

平成30年度  
革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ  
「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  
課題事後評価結果

平成31年3月

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  
課題事後評価委員会

# 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

### 1. 平成27年度採択研究開発課題

(1) 代表者：池田 和貴 (理化学研究所)

(2) 代表者：池ノ内 順一 (九州大学)

(3) 代表者：上田 善文 (東京大学)

(4) 代表者：幸谷 愛 (東海大学)

(5) 代表者：河野 望 (東京大学)

(6) 代表者：鈴木 淳 (京都大学)

(7) 代表者：関谷 元博 (筑波大学)

(8) 代表者：長島 優 (東京大学)

(9) 代表者：林 崇 (国立精神・神経医療研究センター)

(10) 代表者：廣田 泰 (東京大学)

(11) 代表者：宮本 達雄 (広島大学)

(12) 代表者：山本 圭 (徳島大学)

# 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 $\omega$ -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

研究開発総括

横山 信治 中部大学生物機能開発研究所 客員教授

研究開発副総括

五十嵐 靖之 北海道大学先端生命科学研究院 招聘・客員教授

評価委員

上杉 志成 京都大学化学研究所 教授

小川 佳宏 九州大学大学院医学研究院 教授  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 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 鈴鹿医療科学大学薬学部 客員教授

深見 希代子 東京薬科大学生命科学部 教授

福島 大吉 公益財団法人小野医学研究財団 理事長

最上 知子 国立医薬品食品衛生研究所生化学部 前部長

### (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
- ・インキュベータータイプに展開すべきものか

#### 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

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：宿主・腸内フローラ相互作用の理解に向けたミリューリピドミクス基盤技術の構築

2. 研究開発代表者名：

池田 和貴（理化学研究所生命医科学研究センターメタボローム研究チーム 副チームリーダー）

3. 事後評価結果

本研究開発において、常在する腸内細菌を含めた生体環境の代謝を網羅的に捉えることを可能とする脂質スクリーニングソフトウェア（Lipidiscovery）の開発に成功した。また、脂質分子の二重結合や水酸基の位置を同定するため、高速電子捕獲解離（ECD）法を用いて、リノール酸が腸内細菌により代謝された水酸化脂肪酸に各種の脂肪酸がエステル結合している分子種の構造を同定し、この新たな構造解析法の有用性を複雑な生体サンプルで明らかにした。

分離や同定の困難であった脂質およびその代謝関連誘導体群について、新規な分離分析法を開発、発展させることにより基盤技術の構築に向けて一定の成果を出した。領域全体への最新の知識・技術のフィードバックにも積極的役割を果たしてきたことを高く評価する。ネットワーク構築が優れており、領域の他の研究者、企業との連携もしっかりなされている。この研究成果の論文文化および可能なパテント取得が進むことを今後期待する。また、各種疾患と腸内細菌代謝物の相関性を示すことによる医療への応用が期待される。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：上皮間葉転換における細胞膜脂質の変化とその意義の解明

2. 研究開発代表者名：

池ノ内 順一（九州大学大学院理学研究院 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、上皮間葉転換のマスター遺伝子 *Snail* の発現に伴って変動する脂質代謝酵素の網羅的同定と *Lipidomic* 解析に取り組み、上皮細胞に特異的に発現する脂質生合成遺伝子や特定のスフィンゴミエリンの脂質分子種の減少を見出した。また、アドヘレンスジャンクションの主たる構成要素である  $\alpha$  カテニンの発現を消失させた細胞において、形質膜のコレステロール量が減少することを見出し、この減少がクロードインなどの他の膜タンパク質の形質膜への局在に影響を与えることを見出した。

発がんモデル細胞における特徴的膜脂質分子の出現とそれによる膜構造の変化についていくつかの重要な発見がなされ、今後の癌研究の重要な要素になっていくと考えられる。疾患モデル動物等を用いて、脂質分子の変化の生理学的意義について、分子レベルでの解明が期待される。研究成果は国際的評価の高い学術誌に公開されている。今後は、国内外のがん研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成を一層進めていくことが期待される。

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。



## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：光遺伝学を基にしたイノシトールリン脂質制御による精神疾患病態の正常化の検証

2. 研究開発代表者名：

上田 善文（東京大学大学院総合文化研究科広域システム科学系 特任研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、細胞において PIP3 を産生するための光遺伝学ツール(PPAP1.0)を開発した。これにより、細胞の局所に青色光を照射することによって、ラッフルおよび細胞運動を誘導することが可能となった。また、Phototropin1 を基に、より高い PIP3 産生能を有する PIP3 遺伝学ツールも同様に開発し(PPAP2.0)、より高頻度で細胞運動を誘導することができた。さらに、がん細胞 A375 に PPAP2.0 を定常的に発現させ、青色光を照射するだけで細胞運動を誘導することができる細胞(P-A375 細胞)を樹立した。

神経疾患病態への適用の基礎となるプローブやマウスなど光遺伝学研究のツールの開発がいくつか進み、特に大腸でのがん細胞転移巣形成メカニズムに応用するなど論文発表にもつながり、国際的に注目される光遺伝学ツールを細胞レベルで確立できた。臨床医を含めた領域内外の研究者との連携を作り上げ成果を上げつつあることは高く評価できる。独創性の高い技術であり、他の機能性脂質への応用や、さまざまな病態解明へ向けた動物個体への応用など、一層の拡大と進展が期待される。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：炎症がん由来エクソソームにおける脂質の役割

2. 研究開発代表者名：

幸谷 愛 (東海大学医学部内科学系血液・腫瘍内科学 教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、肝炎ウイルス感染細胞由来のエクソソームを含む細胞外小胞が、単球・マクロファージに特異的に取り込まれ、免疫チェックポイント因子 **PDL1** の発現を有意に上昇させることを見出した。また、**EB** ウイルスが引き起こす予後不良なリンパ腫において、エクソソームがガン微小環境を変化させることで腫瘍発生形成に重要な機能を持つことを示した。さらに、リン脂質の構成は **EB** ウイルス感染細胞、非感染細胞、および **EB** ウイルス感染細胞が分泌するエクソソームで異なる傾向があることを示した。

エクソソームの脂質組成の変化や、免疫チェックポイント分子 **PDL-1** の発現に関わる興味深い知見を見出している。リン脂質解析のための手法を新たに取り入れる努力をした結果、少し成果が出て来ている。まだ萌芽的な部分が大きいが、今後の発展が期待できる。脂質領域の複数の研究者と情報交換や共同研究を行い、それらを上手く活用して、着実に成果に結びつけている。今後は、エクソソーム膜脂質の網羅解析からどのような仮説を導き、その分子背景をどのように証明するか、基本戦略をしっかりとさせることが必要である。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：酸化リン脂質由来の生理活性脂肪酸に基づく医療基盤技術の開発

2. 研究開発代表者名：

河野 望 (東京大学大学院薬学系研究科 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、エポキシ化リン脂質の産生に関わるシトクローム P450 を同定し、本酵素による  $\omega$ 3 脂肪酸の酸化と PAF-AH2 によるリン脂質からのエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸の遊離が起こることを明らかにした。また、マスト細胞が、PAF-AH2 依存的にエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸を産生しており、これがマスト細胞の抗原刺激依存的な活性化に重要であることを明らかにすると共に、PAF-AH2 特異的阻害剤が全身性アナフィラキシーを抑制できることを示し、PAF-AH2 がアレルギー性疾患の創薬標的としての可能性を示した。さらに、エポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸の作用機序として、マスト細胞の活性化の負の制御因子である Srcin1 の抑制が重要であることを見出した。

マスト細胞におけるエポキシ化  $\omega$ 3 脂肪酸の産生と機能的意義について先進的な研究成果が得られており、エポキシ  $\omega$  脂肪酸について新しい世界を切り開くテーマとなりうる。関連の論文は優れたジャーナルに着実に掲載されており、それらにおける研究代表者の役割も明確である。今後の臨床応用への道筋が期待できる。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を強め本成果から医薬品開発が広く展開されることが期待される。そのために適切な知財確保が必要である。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：細胞膜における脂質動態の制御機構の解明とその応用

2. 研究開発代表者名：

鈴木 淳 （京都大学物質—細胞統合システム拠点 (iCeMS) 教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、スクランブラーゼ Xkr8 複合体の構成成分を解析することにより、1 型膜タンパク質の BSG と NPTN を同定することに成功した。BSG と NPTN は、Xkr8 の細胞膜移行のシャペロンとして機能することを示した。また、アポトーシス時には、Xkr8 はカスパーゼによって C 末端の細胞内領域が切断されダイマー化することを明らかにした。さらに、Xkr4 の活性が恒常的に上昇した変異細胞を樹立し、Xkr4 の活性を上昇させる 2 種類の変異を見出した。これにより、生きた細胞を用いて Xkr4 の活性化を制御する薬剤のスクリーニングが可能となり、ハイスループット解析への可能性を開いた。

本研究のスクランブラーゼを標的とした多数の創薬シーズが創出される可能性があり、研究成果のさらなる展開と応用が期待される。国際的に優れた論分発表もなされ、国際会議にも多数招かれるなど、脂質トランスポーター領域でのトップランナーとしての地位を確立しつつある。また、膜タンパク質の制御剤スクリーニング系構築について領域内で良い共同研究ができています。今後は、産業界や神経病理の研究者との連携が望まれる。制御薬剤探索やノックアウトマウス等個体レベルでの解析によるさらなる進展が期待される。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用

2. 研究開発代表者名：

関谷 元博 (筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、分子 X が脂質代謝の中間代謝産物をセンシングし、その作用として脂質代謝経路を制御していることを明らかにした。また、分子 X と脂質中間代謝物との推定結合構造を算出した。さらに、分子 X が膵β細胞や脂肪細胞、骨格筋などでそれぞれに異なる働きや分子基盤を有しているものの、共通項として分子 X の活性化によって代謝疾患改善作用が見られることを明らかにした。さらに分子 X の活性をハイスループットに評価するアッセイ系を構築した。

分子 X の分子メカニズム、調節機構や、肝臓以外に膵臓β細胞、脂肪細胞などでも機能していること、また、加齢などにも関連することが明らかにされた。これまでに報告されていない新知見を含んでおり、将来的に医療分野の進展に貢献すると思われるが、それら成果をまとめていく努力が今後必要である。また、この制御システムの生体のエネルギー代謝における基本的役割についての仮説とその検証を視野に入れた研究の方向性が求められる。一步一步と着実に詰めていく研究の展開を期待したい。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を強め研究展開が促進されることが期待される。また、論文などの研究活動の対外的な情報発信にも力を入れてほしい。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：生きた患者由来組織中の脂質組成を同定できる振動分光顕微鏡の開発

2. 研究開発代表者名：

長島 優 (東京大学大学院医学系研究科 助教)

3. 事後評価結果

本研究開発において、生体分子の分子振動が集中する指紋領域と呼ばれる波数領域において、高波数分解能で高速な測定が可能となり、低波数領域のラマンスペクトルを一括測定できる非線形ラマン分光顕微鏡を新たに開発した。作成した脂質ラマンスペクトルデータベースと新たに開発したスペクトル解析法を用いて、生体組織中の脂質分子の同定と定量を行うラマン分光画像の解析手法を新たに考案し、計算機プログラムとして実装した。さらに、本脂質解析手法を用いて、ファブリー病患者の生検検体中のグロボトリアオシルセラミド脂質の異常蓄積を定量的に可視化することに成功した。

この成果は、医療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の点で高く評価できる。他の病気への応用も期待され、将来的には革新的な脂質解析技術の創出に貢献する可能性がある。知的財産権の確保や最終的な成果を早急に論文化する努力が求められる。また、質量分析等の他の対照的方法との比較による検証や、種々のサンプルを用いて信頼性を確保することが重要である。今後、臨床や基礎研究者また医療機械企業との連携を強めることができれば、開発成果のさらなる展開が期待できる。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：脳シナプスにおける膜受容体パルミトイル化の1分子動態解析

2. 研究開発代表者名：

林 崇 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所 室長)

3. 事後評価結果

本研究開発において、代表的な興奮性神経伝達物質受容体であるグルタミン酸受容体の非パルミトイル化型ノックインマウスを用いた解析から、受容体のパルミトイル化修飾不全が、てんかん発作など各種の精神疾患様症状を示すことが明らかになった。また、反射蛍光顕微鏡を用いた1分子イメージング法によるグルタミン酸受容体1分子観察成果をふまえ、新たに多色同時多点観察系を構築して、神経細胞における膜タンパク質の1分子動態と膜ドメイン構造変動を同時にイメージングした。

脳シナプス膜の受容体のパルミトイル化について動物個体、組織形態、電気生理学、生化学的な多元的調査がなされている。動物個体レベルの調査は一定の範囲で有意な結果が出ている。てんかん発作との関連は分かりやすい確実な成果であり、他の疾患群での研究成果が期待される。ヒト病態との相関性について、病態組織を使った今後の検証に期待したい。神経薬理および臨床研究者との共同研究は良く考えられている。知的財産権の確保や産業界（製薬会社）との連携が今後の課題である。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：子宮の生理的機能に関わる脂肪酸代謝産物の同定と機能の解析

2. 研究開発代表者名：

廣田 泰 （東京大学医学部附属病院女性診療科・産科 講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、子宮特異的な遺伝子改変マウスを用いた研究を行い、子宮において COX2 によって産生される機能的脂肪酸を介して栄養膜細胞遊走と脱落膜化を促進すること、子宮内膜間質の HIF2a が子宮内膜管腔上皮を剥離し間質を露出させ胚が子宮内に入り込むのを可能にし、間質が胚とじかに接することによって胚の生存シグナルが活性化することを明らかにした。さらに、細胞の支持構造・足場である組織の細胞外基質を温存したまま細胞だけを破壊する「脱細胞化」を子宮で行い、マウス子宮の再生・再構築の仕組みに転写因子 STAT3 が関わっていることを明らかにした。

実験動物レベルであるが生理を支配する因子の同定とレスキューに成功しており、ヒトの病態においても同様な状況が確認できれば医療におけるインパクトは具体的である。複雑な課題に正面からきちんと取り組んで成果を出した優れた研究である。専門学術雑誌への発表、学会での講演などが活発に行われ、複数回のプレスリリースもされ社会にインパクトを与えている。また、担体移植による子宮再構築技術が確立したことは、子宮内膜症等の疾患研究への貢献が期待できる。

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。



## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：コレステロールが制御する繊毛機能とその破綻

2. 研究開発代表者名：

宮本 達雄 (広島大学原爆放射線医科学研究所 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、CRISPR/ObLiGaR 法を開発し、細胞種を超えて高い活性をもつ非相同末端結合 (NHEJ) を介した遺伝子ターゲティングを可能とした。本技術を用いて作製した Pex 遺伝子破壊細胞株や繊毛病患者由来細胞を用いた解析により、ペルオキシソームは繊毛へコレステロールを輸送するオルガネラであること、また繊毛のコレステロール欠乏により、Sonic hedgehog シグナル伝達応答能が低下することを明らかにした。さらに Sonic hedgehog シグナル伝達経路のレポーター遺伝子を指標にしたコレステロール輸送活性化剤のスクリーニング系を確立した。

コレステロール欠乏細胞を作製し、その表現型を解析する計画はほぼ予定通りに達成され、成果が得られている。繊毛病は難治性希少疾患であり、今後、新しい診断法・治療法の開発につながることを期待したい。領域内外の研究者と積極的な連携が図られている。臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成などは今後期待される。細胞を用いた薬剤スクリーニングによる候補化合物探索と知的財産権の確保が期待される。

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。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：生理活性脂質アルケニル型リゾリン脂質の機能の解明

2. 研究開発代表者名：

山本 圭 (徳島大学大学院社会産業理工学研究部 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、**P-LPE** を特異的に加水分解し **P-LPA** に代謝する好熱性放線菌由来の **LyPls-PLD** を、乾癬およびアトピー性皮膚炎の表皮肥厚性疾患を惹起したマウス耳介に塗布することにより、**P-LPE** が代謝され病態が緩和されることを明らかにした。また、乾癬やアトピー性皮膚炎の表皮肥厚性疾患を惹起させたマウス耳介の角質層の脂質メタボローム解析をおこない、**P-LPE** が定量可能であること、病態の症状に応じた挙動を示すことを明らかにした。さらに、**PLA2G3** は大腸において **LPA** や **LPI** の産生を介して炎症や腫瘍の形成を促進し大腸炎の増悪に関わることを示した。

アルケニルリゾリン脂質の研究は独自性の高い重要な研究テーマである。成果論文発表、学会へのインパクト、知財の獲得も優れていて、さらに企業との連携など応用開発に向けた手掛りも作られている。**P-LPE** の生成・分解系の同定と疾患モデルにおける関連性については、新規な皮膚疾患治療を目指した知見を得ている。今後、アルケニル型リゾリン脂質が細胞内の生理活性脂質として明確に位置づけられるために、その受容体の同定が期待される。

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。