

革新的先端研究開発支援事業
「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器
及び医療技術の創出」
研究開発領域
平成27年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）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
「メカノバイオロジー機構の解明による革新的医療機器
及び医療技術の創出」
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27年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：小椋 利彦 (東北大学)
 - (2) 代表者：木戸秋 悟 (九州大学)
 - (3) 代表者：中島 友紀 (東京医科歯科大学)
 - (4) 代表者：日比野 浩 (大阪大学)
 - (5) 代表者：松本 健郎 (名古屋大学)
 - (6) 代表者：山本 希美子 (東京大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、生体における物理的刺激の感知・伝達・応答機構を解明し、医療応用につながる基盤技術を創出することを主要な目的としています。

生体を構成する細胞は骨格筋や臓器の動き、血流や重力、あるいは隣接する細胞や基質に起因する様々な物理的刺激に晒されていると同時にそれらを自らの増殖、分化、死、形態形成、運動の調節などに利用しています。しかし、物理的刺激がどのように感知され、細胞内でシグナルに変換された後、最終的な生理的応答や病理的応答を導くかの具体的な仕組みは明らかではありません。メカノバイオロジーは、この問題の解明を通して細胞、組織・器官、個体の構造と機能の調節に果たす物理的刺激の役割を明らかにするため、物理学、工学、医学、生物学が融合して誕生した新しい研究開発領域です。

物理的刺激の感知、応答機構の解明は、個体の発生、成長や組織形成、その破綻としての疾病、あるいは組織・臓器の再生医療など、未解決の重要課題の解明に向けた新たな突破口を開くことが期待できます。また、物理的刺激を定量的に負荷・制御できるデバイスや物理的刺激に対する生体反応を高精度に計測する基盤技術の開発が期待できます。

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

長田 義仁	理化学研究所 客員主管研究員
小寺 秀俊	理化学研究所 理事
佐藤 正明	東北大学工学 研究科・工学部工学教育院 名誉教授
重松 貴	富士フイルム株式会社 研究員
武田 伸一	国立精神・神経医療研究センター 名誉所長・産学連携顧問
成瀬 恵治	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授
西本 尚弘	株式会社島津製作所 ユニット長
水村 和枝	名古屋大学 名誉教授

(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 27 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： 細胞質から核に至る力覚機構の解明と新技術開発から医学展開を目指す基礎研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

小椋 利彦 (東北大学 加齢医学研究所 教授)

研究開発分担者

野村 慎一郎 (東北大学 大学院工学研究科ロボティクス専攻 准教授)

3. 事後評価結果

寝たきり患者では顕著な筋肉、骨の廃用性萎縮が起こる。このような現象では、血圧や血流、重力、運動による力学刺激が中心的役割を担っており、萎縮を防ぐ有効な薬剤が未開発な現状では、運動やリハビリ理学療法以外に新たな手だては開発されていない。運動と同じ効果を生む薬剤 (Exercise pill) が開発できれば、長期病臥中の老人が退院後すぐに通常生活に復帰できるようにする可能性をもつ。また、運動の力学刺激を模倣する刺激装置 (超音波など) は、新しい理学療法として有効となる (Exercise mimetics)。そして、この Exercise pill、Exercise mimetics のターゲットは、力刺激感知因子 (メカノセンサー) に他ならない。この視点に立って、本研究では力刺激と遺伝子発現を結びつけるメカニズムを解析した。

力刺激によって細胞質から核に移行して骨格筋の代謝、萎縮を調節する Mki2 の機能を明らかにするとともに、Exercise pill、Exercise mimetics の開発につながる可能性のある知見を得た。力刺シグナル伝達機構の主役を演じる因子として Mki2 を研究し心筋や骨格筋の恒常性維持に果たす役割を明らかにした。また、Mki2 と Foxo1 との機能的関係が明らかとなり、インスリンシグナルとのクロストークも明らかとなり、力刺激が骨格筋の恒常性維持の他に、代謝をも調節することを明らかにできた。Mki2 を中心とした研究から力刺激による Mki2 の細胞質から核へのシャトルが阻害されることが明らかとなり、Hutchinson-Guilford Progeria 症候群 (HGPS) の病態の一部が解明できた。

一般的な老化に伴う症状の発現メカニズムにも通じており、また大きなビーズやミトコンドリアを細胞内導入する方法を見出し医療応用につながる基盤となる成果が得られた。

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。

(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： 幹細胞の品質保持培養のためのメカノバイオマテリアルの開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

木戸秋 悟 (九州大学 先導物質化学研究所 教授)

研究開発分担者

澤田 留美 (国立医薬品食品衛生研究所 再生・細胞医療製品部 室長)

3. 事後評価結果

間葉系幹細胞 (MSC) は現在の細胞移植医療において、高い移植安全性と一定の治療効果を示す細胞である。一方で、品質を保証された MSC の供給においては未だ困難な課題が残されていた。本プロジェクトでは、MSC の品質保証問題に対して、その治療有効性維持のための重要な細胞特性要件である未分化状態の保持培養技術の確立と、未分化 MSC を識別するマーカーの決定を目的とした。

工学的な関連分野も含めて多くの研究者との共同研究を CREST を中心に展開され、目標とした未分化状態の保持培養技術の確立と、未分化 MSC を識別するマーカーの決定について、概ね所期の目標を達成したと考えて良い。さらに非一様弾性場上で MSC を硬軟領域間で完全に非定住運動させるためのパターンニングゲルの作出し、従来からの研究成果である正三角形のパターン上で MSC がデュロタキシス (走硬性) 及び逆デュロタキシスの運動を示すことに注目して、より発展的に研究が実施され、MSC が所期の機能発現に至るパターンを確定し、その機構解明にも挑戦してメカノトランスデューサー候補分子を見出すとともに細胞内部での現象についても実証している点は、多いに評価できる。知財については積極的に国内及び海外に出願しており、MSC の臨床応用を目指す点では、企業等との連携が大切であり、この点は着実に実施されている。細胞移植医療で求められている安定した品質の未分化間葉系細胞の供給につながることを期待される。

若手育成の面からは、博士研究員 2 名がプロモーションしたなど若手研究者のアカデミックポストへのステップアップに貢献した。

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： 骨恒常性を司る骨細胞のメカノ・カスケードの解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

中島 友紀 (東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

研究開発分担者

安達 泰治 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授)

3. 事後評価結果

運動をすると骨は丈夫になり、寝たきりになると骨が弱くなることを人類は経験的に理解している。力学的環境の変化を感受し、骨表面の破骨細胞と骨芽細胞を制御しているのが、骨基質に埋め込まれ存在する骨細胞である。しかし、骨細胞がどの様に力学的な変化を感受・応答し、骨の組織量や構造を再構築するのかいまだ不明な点が多い。本研究開発は、骨の動的な恒常性を司る骨細胞に主眼をおき、力学的変化への感受・応答シグナリング経路を「骨メカノ・カスケード」と名付け、その実態と破綻機構の解明から、骨の動的な恒常性の学問的な理解と新規骨疾患治療の分子基盤に道筋をつける事を試みた研究である。

本研究では、顎骨の力学モデルにおいて Sost の関与を証明し、その上流の Piezo1 が Akt を通して機能しているシグナル伝達経路を明らかにしている。これらは骨細胞を主体とした力学応答シグナルの実態と破綻機構の解明となり、骨の動的な恒常性の学術的理解と新規骨疾患治療の分子基盤に道をつけた成果として高く評価される。

研究開発体制は適切に組織されており、分担者間の連携も十分に行われている。全く性格の異なるユニットがよく協力しながらお互いを刺激し、個体力学を導入した新たな、多階層数理モデル、シミュレーターを開発しており、その結果 Igf1 による骨メカノ・レスポンス制御を実証したこともまた、評価ができる。研究により明らかにされた分子とそのメカニズムは、今後、QOL の向上への寄与が期待できる。

若手研究者を積極的に育成しており、論文等もしっかりと発表されていて、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も高い。その成果は医療分野、特に高齢化に伴い大きな社会課題となる骨疾患の予防・治療につながる成果で新技術の創出に資するものである。

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。

(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： 内耳による音のナノ振動の受容・応答機構の解明と難聴治療への展開

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

日比野 浩 (大阪大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

崔 森悦 (新潟大学 自然科学系 准教授)

川野 聡恭 (大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授)

3. 事後評価結果

聴覚は、内耳蝸牛の「感覚上皮帯」により、音が誘引するナノ振動が電気信号へ変換されて始まる。本研究では、技術開発を介してこの動作を可視化し、力学的視点から蝸牛における音振動の鋭敏な受容・応答機構を解明することを目的とした。さらに、抽出した作動原理を活用して、難聴の病態生理を理解すると共に、この疾患の治療に資する未来型の人工聴覚器を創出することも目指した。

内耳蝸牛の感覚上皮帯の挙動を細胞レベルで解明するという所期の目的に対し、特にイメージング振動計測法などの開発に尽力した。その他、人工内耳の開発に向けたプロトタイプ装置の製作、難聴モデルの解析などにおいても一定の成果が得られ、概ね予定通り達成されたものと考えられる。

光干渉断層計 (OCT) において光源として超広帯域光コムを利用することによって、計測装置の空間的、時間的な高分解能化を図り、感覚上皮帯の位置ずれ、細胞レベルでの振動様式の検出、平面内での振幅、位相の可視化等が達成できたことは素晴らしい。知財の獲得にも積極的に取り組んでいる。

医療分野の進展に資する可能性があると考えられ、基礎的項目としては、「上皮帯の位置ずれ」は、上皮帯が有する特徴である「音刺激が大きいほど振動が抑制される」事象に関係することを初めて示した。今後難聴モデル動物、ノックアウト動物なども使った実験がおこなわれ、内耳機構がより詳細に明らかになることが期待される。

適切に組み合わされた専門家のチームで構成され、実用化に向けた企業との連携も見られる。メカノバイオロジー分科会「機器・技術の開発と最適化」、「聴覚よろずの会」、「生体界面研究会」、「感覚研究コンソーシアム」など、研究情報交換、産学連携、社会貢献などにおいて活発に活動している。また、市民向けのアウトリーチ活動も積極的である。

3名の若手博士研究員のキャリアパス支援も行っており、多くの研究参加者がプロモ

ーションしている。

研究成果も国際誌に積極的に公表している。全体的には計測機器の開発を通して、蝸牛内での音の感知機構の解明につながる結果が得られたことは大きな意義を持っている。また、難聴機構の解明や人工内耳の開発につながる基礎的研究についても一定の成果を収めている。AMED-CREST の新課題に採択されており、開発した MS en-face OCT の産業応用や、医療応用などに展開できる可能性が高い。人工内耳も実装できる段階までもっていくことが期待される。

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。

(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： 血管疾患発生機構の解明に向けた組織・細胞・核のメカノトランスダクションの統合解析技術の開発
2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：
研究開発代表者
松本 健郎（名古屋大学 大学院工学研究科 教授）
研究開発分担者
杉田 修啓（名古屋工業大学 大学院工学研究科 准教授）
長山 和亮（茨城大学 大学院理工学研究科 教授）
横田 秀夫（理化学研究所 画像情報処理研究チーム チームリーダー）
田村 篤敬（鳥取大学 大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

高血圧に伴い動脈壁は肥厚し、円周方向応力を正常血圧状態と同程度に保つことが知られている。このような壁肥厚が何故起こるのか、その理由は全く不明である。高血圧に伴う組織変形量の増加が細胞核の変形量の増加を生み出し、これが核内クロマチンの分散を生じ、これにより mRNA への転写が亢進することで、動脈壁の肥厚が生じる可能性があった。そこで本研究開発では、実際の血管変形が細胞、核、クロマチンをどのように変形させるのか、マルチスケールの実験と計算機解析を組合せて明らかにするとともに、このような血管の力学応答を利用した血管機能検査装置の開発を進めることを目標とした。

動脈瘤形成にかかわる細胞外マトリクス分子のメカノトランスダクション作用を明らかにし、新たな血管機能検査装置の開発、など、医療分野の進展に資する成果を得た。また、血管構造をマイクロメートルの分解能でマクロ(mm)領域を観察する新たな3次元内部構造顕微鏡(3D-ISM)、血管壁で観察されている弾性板座屈を再現する手法の開発など、新技術の創出に資するところが大きい。当初計画されていなかった新たな研究項目、展開もあった。しかも医療応用面への道筋が切り拓かれている。

研究分担者とのよい連携体制が構築され、共著論文に結実している。国内外からの高い評価を得ている。アウトリーチ活動についても、活発になされたと認識される。

各種測定技術を駆使し、力が加えられた場合の血管壁、細胞骨格、細胞核の変形等につき解析し多くの知見を得た。また、応用面として力学応答を利用した血管機能検査装置の開発を目指して検討した。

ほぼ計画通りに研究が進められ、加圧に伴う血管壁内変形の微視的観察、FRET 型センサーの開発、それを発現するトランスジェニックマウスの作出、原子間力顕微鏡(AFM)を用いた細胞張力ならびに核の力学構造解析を実施し、動脈瘤形成に関わる細胞外マト

リクス分子のメカノトランスダクション作用を明らかにした等、多くの基本的な成果が得られた。

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： 血管のメカノバイオロジー：血流センシングと脳動脈瘤形成の分子機構

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

山本 希美子（東京大学 大学院医学系研究科 准教授）

研究開発分担者

濱田 勉（北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 准教授）

青木 友浩（国立循環器病研究センター 研究所 分子薬理部 室長）

福田 俊一（京都医療センター 臨床研究センター 研究室長）

小関 宏和（東京慈恵会医科大学 脳神経外科学講座 助教）

3. 事後評価結果

血管内面を覆う内皮細胞には血流を感知し、その情報を細胞内に伝達することで形態や機能の変化を伴う細胞応答を起こす。この特性は血液循環系の働きを正常に保つうえで必須で、これが適切に働かなくなると、高血圧、血栓症、動脈瘤や動脈硬化症の発生につながる。本研究では、血管細胞が力学的刺激をセンシングし、細胞応答を起こすメカノトランスダクション（細胞内部への情報伝達）する機構の解明を目的とした。

血管内皮細胞へのせん断応力と引張負荷などの力学的刺激に対する応答機構の一端として、内皮細胞膜の特性変化、ミトコンドリアの応答を通じたカルシウム応答などの一連のシグナル伝達系が明らかにされた。また、脳動脈瘤の形成と発達に対する流れ因子の関与に関しても、破裂予測の指標に対する対象遺伝子などが新たに提案されている。さらにその阻害作用を持ち、すでに抗うつ薬として使われてきたパロキセチンが脳動脈瘤の治療薬となりうる可能性を示唆し、後ろ向き研究を開始させた。このように脳動脈瘤の診断、治療への展開という、社会的ニーズに対応する成果が得られている。

培養内皮細胞にせん断応力と引張力を負荷した際に細胞膜の lipid order に差があり、その後の細胞応答に違いが出る可能性があることを指摘した点は興味深い。また、せん断応力によってミトコンドリア経由でカルシウムシグナリングが進み、その間に細胞膜内のコレステロールの動態が関与していることを明らかにしてことは評価できる。脳動脈瘤の形成と進展・破裂に関する研究においても、実験モデル、臨床例を駆使して、内皮細胞に対するせん断応力の関与、その後の細胞応答についても一端を明らかにした点は今後の臨床応用も含めて興味深い成果である。

本研究開発主題に関係する領域外を含む多くの研究者と連携をとって研究を進めた。また、創薬へ向けての産業界との連携や、人種差への対応に向けて国際共同研究体制も

構築されている。

若手研究者のポジション獲得、研究費獲得などのキャリアパス支援がはかられ、適度にマスコミに露出しており、科学技術コミュニケーション活動は、図られていたと考えられる。

研究計画にほぼ沿った形で研究が進められ、メカノバイオロジーの基盤的知見が得られたばかりではなく、脳動脈瘤の診断や治療につながる成果が得られた。また更なる展開に向けた準備（研究費の獲得等）も進められている。

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。