

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 29 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29年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 進藤 英雄 (国立国際医療研究センター)
- (2) 代表者： 古屋敷 智之 (神戸大学)
- (3) 代表者： 山田 健一 (九州大学)

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

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) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

生体膜機能性リン脂質の操作と新規可視化技術による革新的脂質研究

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

研究開発代表者

進藤 英雄 (国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト
副プロジェクト長)

研究開発分担者

渡邊 すみ子 (東京大学 医学部附属病院 特任教授)

吉田 松生 (基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門 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)

3. 事後評価結果

本研究課題において、重水素ラベル脂肪酸を細胞培養液に添加し、ラマン顕微鏡を用いて細胞内の脂質空間像の可視化に成功するとともに、解析ソフトウェアを開発し、同時に5種の脂肪酸が脂肪滴に集積していることを可視化できた。また、血小板活性化因子(PAF)が関与する神経障害性疼痛の治療標的となり得る LPCAT2 について、高熱菌 LPCAT2 の結晶構造を利用しヒト LPCAT2 の構造予測を行い、*in silico* による阻害剤探索を進めた。さらに、LPLAT8 遺伝子欠損マウスの網膜において PC 16:0_16:0 が減少し、視細胞における活性酸素種 (ROS) の増加を見出し、パルミトイル CoA フラックスの調節不全による視細胞変性が生じることを示した。

LPLAT ファミリー14種の KO マウスを用い、疼痛、視覚、精巣等におけるリン脂質の新しい役割を幅広く解析し、予想外の結果も含め、多くの質の高い成果を得ている。特に、PAF の生合成が神経障害性疼痛の誘発に関連することを示し、その生合成酵素である LPCAT2 の阻害剤の探索を行ったことは、新規鎮痛薬を目指した創薬に重要と考えられる。研究開発代表者と分担者の連携体制は良好で、その豊富な研究資源の共有が行われ、ユニット全体の相乗的な研究展開があった。また、若手研究者のキャリアパス支援とアウトリーチ活動に積極的に取り組んだ。

様々なリン脂質代謝過程を遮断して生じる多くの病態について解析が進められているが、今後は、焦点を絞って、リン脂質の役割の分子メカニズムの解明に向けた更なる深堀が必要と思われる。一方で、大きな可能性を秘めた KO 動物群について、脂質以外の専門家や臨床研究者との共同研究を行い、総合的な表現型解析を進めてほしい。

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：

ストレス関連疾患を担う機能性脂質の探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出

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

研究開発代表者

古屋敷 智之（神戸大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

南 雅文（北海道大学 大学院薬学研究院 教授）

片山 義雄（神戸大学 医学部附属病院 講師）

篠原 正和（神戸大学 大学院医学研究科 准教授）

渡辺 恭良（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）

3. 事後評価結果

本研究課題において、慢性社会ストレスが自然免疫受容体TLR2/4を介して脳内のミクログリアを活性化し、炎症性サイトカインや機能性脂質PGE2を産生して、うつ様行動を誘導することを示した。また、各種うつ病モデル動物を用いてレゾルビンD類・E類が抗うつ作用を示すことを見出し、その作用機序を明らかにするとともに、レゾルビンE1は経鼻投与によっても抗うつ作用を示すことを明らかにした。さらに、ヒト血液検体のリピドーム解析を行い、抑うつの高い健常者の末梢血で減少する脂質メディエーターを発見し、当該脂質がマクロファージの炎症反応やストレスによる血管病態増悪を抑制することをモデルマウスで示した。

ストレス-情動変容誘導の機構解明は世界的にも遅れているが、本課題では、機能性脂質について、脳シナプスやミクログリアでの緻密な研究・調査により、うつに関する独自性の高い発見を達成した。また、シナプス、ミクログリア以外の脳のような領域の特異的関与や、血管、血液、骨髄等の情動変容調整機構への関与を示唆する知見を得ており、身体と精神の統合に関わる理解と概念構築に繋がるのが今後期待される。ユニット間の連携及び個々のユニットにおいて領域内外の研究者及び企業との共同研究を進め、基礎の深掘りと成果の社会実装という両面を強く意識した実施体制は高く評価できる。論文発表や社会啓蒙等の活動が活発に行われており、若手研究者のキャリアパス対策も十分に行われた。

脂質を中心とした革新的な概念であるため、ヒト病態との関連性の確認が今後必要である。既にストレスに関わる複数の機能性脂質が血中に確認されており、最終目標である革新的医薬品開発と臨床応用の道筋をさらに確かにするため、臨床研究に向けて研究体制を新たに強化し、ヒトにおけるバイオマーカーやPET等について検討してほしい。

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：

酸化脂質をターゲットとした疾患メカニズム解明および創薬基盤研究

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

研究開発代表者

山田 健一 （九州大学 大学院薬学研究院 教授）

研究開発分担者

内田 浩二 （東京大学 大学院農学生命科学研究科 教授）

今井 浩孝 （北里大学 薬学部 教授）

3. 事後評価結果

本研究課題において、過酸化脂質やアルデヒド体などを含めた酸化脂質のノンターゲット分析を行い、456種類（新規309種類）のホスファチジルコリン由来酸化脂質の検出に成功し、その質量イメージングを可能とした。また、タバコ煙の暴露が、肺上皮細胞のGPx4発現を低下させ、フェリチン特異的分解オートファジーに参与するNCOA4を誘導し、フェロトーシスが生じてCOPDを発症することを明らかにした。さらに、酸化脂質に起因する新しいタンパク質翻訳後修飾反応としてタンパク質ピロール化反応を見出し、自己免疫疾患、高脂血症などの病態との関連性を明らかにした。

複雑な酸化脂質の本体と生理作用の解明について基礎から創薬応用まで十分な成果が得られている。酸化脂質の構造解析プラットフォームと解析ツールは今後の生体膜ダイナミクス研究の重要な手法になると考えられる。脂質ラジカル、酸化脂質が関与する細胞死フェロトーシスの起点となるオルガネラの同定などにも成功し、また、網膜障害モデルに対し抑制作用を示す化合物Xを見出すなど、大変興味深い知見が得られた。網膜疾患等への対応について自らベンチャーを設立する等、創薬応用に対する積極的な姿勢がうかがえる。研究開発代表者と2人の研究開発分担者の役割は明確であり、相補的に相乗効果があった。

新規な構造を有する酸化脂質の生理的な機能については、まだ良くわからない部分が多く、今後、生体内における作用点や受容体等を明らかにしてほしい。また臨床研究者を含め他分野の研究者と共同で機能解析を進めることが重要と考えられる。

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。