受容体が結核菌特有の糖含有リン脂質 PIM を認識し、免疫応答を活性化することを見出した。また、劇症型 A 型レンサ球菌が免疫受容体の働きを阻害する特定の脂質を産生し、免疫系を逃れることによって劇症化し、致死性感染症を引き起こすことを明らかにした。一方、ピロリ菌においては宿主のコレステロールを取り込んだ後、菌体内で糖と脂質を付加することで、胃炎を誘導する化合物を生合成していることを発見した。また、病原性真菌では糖脂質分解酵素が抗真菌薬の標的となり得ることを明らかにし、その阻害剤を開発した。さらに新規糖脂質合成法として、隣接基効果に依らない β -選択的グリコシド化法として、環状シリル系保護基を利用した β -選択的グリコシド化を検討し、良好な結果を得た。

当初の計画どおりに研究開発が進められており、特に、病原性真菌の糖脂質分解酵素に注目することで、その阻害剤を抗真菌薬として探索し、医薬品に応用可能な高活性の化合物候補も見出しているなど、想定以上の成果が得られた。劇症型球菌の脂質産生の阻害と感染症状軽減、結核菌を認識する DCAR 受容体の関与、ピロリ菌の糖脂質産生と胃炎誘導等についても糖脂質と免疫系の機能相関について解明がなされている。

病原体糖脂質を介する新たな宿主免疫賦活機構のコンセプトは独創性があり、免疫、微生物学の分野と有機化学、分析化学がバランス良く連携して効率的な運営を推進し、得られた成果は国際的レベルでも高く評価されている。国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携による広いネットワーク形成がなされ、必要な知的財産の確保も行われた。

糖脂質の認識機構が免疫チェックポイント分子の生理機能と類似しているという概念の確立は、感染症対策にとって極めて広範な利用価値があり、今後は真菌以外についても急ぎ解明を進めて、治療薬の探索が展開されることを期待する。

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。