

平成30年度
革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ
「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
課題事後評価結果

平成31年3月

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：新井 敏 (早稲田大学)
 - (2) 代表者：家田 真樹 (筑波大学)
 - (3) 代表者：片野坂 友紀 (岡山大学)
 - (4) 代表者：神谷 厚範 (岡山大学)
 - (5) 代表者：齋藤 琢 (東京大学)
 - (6) 代表者：島本 勇太 (国立遺伝学研究所)
 - (7) 代表者：辻田 和也 (神戸大学)
 - (8) 代表者：鳥澤 勇介 (京都大学)
 - (9) 代表者：林 久美子 (東北大学)
 - (10) 代表者：福原 茂朋 (日本医科大学)
 - (11) 代表者：古川 哲史 (東京医科歯科大学)
 - (12) 代表者：三好 洋美 (首都大学東京)
 - (13) 代表者：吉村 建二郎 (芝浦工業大学)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、物理的刺激の生体における感知・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に起因する様々な物理的刺激（細胞を取り巻く微小環境の機械的刺激を含む）に晒されていると同時にそれらを自らの成長、分化、増殖、死、形態形成、運動の調節などに利用していることが明らかになってきました。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態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、成長や創傷治癒における秩序だった組織形成、その破綻としての疾病の発症、あるいは組織・臓器の再生医療に至るまで、現在十分に解明が進んでいない生物学的及び医学的課題の解決に大きな突破口を開く可能性があります。また、我が国が誇るバイオナノ界面技術や MEMS 技術などの先進技術を活用することにより、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

研究開発終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

研究開発総括

曾我部 正博 名古屋大学大学院医学系研究科メカノバイオロジー・ラボ 特任教授

研究開発副総括

安藤 譲二 獨協医科大学医学部 生体医工学研究室 特任教授

評価委員

長田 義仁 国立研究開発法人 理化学研究所 客員主管研究員

小寺 秀俊 国立研究開発法人 理化学研究所 理事

佐藤 正明 東北大学 学際科学フロンティア研究所 顧問

重松 貴 オリジナルモバイオマテリアル株式会社 品質保証部

武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター 理事

成瀬 恵治 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科システム生理学 教授

西本 尚弘 株式会社島津製作所 基盤技術研究所 副所長

水村 和枝 名古屋大学 名誉教授

(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27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：人工オルガネラ熱源の作製と細胞機能の温熱制御

2. 研究開発代表者名：

新井 敏（早稲田大学理工学研究所 研究院講師(次席研究員)）

3. 事後評価結果

従来の温熱療法技術を「細胞機能と熱（または温度）」の視点で俯瞰し、細胞で起きる熱的な変化が、細胞内の現象にどのような影響を与えるのかを体系的に理解するため、本研究では、細胞内で特定の場所を加温し、その温度変化をモニターできるナノ粒子（NanoHeater）を開発した。さらに、細胞の状態を観察する蛍光イメージング技術として赤・緑・青の ATP センサーも作成した。これらのシステムを活用することで、熱ストレスによって生じる細胞内応答のイメージング解析が本研究では可能となり、細胞の内側、外側から加温した場合に効果の差異があることや、がん細胞や筋肉細胞など様々な細胞での生体応答について解析を進めている。さらに、国内外において共同研究を進めており、特許取得も積極的に行っている点も高く評価できる。今後、温熱療法を含めた医療への展開を目指す場合、実際に臨床現場で行われている方法と *in vitro* の細胞実験の関連を検討するためにも、臨床医など専門家との共同研究を期待する。また、熱の生物学的効果に関する基礎的な研究についてもぜひ挑戦していただきたい。

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。

(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：伸展刺激による心筋リプログラミング制御の分子機構解明と心臓再生への応用

2. 研究開発代表者名：

家田 真樹（筑波大学医学医療系 教授）

3. 事後評価結果

これまでに、心筋の分化成熟過程に機械的刺激が重要であることは報告されているが、研究開発代表者が以前より研究を進めていた心筋リプログラミングと機械刺激の関連は不明であった。本課題では心筋リプログラミングを促進する生体内心臓環境の一部を *in vitro* で再現できる機械的刺激条件を見出し、その条件下で細胞培養することで、心筋リプログラミング効率が数倍に改善した。また、機械的刺激が及ぼす遺伝子発現レベルの変化や、細胞内シグナル経路機構を明らかにした成果は顕著である。論文発表、講演について積極的に行っている点は評価されるが、得られている研究成果について、適切な特許戦略をとることを望む。

今後は、培養基質の硬さによる効果以外(伸展刺激など)の負荷をかけた状態における変化について、定量的に評価することで、さらにメカノバイオロジーに結びつくようなシグナル伝達や分化機構に関する継続した研究を期待する。また、臨床応用に向けてはまだ超えなければならないハードルは多いが、医療分野への貢献に繋げてほしい。

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：生体の機械受容機構の分子基盤と生理的意義の解明による革新的医療ターゲットの確立

2. 研究開発代表者名：

片野坂 友紀 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教)

3. 事後評価結果

本研究では生体内に広く存在する多機能メカノセンサーTRPV2に着目し、各部位における機械受容システムの分子的基盤と生理的な役割について明らかにする事を目指した。研究代表者が樹立した5種類12系統のTRPV2ノックアウトマウスを使い、様々な組織(心筋、骨格筋、平滑筋、内皮細胞など)におけるTRPV2の生理的役割を明らかにした点は非常に興味深い。また、これらのノックアウトマウスを広く領域内外に提供しており、メカノバイロロジー研究の進展に貢献していること、さらに積極的な知財出願、論文発表についても評価出来る。ただし、TRPV2による機械刺激特異的なシグナリングとノックアウトマウスの表現型変化との関係についてのより詳細な検討を実施してほしかった。

今後は、作出したノックアウトマウスや本研究で得られた知見を積み上げると共に、チャンネルレベルでの定量的な解析など、メカノバイロロジーの視点からのアプローチを再考した上で、今後の研究や創薬研究などの医療応用への展開を期待している。

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。

(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：圧反射求心性神経のメカノバイオロジー機構の解明と、神経操作医療の試作

2. 研究開発代表者名：

神谷 厚範（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）

3. 事後評価結果

圧反射求心性神経は動脈組織に負荷される機械的刺激を感知し、脳を介して全身の自律神経、循環器系臓器等を調節、生体恒常性を維持しており、これらの破綻は低血圧や脳出血につながる高血圧が誘発される。しかし、動脈組織内で圧反射求心性神経がどのように機械的刺激を受容し、反応するのか不明であった。本研究では大動脈や頸動脈に分布する血圧感知センサーが血圧に応答し、圧反射求心性神経を活性化する現象を可視化する技術の開発に成功した。さらに、その解析から、血圧の感知は個々の神経ではなく神経線維が集団として行われていることも明らかにした。また、ウイルスベクターによる特定臓器の求心性神経の操作法等の革新的な技術開発にも取り組んだ。ヒトへの実装はまだ多くの検討が必要ではあるが、神経操作の医療技術応用を目指し継続して研究を進めていただきたい。

今後は、血圧が神経に作用する際に発生する力の種類やその大きさ等ミクロな視点での評価を含め、工学系の研究者と連携し、より詳細なメカノバイオロジー視点からのメカニズム解明を期待する。また、本課題に関する論文発表や知財の獲得を積極的に進めていただきたい。

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。

(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：ストレス強度に応じた関節軟骨細胞のメカノレスポンスの変容機構の解明

2. 研究開発代表者名：

齋藤 琢（東京大学医学部付属病院 准教授）

3. 事後評価結果

肥満や過酷な労働、外傷後の関節不安定性などの過度な力学的ストレス負荷が関節軟骨を変性に導き、運動器疾患を発症することが知られているが、その分子メカニズムは不明である。本研究では軟骨細胞のメカノレスポンスがストレス強度に応じて変容するメカニズムを解明することを目指した。その結果、軟骨細胞に力学的伸展負荷刺激を与えることで **Rac1-ROS-NfκB** 経路を経て、**Gremlin-1** を誘導、下流のシグナルが活性化され、最終的に軟骨変性に至る一連のメカニズムを明らかにした。また、適度な運動によって軟骨組織が適正に保たれる研究にも着手しており、解析途上ではあるが、今後の進展に期待が持てる。力学的ストレスから軟骨変性に至る分子レベルでメカニズムを解明したことは、基礎科学としての成果だけでなく、今後の医療応用につながるという点からも有用性は高い。

今後は、**in-vitro** での圧力や張力が実際の生体内で発生する応力と一致するのかを定量的に解析するメカノバイオロジー的な視点から研究を進めてほしい。また、成果が論文としてまだ公表されていない点は、残念であるが、特許取得と合わせて、今後も継続して続けていただきたい。

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。

(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：細胞核のマイクロメカニクスと機械受容メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

島本 勇太 (国立遺伝学研究所新分野創造センター 准教授)

3. 事後評価結果

本課題では細胞中で遺伝情報を格納し発現を制御する核が、力学的刺激を感知し、どのように内部の生化学状態を変え、応答するかについて、直接定量的な力計測で解析評価する手法の確立を目指した。その結果、ガラスを微細加工して作成したマイクロニードルを用い、顕微鏡下で細胞核をマニピュレートすることで、力と変形の間を定量的に解析できる計測システムを確立した。さらに、本技術を利用することで、細胞から単離した核の硬さと粘弾性を算出し、それらのパラメータが細胞の生化学状態によって変化する様子を定量的に測定することが可能となった。また、研究開発体制は少数ではあるものの、効率よく適切に進め、論文やアウトリーチ活動も積極的に実施しており、評価できる。ただし、開発したデバイスはメカニクスを分析する手段としては改善の余地が残されている印象がある。また、核のメカニカルな性質の変化と核の機能に関する実験及び考察については物足りなさが残るため、今後の研究で掘り下げていって欲しい。

研究プロジェクト全体として、デバイスを用いた核のメカニクス解明は新たな研究分野として興味深いため、今後は様々な分野の研究者と連携し、新たな知見・技術につなげていただきたい。

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。

(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：癌細胞の浸潤・転移を司る細胞膜の張力を介したシグナル伝達機構の解明

2. 研究開発代表者名：

辻田 和也（神戸大学バイオシグナル総合研究センター 講師）

3. 事後評価結果

悪性がん細胞は正常細胞と比較して、柔らかく、移動能・浸潤能が高いことが報告されているが、細胞自身の硬さ・柔らかさに対し応答する分子機構は不明であったため、本研究では、細胞膜に作用する膜張力の観点から研究を進めた。正常細胞・がん細胞の膜張力を光ピンセットにより直接的に計測することで、張力が低い場合にがん浸潤性が高くなることを示し、その際のアクチン分布と細胞の運動性との関係を明らかにした。併せて、膜張力を感知する BAR タンパク質を介して細胞の運動や浸潤を制御することも示し、細胞膜張力の変化ががん細胞の浸潤・転移を抑制できることを示唆する結果は臨床的にも非常に価値が高い。これらの知見は、がん治療および予防に向けた有力な方法になりうるため、基礎・医療応用の両面で研究を継続して欲しい。

また、今後さらなる研究の発展につなげるためにも、原著論文発表及びアウトリーチ活動を積極的に行うと共に、特許取得も並行して進めていただきたい。

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。

(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：生体内のメカニカル刺激を模倣したデバイスの開発と造血機能の再現

2. 研究開発代表者名：

鳥澤 勇介（京都大学白眉センター 特定准教授）

3. 事後評価結果

本研究は研究代表者が主に研究対象としてきたマイクロデバイス技術を駆使することで、生体内のメカニカルな刺激を模倣し、さまざまな細胞機能を再現することを目的とした。その結果、3D血管網デバイスなどの生体内模倣デバイス、さらにそれらのデバイスに力学的な負荷を与える装置を開発した。本課題で開発したデバイスや装置は、*in vitro*で使用可能な各組織の生体模倣デバイス及び医薬品の評価モデルとして医学分野に、また、生物学分野の研究で色々な実験のプラットフォームに利用できる可能性があり、その発展性については評価できる。すでに、国内の他分野研究者と連携を進めており、様々な研究・技術開発に応用できるようになる可能性は高い。ぜひ、適切な特許戦略をたて、申請を進めていただきたい。

ただし、当初目標に掲げていた造血チップ、骨髄チップ等の作成については研究途上であり、現在完成しているデバイスにも改善点があることから、今後も継続して研究開発を進めていただきたい。また、本デバイスを用いて、力学的な負荷で分化やシグナル伝達などの細胞応答について詳細な解析を進め、メカノバイオロジーとしての視点でさらなる検証を行って欲しい。

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：ゆらぎを利用した低侵襲な力測定による神経細胞オルガネラ輸送の解明

2. 研究開発代表者名：

林 久美子（東北大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

神経細胞軸索ではシナプス形成に必要な物質は小胞へ格納され分子モータータンパク質のキネシンやダイニンにより輸送される。この輸送障害はアルツハイマー病などの神経疾患との関与も報告されているが、既存の力測定は光ピンセット等を用いた侵襲的な方法であり、正確な小胞輸送に関連する力の影響を十分に捉えているとは言い難い。そこで本研究では、細胞内分子に働く力に関する低侵襲性測定技術の開発を目指した。その結果、非平衡統計力学のゆらぎの定義に基づいて、小胞重心位置のゆらぎ運動から小胞に働く力(分子モーター数を推定)を蛍光顕微鏡の観察画像から計算するアルゴリズムを開発した。本計算は神経の軸索輸送だけでなく、線虫でのシナプス小胞前駆体輸送、魚類メラノソーム輸送へも適用可能な結果も出てきている。また、本研究の非侵襲力測定法について論文化し、ソフトウェア開発及び特許取得に結びつけた事は評価出来る。ただし、今後の技術応用にむけては、推測されたモーター数や力の実証実験及び、使用する細胞等の測定に関する条件検討を行った後、既存の測定法との比較検討を進めていただきたい。また、期間内に完了できなかった分子モーターの一分子実験やミトコンドリア輸送に関する解析については、継続して研究を進めてほしい。

以上により、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：血管新生におけるメカノトランスダクション機構の解明

2. 研究開発代表者名：

福原 茂朋（日本医科大学先端医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

血管新生には内皮細胞における様々な刺激受容が関与していると示唆されているが、未だ不明な点が多い。本研究ではゼブラフィッシュをモデルとし、蛍光生体イメージング解析により、メカノトランスダクションが血管新生を制御するメカニズムの解明を目指した。その結果、内腔圧が血管新生に対し負に作用していることや、血管の部位による伸長の違いを見出し、血管新生と力学負荷に関する興味深い基礎的な知見が得られた。また、独自の光活性化型張力モジュレーターを開発し、細胞間接着部位の張力操作にも取り組み、新たな評価系への応用へつながる可能性がある。ただし、細胞間相互作用の定性的な計測はされているが、定量的な計測や実験及び考察などについてより踏み込んだ研究を進めてほしかった。

血管新生に対する新たな概念を提供している点は評価できるため、今後は上述したようなメカノバイオロジーの視点から詳細な解析と開発したモジュレーターの応用・改良に取り組み、基礎および応用につながる研究を継続していただきたい。また、本成果について論文投稿と特許取得に向け、早急に準備を進めていただきたい。

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。

(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：心臓メカノセンサーpannexin を標的とする革新的医療技術の創出

2. 研究開発代表者名：

古川 哲史（東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授）

3. 事後評価結果

心臓は収縮・拡張など常に物理的刺激の影響下にあり、心臓メカノセンシング機構の破綻は心肥大や心不全などの心疾患との関連が示唆されている。本研究では、心臓組織で発現するメカノ刺激応答分子である Pannexin(Panx)に着目し、心臓における役割の解明及び Panx を標的とする薬物の探索を目指した。まず、Panx-1 欠損マウスに圧負荷を加えると、心機能が有意に低下するが、その機構としてミトコンドリアの機能低下が関与していることを明らかとした。その過程で、Panx-1 発現が細胞膜だけでなく、ミトコンドリア外膜にも発現している新たな知見も見られた。さらに、心筋梗塞が発生した際、梗塞前狭心症があると軽症で済む「虚血プレコンディショニング」の発生メカニズムに Panx-1 を介した ATP の細胞外放出が関わることを明らかにした。

一方で、心筋の圧負荷に対して、メカノセンサーとして Panx がどのように働いているのかについては検討が進んでいないことから、今後は力学的な考察も含めた、メカノバイオロジーとしての成果が得られることを期待する。また、本研究成果の早期論文化及び、Panx の活性スクリーニング系については、医療応用にもつながる可能性があるため、専門家や産業界との連携も視野に入れて研究を進めていただきたい。

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：ナノ構造による遺伝情報選択制御の力学機構の理解と幹細胞分化制御への応用展開

2. 研究開発代表者名：

三好 洋美（首都大学東京大学院システムデザイン研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究は、細胞外ナノ構造からの局所刺激により、幹細胞の核内遺伝子配置をコントロールし、細胞の分化状態を制御することを目指した。ヒト間葉系幹細胞の骨芽細胞への分化に焦点を当て、細胞が接着する基質の微細構造に基づいた解析を行った結果、一定の分化抑制効果のある特定の基質パターンを発見し、今後の展開へむけた知見が得られた。その他、アクチン細胞骨格の細胞核に対する力学的作用について、核内ビーズ留置による動きの観察から細胞内粘弾性を算出し、転写活性の測定結果と結び付けるなど、興味深い実験結果も得られている。研究期間中に施設の移動や組織変更があり、環境変化がある中、ラボ全体をまとめ、研究を進めてきたことは評価されるが、本課題で得られたデータ同士を関連付ける際、推測と仮説に基づいた説明が散見され、まとまりを欠いた印象を受けた。

今後は、例えば細胞とパターンの接着様式など、基礎となる定量データを押さえた上で、元来極めて難しい基質トポグラフィと刺激感知シグナルの関係性という課題に挑戦して欲しい。

以上により、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：メカニカルフィードバックによる繊毛の自律的運動制御機構の解明

2. 研究開発代表者名：

吉村 建二郎（芝浦工業大学システム理工学部 教授）

3. 事後評価結果

生体は運動の結果を機械受容により検出し、その力発生を制御している。ただし、姿勢制御のような個体レベルでの研究は進んでいるが、細胞レベルでの機械受容・力発生へのフィードバックについては不明な点が多い。そこで、本研究ではクラミドモナスの繊毛運動に着目し、そのメカニズム解明を目指した。繊毛に発現する TRP11 チャンネルの各種変異体を単離作成し、機械刺激に対する反応性と重力走性の程度が TRP11 の発現量に依存することを見出した。また、TRP11 以外の TRP チャンネルについても解析を行い、重力走性のみならず熱走性、浸透圧感知にも関与している可能性を明らかにした。さらに、X にヒト TRP チャンネルを発現するバイオアッセイ系も開発しており、TRP チャンネル作用薬をスクリーニングする系として、医療応用にも期待ができる。

今後は、様々な物理刺激に対して、TRP チャンネルがどのような応答機構を有し、異なる刺激をどのように判別するのかについて詳細な解析を期待したい。また、達成できなかった繊毛内のカルシウムイオン動態のイメージングについても開発の継続を望む。研究体制については領域内外との連携のみならず、学生への教育・実験技術の継承にも取り組んでおり、評価できる。また、スクリーニング系については企業との連携も視野に入れ進めていきたい。

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。