

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29年度採択ソロタイプ（PRIME）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29年度採択研究開発課題
  - (1) 代表者：大石 久美子（日本医科大学）
  - (2) 代表者：木村 泰久（京都大学）
  - (3) 代表者：七田 崇（東京都医学総合研究所）
  - (4) 代表者：水津 太（北海道大学）
  - (5) 代表者：田口 友彦（東北大学）
  - (6) 代表者：田村 康（山形大学）
  - (7) 代表者：森田 真也（滋賀医科大学）
  - (8) 代表者：山梨 義英（東京大学）

# 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めます。

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

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 29 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：脂肪酸が繋ぐ「免疫-代謝-再生」システムの分子機構の解明

2. 研究開発代表者名：

大石 由美子（日本医科大学 大学院医学研究科 大学院教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、筋損傷部位に経時的に異なる機能を持つマクロファージが集結することを見出し、それらを複数の新規サブタイプに分類し同定することに成功した。また、SREBP1 欠損マウスではマクロファージや筋組織において $\omega$ -3 不飽和脂肪酸が低下していることを見出し、マクロファージの機能変移は、解糖系から脂肪酸代謝への細胞代謝変化によって先導され、転写因子 SREBP1 が細胞代謝変化を直接制御することを明らかにした。さらに、経口投与した $\omega$ -3 不飽和脂肪酸が、リン脂質リモデリングの機序を介してマクロファージの形質膜に取り込まれることでその細胞機能を調節することを明らかにし、 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸による炎症抑制メカニズムの一端を提示することに成功した。

筋肉損傷部位のマクロファージの代謝変換を詳細に解析した結果、当初の課題であった免疫・代謝・再生を結ぶ恒常性の維持と脂質の関連性を可視化することが出来た。経時的に異なる機能を有する新規マクロファージサブタイプが損傷部位に集積することの発見は新規性のある成果として高く評価できる。また、炎症終結に関わる既知の栄養学的効果を説明する分子基盤の一端を見出しており、本研究成果は医療分野の進展に資すると考えられる。研究成果は基礎・臨床にわたる幅広い学会で発表されており、基礎研究の成果を応用へつなげる意気込みが感じられる。領域内、臨床医及び海外研究者との共同研究が実施されている。筋損傷部位に集結するマクロファージサブタイプの機能、細胞系譜、リクルートのメカニズムを解明することで、さらなる研究の展開が期待される。また、応用展開のため、 $\omega$ -3 不飽和脂肪酸から産生される炎症に関わる生理活性脂質のさらなる解析が望まれる。

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：高密度リポタンパク質(HDL)の形成初発反応の分子基盤解明

2. 研究開発代表者名：

木村 泰久 (京都大学 大学院農学研究科 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、apoA-Iの光親和標識体を用いて、ABCA1が第一細胞外領域を介してapoA-Iと直接相互作用することを明らかにし、両者の相互作用によってHDL前駆体が形成されるという仮説を強く支持する結果を得た。また、巨大リポソームを用いた再構成系の構築を試み、リポソーム作成に用いる脂質組成の最適化によって、生理的濃度のapoA-Iを封入した巨大リポソームにABCA1を再構成することに成功した。さらに、ABCA1の細胞外領域の分析によって、ABCA1が一過的に細胞外領域にコレステロールとリン脂質を蓄積することを定量的に明らかにするとともに、これら脂質分子を用いてHDLを形成することを示した。一方で、細菌毒素を用いてコレステロールに対するABCA1のフロップ活性を評価する手法を新たに開発し、ABCA1の新たな生化学的機能の一端を明らかにした。

ABCA1が直接HDLを形成することの証明に努め、それを支持するいくつかの成果が得られたことは評価できる。酵素反応と生体膜の生化学的解析法を駆使してHDLの形成という複雑な系の理解に至った研究戦略は、遺伝子制御による機能解析とは一線を画すものであり、コレステロールとの相互作用による膜タンパク質の機能制御の研究への貢献が期待される。また、コレステロールのフロップ活性やコレステロールによる機能調節が明らかにされ、ABCトランスポーター機能の解明が今後いっそう進展することが期待される。今後、疾患メカニズムの解明に基づいた医療への貢献について具体的な方向性を検討してほしい。また、予定外で拡大したコレステロールの膜輸送機構に関して、変異タンパク質や低分子ツールを活用する共同研究が必要と考えられる。

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：神経組織の修復過程に関わる機能的脂質の同定と治療応用

2. 研究開発代表者名：

七田 崇（東京都医学総合研究所 脳卒中ルネサンスプロジェクト  
プロジェクトリーダー）

3. 事後評価結果

本研究開発において、脳梗塞モデルマウスを用いた脂質分子の網羅的解析により、脳組織が虚血壊死に陥った場合、脳修復的な作用を持つ生理活性脂質 X が脳内で生成され、脳梗塞組織における炎症の収束を早めるとともに、神経回路の再構築を担当する修復的な神経細胞を脳梗塞周囲に作り出すことを明らかにした。また、脳梗塞において当該脂質の産生に関与し、機能回復をもたらす脂質代謝酵素の同定に成功した。さらに、脳組織損傷後の機能回復過程における神経細胞において、脂質 X は、クロマチン修飾に関わる遺伝子 Y や神経回路再構築に関わる遺伝子群の発現を誘導し、神経症状の回復を促進することを明らかにした。一方で、脳内の炎症惹起因子を排除するスカベンジャー受容体 MSR1 の発現を誘導する低分子化合物 Z を同定することに成功した。

脳組織の損傷後に修復を促進する内因性脂質を同定し、その生成メカニズムを解明した意義は大きい。本成果は、脳梗塞発症機構の詳細な解析により、発症後の新しい診断法・治療法の開発につながり、医療分野にも大きく貢献することが期待できる。将来的に臨床応用につながると社会的インパクトは大きい。当該脂質によって神経細胞に修復的遺伝子発現を誘導するためのエピジェネティック制御因子も解明されており、今後は、これらの分子を標的とした治療薬開発が期待できる。脂質代謝酵素欠損マウスやリポドミクス解析技術を有する研究者との共同研究体制が十分に機能し、重要な成果が効率的に生み出された。多数の論文発表や学会報告がなされており、得られた成果の全容が早期に論文化されることを期待したい。今後は、脳梗塞にかかる損傷・修復メカニズムのさらなる解明のため、神経科学領域との共同研究によるエピゲノム修飾を含む詳細な研究が進展することを期待する。特に脂質の関与についてはヒト疾患との関連性を早期に確認することが望ましい。

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。

## (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：膜リン脂質特異的な核酸医薬の創出とその応用に関する研究

2. 研究開発代表者名：

水津 太（北海道大学 遺伝子病制御研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、試験管内人工進化法（SELEX 法）により 40 塩基長の PI3P 特異的 RNA アプタマーを細胞内 PI3P プローブとして単離することに成功した。本 RNA アプタマーの過剰発現は、一連のオートファジー過程を阻害し、がん細胞の増殖を抑制し、細胞死を誘導することを見出した。また、細胞や組織へのデリバリー法の検討を行い、コレステロール付加による RNA アプタマーの細胞導入法を見出した。さらに、PI3P 特異的 RNA アプタマーの塩基配列に相同性の高い内在性の non-coding RNA（ncRNA）を同定し、本 ncRNA が RNA アプタマーと同様の PI3P 特異的結合性とオートファジー阻害効果、そしてオートファジーに関する遺伝子群の発現制御活性を示すことを明らかにした。

PI3P 特異的な RNA アプタマーの開発とそのオートファジー活性制御効果、そして本アプタマーと高い相同性を有するヒト非翻訳 RNA（ncRNA）の発見など予定した成果と想定外の成果が得られており、新規性があり評価できる。PI3P 特異的な RNA アプタマーは医療への応用に発展することが期待される。また、リン脂質を認識する核酸は抗体や低分子化合物とは異なる物性のため、生体膜の動態解析においてこれまでと異なる視点の研究が展開できる可能性を有している。今後は、RNA ツールの応用について核酸医薬の研究者との積極的な共同研究が必要である。また、知的財産権の確保や、関連学会などでの情報交換・収集を活性化してほしい。将来的にオルガノイドを用いた機能解析やマウスを用いた個体レベルでの効果の検討に進展することを期待したい。

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：細胞内小器官特異的脂質環境が制御するシグナル伝達とその破綻に起因する疾患の分子機構の解明

2. 研究開発代表者名：

田口 友彦（東北大学 大学院生命科学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、Equinatoxin-2 を改変することで、生細胞内でスフィンゴミエリンを可視化できる新規プローブを作成し、オルガネラ膜の細胞質側脂質層にスフィンゴミエリンが存在していることを明らかにした。また、TBK1 キナーゼによる STING のリン酸化反応を試験管内で再構成し、ゴルジ体膜に存在するコレステロールとスフィンゴミエリンが、TBK1 による STING のリン酸化反応に必要であることを示した。さらに、STING の内在性阻害分子としてニトロ化不飽和脂肪酸を同定し、本分子が STING の活性化に必要なパルミトイル修飾を受ける二つのシステイン残基に共有結合し、その結果、STING のパルミトイル修飾を抑制することを示した。一方、COPA 異常症の炎症病態が、STING 経路の異常な活性化に起因することを明らかにし、さらに患者由来細胞の恒常的な炎症応答が STING 特異的パルミトイル化修飾阻害剤で抑制できることを示した。

研究開発計画は予定通りに進められ、成果は独自性が高く、国際的にも高く評価されるものである。STING 経路が COPA 異常症などの疾患と関連することの発見とそれを制御する化合物の検討もなされ、今後の希少疾患治療への発展が期待される。膜脂質に焦点を当てて細胞内小器官の動態を可視化することに成功しており、基礎的な知見の集積とともに解析ツールが揃ってきており、今後の発展が期待できる。多数の学会報告や論文発表がなされており、国内外の研究者との共同研究により研究範囲が拡大され、それに伴う成果も生まれている。ニトロ化不飽和脂肪酸が STING の異常な活性化によって引き起こされる種々の炎症病態の治療薬の開発に繋がることが期待される。そのために知的財産権の確保や臨床応用に向けた共同研究を進めてほしい。

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。

## (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：リン脂質輸送ネットワークから理解するミトコンドリア機能維持機構
2. 研究開発代表者名：  
田村 康 (山形大学 理学部 教授)
3. 事後評価結果

本研究開発において、ミトコンドリアにおけるカルジオリピン合成機構を解析する過程で、クリステ膜形成にはミトコンドリア内膜融合を介して形成される経路と、ミトコンドリア内リン脂質輸送に依存する経路が存在することを見出した。また、ER ストレスを誘導した出芽酵母細胞では、ミトコンドリア-小胞体間のリン脂質輸送を仲介する ERMES 複合体のクラスター構造が解離し、ER からミトコンドリアへのリン脂質輸送を抑制することで ER 膜の体積を拡大させ、ER ストレス軽減に貢献することを見出した。さらに、PC 合成を阻害する化合物を複数単離することに成功し、そのうち一部に関しては PE のミトコンドリアから小胞体への輸送の阻害剤であることを見出した。また、PA のホスファターゼ Pah1 を欠損した細胞では、トランスポゾン Ty1 によってリン脂質合成に重要な転写因子 INO4 が破壊されることを見出した。

酵母を用いた精密な実験系をもって膜融合やリン脂質輸送の実態が明らかにされ、その評価系がヒト細胞においても利用できることを示した成果は重要である。ミトコンドリアを中心にオルガネラ間相互作用におけるリン脂質の輸送に関して新しい知見が多く得られた。責任著者として複数の英文原著論文を発表できており、十分な実績を挙げているものと考えられる。リン脂質に関する新しい研究用ツールが得られており、細胞生物学分野における今後の研究開発の発展が期待できる。領域内の研究者との共同研究など、ネットワーク形成がなされた。研究室内でヒト疾患との関連性評価系を立ち上げることが出来、今後、医学系研究者との共同研究に発展することが期待される。関連する疾患における先行研究との接点を見出し、優れた基礎研究の応用展開を検討してほしい。そのためには適宜知的財産権の確保を行ってほしい。

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。

## (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：リン脂質とスフィンゴ脂質・中性脂質の酵素蛍光定量法および膜脂質非対称分布評価法の開発

2. 研究開発代表者名：

森田 真也（滋賀医科大学 医学部附属病院 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、ホスファチジルイノシトール(PI)の酵素蛍光定量法の開発に成功し、主要リン脂質クラスに対する高感度定量法を完成させた。この全主要リン脂質クラス酵素蛍光定量法を用い、培養細胞のリン脂質クラス組成を細胞内オルガネラレベルで分析することが可能となった。また、HepG2 細胞の増殖期に相関して、リン脂質合成に関わる酵素の発現量が変化し、細胞内オルガネラごとにリン脂質クラス組成が変化することを明らかにした。さらに、肝臓から胆汁中へのリン脂質の排出に関わる ABCB4 に対し、混合ミセル形成能が高い胆汁酸がそのリン脂質排出能を強く活性化することを見出した。一方、ヒト血漿中の HDL、LDL、および VLDL に含まれるリン脂質クラスについて、酵素蛍光法による測定プロトコルを確立した。

脂質の極性部分を選別定量する技術が確立したことで、オルガネラやエクソソームを構成する脂質の変動が観測できるようになったことは重要である。脂肪酸の分子種を観測できる質量分析と併用することで基礎・臨床研究領域の双方での新しい展開が期待できる。また、がん細胞の増殖におけるリン脂質組成の動態など今後につながる興味深いデータが得られた。確立した定量法は領域内外ですでに広く活用されており、期待通りの成果が得られている。知的財産権の確保が確実になされ、企業での受託測定が決まり、研究期間内で応用展開に至った。一方でコレステロールの濃度測定の体験会などを通して地域のアウトリーチ活動を積極的に行った。今後は、本測定技術をさらに活用するため、臨床研究者、疾患研究者または細胞膜動態の研究者との共同研究を推進することが望まれる。

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：食事中脂質による生殖機能障害の分子メカニズム解明とその医療応用基盤の構築
2. 研究開発代表者名：  
山梨 義英（東京大学 医学部附属病院 助教）
3. 事後評価結果

本研究開発において、消化管において脂質の吸収制御を担うトランスポーターの遺伝子欠損雌マウスでは不妊が認められ、その原因として、食事由来脂質 X の腸管吸収に基づき卵や卵胞の成熟異常が生じることを見出した。脂質 X の血液中濃度はヒト体外受精時の正常卵割率と負の相関を示すことが見出され、脂質 X がヒトにおいても生殖機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、KO マウスの不妊に関わる因子を網羅的に探索するため、マウス卵巣の RNA-sequencing 解析を行い、不妊 KO マウスで発現量低下を認めた因子群を見出し、それら発現量低下因子群に共通するゲノム結合因子 Y の構成因子を見出した。さらに、ゲノム結合因子 Y の活性を抑制し、下流遺伝子の発現を促進する薬剤 A が、不妊 KO マウスの卵巣で認められるゲノム結合因子 Y の活性亢進を抑制できることを示した。

KO マウスの観察を基にして、食事性原因物質の特定、障害機序の解明と回復方法、ヒト病態との関連性まで到達した研究手法は優れている。摂取脂質の蓄積がエピゲノム変換を誘導して生殖に影響する事実は栄養学的な非常態の重要性の好例といえる。ヒトでの検証次第では社会的に大きなインパクトを与え得ると考えられる。国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携により本研究成果の臨床的意義の解析も進められており、領域内の共同研究にも取り組んでいる。不妊を誘発する食事中脂質の同定やその発症メカニズムの解明などに関し、さらに研究開発が進展し、不妊症の治療法の開発につながることを期待できる。今後は、論文発表や知的財産権の確保を進めることが望まれる。また、医療分野への具体的応用と社会のニーズへの対応のために、臨床研究者とのより網羅的な研究体制の構築が必要になると考えられる。

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。