

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 29 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29年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 稲垣 直之 (奈良先端科学技術大学院大学)
- (2) 代表者： 小川 令 (日本医科大学)
- (3) 代表者： 小室 一成 (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

| | |
|-------|----------------------------|
| 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29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-基質間の力を基盤とした細胞移動と神経回路形成機構の解明およびその破綻による病態の解析

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

稲垣 直之 （奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授）

研究開発分担者

箱嶋 敏雄 （奈良先端科学技術大学院大学 研究推進機構 特任教授）

金村 米博 （国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター 先進医療研究開発部 部長）

作村 諭一 （奈良先端科学技術大学院大学 データ駆動型サイエンス創造センター 教授）

細川 陽一郎 （奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 教授）

芳賀 永 （北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授）

川内 大輔 （国立精神・神経医療研究センター 病態生化学研究部 室長）

3. 事後評価結果

細胞が移動する際の走硬性メカノセンサーの同定とその機構解明を発端として、「細胞-基質間の力学的相互作用の解明」、「数理モデルを使った軸索ガイダンスのメカノバイオロジー機構の統合的な解明」、および「脳腫瘍浸潤および神経シナプス形成のメカノバイオロジー機構の解明」を目的とし、世界的に見ても大変ユニークな取り組みであり、予定していた成果が着実に得られている。

特に、細胞移動や神経シナプスの形成機構の解明を通して神経細胞の極性形成を担うShootin1のクラッチ機能を明らかにし、「インテグリンやタリンを介した細胞-基質間の強い連結」や「非特異的な摩擦力を介した機構」とは異なる新たな「細胞-基質間の弱い特異的な力学的相互作用機構」の概念を提唱したことは、今後の本分野の研究展開に重要な視点となる。さらに、若手研究者のキャリアパス支援が図られたことは評価できる。

一方で、本課題の発端である「走硬性メカノセンサーの同定とその機構解明」は緒についたレベルに留まっている。

今後、各グループの成果を統合することで新たな抗がん剤や治療技術の創出に繋がる可能性も十分に考えられ、早期の知財化を強く期待したい。また、研究開発代表者のグループだけでなく、チーム全体としての論文発表に繋がることも期待したい。

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。

(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：

周期的圧刺激によって制御される血管新生のシグナル伝達機構の解明
—非接触超音波を用いた創傷治療法の開発を目指して—

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

小川 令 （日本医科大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

高田 弘弥 （日本医科大学 医学部 社会連携講座教授）

坂井 敦 （日本医科大学 医学部 講師）

藤崎 弘士 （日本医科大学 医学部 教授）

星 貴之 （ピクシーダストテクノロジーズ(株) 取締役 CRO）

小田切 健太 （専修大学 ネットワーク情報学部 准教授）

3. 事後評価結果

細胞間接着が脆弱となっている急性創傷時を模した血管内皮細胞やマウス皮膚創傷治癒モデルを用いて、周期的圧や定圧刺激による血管新生のシグナル伝達機構の解明を主目的として、細胞骨格や膜変形のイメージングをもとに細胞変形シミュレーションモデル構築を検討した。さらに、圧刺激が血管新生だけでなく血管拡張作用も有すると予想し、発毛効果や浮腫改善作用についても検証を行った。

集束式非接触超音波は感染予防という点でも優れ、急性創傷について一定の治癒効果が認められたことは、十分に評価できる。さらに、発毛促進技術（機器）の開発にも繋がり、社会的意義は十分に認められる。また、国内外における新規学術領域の立ち上げや企業との連携ならびに若手研究者のキャリアパスへの対応も評価できる。

一方で、非接触超音波による血管新生シグナル伝達機構の解明による創傷治療法の検討から、研究の過程で注目された発毛促進の検討に進んだことで、主題となっていた「超音波刺激と創傷治癒のメカニズム」は、十分な解明には至らなかった。

細胞膜上の67kDaラミニン受容体(67LR)の生理的機能はとても興味深く、今後の研究展開や論文発表、将来において臨床へ繋がることに強く期待したい。

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。

(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：

心筋メカノバイオロジー機構の解明による心不全治療法の開発

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

小室 一成 （東京大学 大学院医学系研究科 教授）

研究開発分担者

油谷 浩幸 （東京大学 先端科学技術研究センター 特任研究員）

仁田 亮 （神戸大学 大学院医学研究科 教授）

池内 真志 （東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 教授）

3. 事後評価結果

心不全の発症に繋がる心筋メカノバイオロジー機構の解明を目指し、基礎的および臨床的側面から分子レベルの多くの成果が得られたこと、特に、世界に先駆けて心筋細胞のシングルセルRNA-seq解析を成功させ、マウス圧負荷心不全モデルやヒト心不全患者の心筋細胞を解析したことで、心筋メカノバイオロジー機構に関する分子機序および治療標的分子の同定に大きく貢献した。

これらの基礎研究の成果を多くの学術誌で発信し、知的財産を確立しただけに留まらず、臨床ガイドラインへの反映などに繋げていることは大きく評価できる。また、医学部生への連続講義等のアウトリーチ活動や若手研究者のキャリアパスへの支援も高く評価できる。

今後、検体採取法の開発や病態に関与する分子機構を解明するとともに、得られるバイオマーカーを用いた診断、病態経過の観察といった医療技術の発展に大きく貢献することが期待できる。また、研究開発代表者のグループだけでなく、チーム全体としての論文発表に繋がること、さらに、当初の目的にあったインテグリンをはじめとするセンサーの役割も含め、社会的ニーズが高い心不全の発症メカニズムの統合的な解明や、伸展刺激が分子や遺伝子発現の変化を惹起するメカニズムの解明を期待したい。

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。