

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

ユニットタイプ (AMED-CREST) 平成 28 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

「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

# － 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28年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：浅原 弘嗣（東京医科歯科大学）
- (2) 代表者：金川 基（愛媛大学）
- (3) 代表者：芳賀 永（北海道大学）
- (4) 代表者：東谷 篤志（東北大学）

# 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

小寺 秀俊	京都大学 名誉教授
佐藤 正明	東北大学 名誉教授
重松 貴	富士フイルム株式会社 R&D統括本部
武田 伸一	国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 名誉所長
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 基盤技術研究所 所長
水村 和枝	名古屋大学 名誉教授

(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28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：

腱・靭帯をモデルとした細胞内・外メカノ・シグナルの解明とその応用によるバイオ靭帯の創出

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

研究開発代表者

浅原 弘嗣（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

斎藤 充（東京慈恵会医科大学 整形外科学講座 教授）

乾 雅史（明治大学 農学部生命科学科 専任准教授）

### 3. 事後評価結果

腱・靭帯に特異的な転写因子 Mxk に着目し、その発現の上位にあるシグナル伝達系を明らかにしたこと、また、Mxk が関係する間葉系幹細胞のコラーゲン分泌様式、歯根膜組織の興味深い機能、腱への Mxk 発現によって動物の跳躍力（筋力）が大幅に上昇するという結果など、独創的でとても興味深い成果が得られている。中間評価以降に Mxk 機能の解明に繋がる成果が得られていること、医療応用面では配向性をもつコラーゲン線維束構造を有するバイオリガメントの作製手法を開発したことは評価できる。

必要なメンバーと関連する研究者からの協力を得て、当初計画では想定されていなかった研究成果をあげていることから、今後の研究の展開が期待できる。

一方で、当初計画の目的にあるメカノトランスダクションの解明に繋がる力学刺激とメカノセンサー（機械刺激応答性カルシウムチャネルレセプター：Piezo1）との定量的な関係や細胞への伸展刺激と基質の硬さ変化による細胞応答の違い等について、今後、理論的な解明を期待したい。さらに、知的財産を確保しながら、現在論文発表に至っていない研究成果についても積極的に公表を進めてほしい。また、若手研究者のキャリアパス支援は物足りなく感じる。

以上より、総合的に見ると、当初計画に基づき着実に実施して優れた成果が得られたといえる。



## (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：

機械受容応答を支える膜・糖鎖環境の解明と筋疾患治療への展開

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

研究開発代表者

金川 基 （愛媛大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

片野坂 公明（中部大学 生命健康科学部 准教授）

萬谷 博 （東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム 研究副部長）

古川 潤一 （北海道大学 大学院医学研究院 特任准教授）

田口 徹 （新潟医療福祉大学 リハビリテーション学部 教授）

片野坂 友紀（岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 講師）

金川 基 （神戸大学 大学院医学研究科 客員教授）

永森 収志 （東京慈恵会医科大学 医学部 准教授）

### 3. 事後評価結果

メカニカルストレスやレセプターを構成する糖鎖に着目し、筋肉の力学応答及び筋疾患の発生機構と治療に関して精力的に研究に取り組み多くの貴重な成果が得られている。特に、メカノセンサーとして機能していると考えられる Transient Receptor Potential、Vanilloid Family Type 2 (TRPV2) の筋萎縮に対する保護的な機能、心筋細胞や骨格筋細胞の肥大増進への作用、筋管形成に必須、糖鎖不全型筋ジストロフィーの発症に対して  $Ca^{2+}$  移動への関与などの働きについて、多くの結果を得ている。さらに、糖鎖が関係する筋疾患についてもその発症メカニズムや治療指針などが提示され、多くの成果が得られた。また、治療薬の候補も検討していること、製薬企業との共同研究を展開していることも十分に評価できる。研究開発代表者自身を含め研究を担った個々のメンバーのキャリアアップや若手研究者のキャリアパス支援が図られていた点は評価できる。

一方で、当初目標であったメカノセンソームに関して機械受容応答を支える分子機構の解明には至っておらず、その他、TRPV2 とジストログリカン複合体の交絡、ヒアルロン酸の筋痛抑制メカニズムの解明と併せて、今後の発展を期待したい。また、力学やメカノトランスダクションの研究者との連携も期待したい。

以上より、総合的に見ると、当初計画に基づき着実に実施して優れた成果が得られたといえる。

## (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：

がん-間質におけるメカノバイオロジー機構の解明

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

研究開発代表者

芳賀 永（北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授）

研究開発分担者

榎本 篤（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）

木岡 紀幸（京都大学 大学院農学研究科 教授）

### 3. 事後評価結果

メカニカルストレス、組織の硬化、がん細胞の増殖が関連するメカニズム解析を中心に、特に、がん抑制性 CAF（がん関連線維芽細胞）の初のマーカーとして Meflin を同定し、がん抑制性 CAF（Meflin 陽性）とがん促進性 CAF（Meflin 陰性～弱陽性）の量比が、がんの進展および分化を制御することを膝がんマウスモデルおよびヒト病理標本を用いて証明した。人工合成レチノイド AM80 を同定し、抗がん剤（gemcitabine および nab-paclitaxel）の併用療法の効果を検証する医師主導治験を開始している。

芳賀グループと木岡グループによるメカノバイオロジー研究を土台として、より臨床に近い榎本グループにより臨床応用まで研究が進んだことを、高く評価したい。若手研究者の育成にも積極的に取り組み、その成果としてアカデミアでのポジションに輩出しており、よく支援が図られたと評価できる。

一方で、当初計画にある「硬さの感知からがんの悪性化につながる分子機構（メカノトランスデューサー）は何か」、「接着斑構成脂質膜チューニングモデルを提案する」というテーマが未解決となっている。今後、研究を継続し、成果の公表が望まれる。

以上より、総合的に見ると、当初計画に基づき着実に実施して優れた成果が得られたといえる。

## (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：

筋萎縮の病態に迫るミトコンドリアのメカノバイオロジー

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

研究開発代表者

東谷 篤志（東北大学 大学院生命科学研究科 教授）

研究開発分担者

二川 健（徳島大学 大学院医歯薬学研究部 教授）

石原 直忠（大阪大学 大学院理学研究科 教授）

佐藤 貴彦（藤田医科大学 医学部 講師）

小林 剛（名古屋大学 大学院医学系研究科 講師）

### 3. 事後評価結果

ミトコンドリアを介したメカニカルストレスのセンシングからシグナル伝達機構に至る過程の一端を明らかにし、その過程が廃用性筋萎縮等と強く関連することも証明し、大きな成果を上げた。特に、ミトコンドリアと小胞体に係わるミトコンドリア関連小胞体膜の関与について、優れた成果が得られた。当初予定されていなかった展開（超高純度鉄の培養系並びにインプラントへの応用の可能性、ミトコンドリア分裂因子である Mff の自然免疫応答への関与）があった。

一方で、成果において定性的な部分が多く、定量化に繋がる検証や、個々のオルガネラの相互機能が解明できるような今後の発展に期待したい。また、培養細胞、*C. elegans* が主体となる研究を進めているので、哺乳類（ヒトであればなお良い）を対象とした研究への展開や、さらには、ヒトの筋萎縮の予防、治療法、治療薬に繋がる研究の発展に期待したい。広範囲で多くの成果を上げているが、もう少し焦点を絞ることでさらに深化できたように思われる。

以上より、総合的に見ると、当初計画に基づき着実に実施して優れた成果が得られたといえる。