

令和元年度
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

令和2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28年度採択研究開発課題

(1) 代表者：井上 飛鳥 (東北大学)

(2) 代表者：遠藤 仁 (慶應義塾大学)

(3) 代表者：高橋 勇人 (慶應義塾大学)

(4) 代表者：中津 史 (新潟大学)

(5) 代表者：中村 由和 (東京理科大学)

(6) 代表者：平井 剛 (九州大学)

(7) 代表者：宮地 孝明 (岡山大学)

(8) 代表者：渡邊 力也 (理化学研究所)

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

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

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 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28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：リガンドが不要な革新的 GPCR ツールを用いた脂質関連オーファン受容体の機能解明

2. 研究開発代表者名：

井上 飛鳥（東北大学大学院薬学研究科・准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、G タンパク質共役を予測するアルゴリズム、及び網羅的に G タンパク質の共役活性を測定する手法を開発し、150 種類ものリガンド既知 GPCR の G タンパク質共役活性を評価することで、G タンパク質共役に重要な GPCR のアミノ酸部位を抽出することに成功した。また、LPA6 受容体の結晶構造を解明し、リガンド脂質の LPA が細胞膜からの側方拡散により LPA6 受容体に結合するモデルを提唱した。さらに、網羅的に G タンパク質の共役活性を測定する手法を開発し、新たに 54 種類の GPCR が G12 と共役することを見出した。

リガンド不要な GPCR 機能探索ツールの開発に関して優れた研究結果を出しており、国際有力誌への論文発表、プレスリリースも十分に行われている。網羅的に G タンパク質の共役活性を測定する手法の開発は特にインパクトが大きい。オーファン GPCR のリガンド解析には至っていないが、本課題が進展出来れば、今後 GPCR の生理的意義の解明や複雑な生理作用を持つ GPCR におけるバイアスリガンドの設計に寄与することが期待される。共同研究等により、本研究成果を適用した具体的な研究をさらに進めてほしい。将来的に医療に対する学術的、臨床的貢献をされると考えられる。

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：肺高血圧症の病態形成に関わる機能性脂質の質的量的制御による新たな治療戦略の創出

2. 研究開発代表者名：

遠藤 仁（慶應義塾大学医学部循環器内科・専任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、動物疾患モデルにおいて、肺高血圧が進行すると肺組織中の ω 3 エポキシ脂肪酸が減少すること、そして産生酵素である PAF-AH2 の欠損マウスにおいて肺高血圧が増悪することから、 ω 3 エポキシ脂肪酸の減少が本疾患の病態進展に寄与していることを示した。また、 ω 3 エポキシ脂肪酸が肺血管周囲の線維芽細胞の活性化を抑え、肺血管リモデリングを抑制していることを明らかにした。さらに、肺高血圧患者の患者情報及び全エクソーム解析の結果から、PAF-AH2 における 2 か所の遺伝子変異を同定した。

ω 3 エポキシ脂肪酸が肺高血圧の進展に関与することを示したのは意義深く、新規性の高い成果を挙げている。 ω 3 エポキシ脂肪酸が肺高血圧症を改善するレスキュー実験が成功していること、肺高血圧症患者の PAF-AH2 に変異があること等の成果も得られており、また知財の確保もなされていることから、臨床応用など今後の更なる発展が大きく期待できる。一方、 ω 3 エポキシ脂肪酸が細胞外へ放出される機構や受容細胞での作用機構が不明であり、今後の解明が期待される。また、未発表部分も含めて、基礎、応用ともに有力な国際誌に論文を報告することが期待される。

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 T 細胞サブセットを規定するコレステロール代謝酵素の機能解析と疾患制御への応用

2. 研究開発代表者名：

高橋 勇人（慶應義塾大学医学部皮膚科・専任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、自己免疫性皮膚炎モデルにおいて、CD4+T 細胞が発現するコレステロール 25-水酸化酵素 Ch25h を欠失させると、皮膚炎の程度が有意に悪化することを示し、CD4+T 細胞が発現する Ch25h が免疫制御分子として生体内で機能していることを明らかにした。また、25-水酸化コレステロール 25OHC あるいはその類似のコレステロール代謝産物が免疫抑制機能を有することを利用し、25OHC あるいは類縁物質を用いた種々の自己免疫疾患の治療法にかかる知財確保を進めた。

25OHC による免疫抑制機構は、従来のステロール代謝制御の概念の枠を超えた機構の発見で、免疫機能の制御の面からもステロール代謝制御の面からも、その意義は大きい。今後ヒト T 細胞について結果を得ることで、応用面への展開が期待される。一方で、IL-27 と TGF- β で誘導される CD4T 細胞が新しい T 細胞サブセットかどうかについての結論には至っておらず、今後の進展が期待される。着実に研究成果が得られているので今後の論文発表が望まれる。

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。

(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：PI4P 駆動型脂質対向輸送システムの分子機構とその生理機能の解明

2. 研究開発代表者名：

中津 史（新潟大学大学院医歯学総合研究科・准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、オキシステロール結合タンパク質 ORP10 が小胞体—エンドソーム膜接触部位に局在して PI4P と PS を対向輸送することを証明し、小胞体—エンドソーム膜接触部位で PI4P 駆動型の脂質対向輸送機構が存在することを初めて示した。そしてこれが、エンドソームからの輸送小胞様構造の出芽を制御する分子である EHD1 のエンドソーム局在を促進し、エンドソームからの輸送小胞の出芽が保証されるという連携メカニズムを解明した。

PI4P 勾配を駆動力とした ORP による対向脂質輸送を解明した成果は高く評価される。単純化した脂質交換アッセイ系を用いてリガンドを決定し、精密な相互作用誘導ツールを用いることで生体膜上での脂質対向輸送を可視化することに成功した。極めて短時間に完結する生体膜上の脂質交換反応を直接観察できるシステムは、病態形成における生体膜ダイナミクスの変化を評価するうえで重要なツールになることが期待される。今後、着実に論文化することが求められる。一方で、それぞれの脂質交換反応の生理的役割は何か、その意義付けがなされることが今後の更なる展開のために必要であり、哺乳類個体における ORP ファミリーの機能的意義の解析が期待される。

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：ポリホスホイノシタイド代謝異常による疾患発症機構の理解および病態改善

2. 研究開発代表者名：

中村 由和（東京理科大学工学部応用生物科学科・准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、PIP_s の一種である PIP₂ を代謝する酵素 PLC δ 1 が、産生物を介して正常な表皮バリアの形成に重要な役割を果たしていることを示した。一方で、PLC δ 1 が刺激性接触皮膚炎に対して促進的な働きをしており、表皮細胞で PLC δ 1 を欠損させることにより刺激性接触皮膚炎が抑制されることを明らかにした。さらに、皮膚バリア異常を伴う疾患である乾癬の病変部において PLC δ 1 が減少しており、PLC δ 1 の下流で制御を受ける p38 MAPK が過剰に活性化されていることを明らかにした。

PIP_s の代謝酵素 PLC δ 1 の活性による皮膚炎症の制御についての多くの発見があり、乾癬や刺激性接触皮膚炎のような頻度の高い疾患に対する臨床応用の可能性が期待される。研究結果を論文にきちんとまとめている。その研究過程で出てきた PIP₂ 量による間葉-上皮変換に関する研究はたいへん興味深く、癌などの抑制剤に繋がる可能性もあり、今後その分子機構を解明することによりインパクトのある成果が期待される。PIP₂ は上皮細胞以外の細胞でもその性質や個性の決定因子である可能性が示唆されており、本知見が細胞膜リン脂質と細胞個性に必然的に関連するかどうか、解明が望まれる。

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。

(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：糖脂質の代謝と分子相互作用を解明する分子ツール創製

2. 研究開発代表者名：

平井 剛（九州大学薬学研究院・教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、系統的な GM3 アナログの合成と機能評価を行うとともに、分子間カップリング反応に基づく C-グリコシド構築法を開発し、代謝耐性型 α -GalCer などの糖脂質アナログの化学合成に成功した。また、光親和性標識法に用いる光反応性基として、繰り返し励起可能な可逆性を有し、かつ低疎水性でコンパクトな構造を持つチエニル置換型 α -ケトアミドを開発した。さらに、合成したシアリルガラクトース型基質特異的代謝追跡プローブが、がんに関わるヒトシアリダーゼ NEU2 の強力な選択的阻害剤として機能することを見出した。

糖脂質研究に資するための代謝プローブやタンパク結合プローブなどの合成手法を開発し、多くの標品を実際に得ている。研究成果は着実に論文化されており、全体としての研究の進捗は順調である。これらをどのような生物現象の解析に用いていくか、また、具体的な医療開発研究に広く応用され、さらに改良を加え進化するため、領域内外の糖脂質研究者や細胞、組織、個体レベルの生物学研究者、臨床研究者との広いネットワーク形成が期待される。より高いレベルの論文を目指してほしい。必要な知財も確保されており、将来的に糖分子を材料にした医薬品創製に具体的な貢献をすることが期待される。

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：プリン作動性化学伝達を制御する機能性脂質代謝物の同定とその分子メカニズムに基づく創薬基盤の構築

2. 研究開発代表者名：

宮地 孝明（岡山大学自然生命科学研究支援センター ゲノム・プロテオーム解析部門・研究教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、小胞型ヌクレオチドトランスポーター（VNUT）の KO マウスでは ATP の小胞内充填とその開口放出がなくなり、プリン作動性化学伝達が遮断されることで、神経障害性疼痛、炎症性疼痛等が大幅に改善されることを示した。また、VNUT を nM レベルで阻害する内因性の脂質代謝物 X を同定し、X が VNUT を阻害することで神経障害性疼痛や炎症性疼痛に対して顕著な鎮痛効果を示すことを見出した。さらに、クロドロン酸が極めて低濃度で VNUT を特異的に阻害し、プリン作動性化学伝達を選択的に遮断できることを見出した。

VNUT を対象にした神経疼痛阻害剤の開発は重要な課題であり、それに向けての基盤研究を着実に進めている。また国際的な有力雑誌への論文発表も着実になされており、十分な成果を上げ、今後の研究の飛躍に繋がっている。創薬へのアプローチが複数見えており、また領域のメンバーとの共同研究も設定され、研究の広がりが感じられる。脂質 X による阻害の分子機構について、今後の詳細な検討が期待される。現状得られている阻害効果の有効性の度合いにもよるが、創薬展開においては企業との共同研究を含め、方向性の十分な検討が必要と考えられる。

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。

(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：脂質輸送タンパク質の高感度機能解析にむけた生体膜マイクロチップの開発と創薬への応用

2. 研究開発代表者名：

渡邊 力也（理化学研究所開拓研究本部渡邊分子生理学研究室・主任研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、脂質輸送体の輸送活性を1分子単位で精微に解析できるマイクロチップ技術を世界に先駆けて開発することに成功した。当該技術を用いた1分子解析により、脂質輸送体の一種である TMEM16F の輸送速度や自由エネルギーなどの物理化学パラメーターの定量に成功し、その作動機序の一旦を解明した。また、マイクロチップを用いた1分子計測の欠点である「スループットの悪さ」を改善すべく、マイクロチップ上に集積化された微小試験管に異なる組成の水溶液を封入する新しい技術を開発した。

独自の技術により、生理的・病的に重要な膜輸送タンパク質などの再構成、1分子ハイスループット機能解析、膜タンパク質1分子の挙動と機能解析を可能としたものであり、細胞膜機能研究の標準的基礎技術として確立できるものであり、高く評価できる。企業との共同研究により、本課題で得られたデバイスの規格化／商品化が期待される。また、さらなる研究成果の論文化を期待する。ラフトなどを含む複雑な膜における膜タンパク質の機能解析に向けてさらなる技術開発が求められると共に、臨床研究者等と連携することにより、創薬などの医療分野で今後応用されることが期待される。

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。