

令和元年度
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

令和2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28年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：宇都 甲一郎（国立研究開発法人物質・材料研究機構）
 - (2) 代表者：大橋 一正（東北大学）
 - (3) 代表者：近藤 武史（京都大学）
 - (4) 代表者：辰巳 仁史（金沢工業大学）
 - (5) 代表者：長瀬 美樹（杏林大学）
 - (6) 代表者：原 雄二（京都大学）
 - (7) 代表者：檜山 武史（岡山大学）
 - (8) 代表者：吉村 成弘（京都大学）

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

小寺 秀俊 国立研究開発法人理化学研究所

佐藤 正明 東北大学 名誉教授

重松 貴 オリジナル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神経研究所 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経営戦略室ヘルスケア事業戦略ユニット
ユニット長

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
- ・インキュベート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28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：光駆動型動的細胞操作材料の開発と構造力学場記憶機構の解明

2. 研究開発代表者名：

宇都 甲一郎（国立研究開発法人物質・材料研究機構
国際ナノアーキテクトニクス研究拠点 独立研究者）

3. 事後評価結果

過去の力学環境から得た情報を保持する「力学場記憶」は細胞の興味深い特性であるがその分子生物学的メカニズムは全く明らかとなっていない。本研究開発課題では、代表者がこれまでに開発を行ってきた光で操作できる形状記憶培養基材を応用し、接着させた細胞に物理的刺激を作用させるデバイスの開発とメカノセンシング機構の解明を目指した。

研究代表者の専門を生かし、温度変化を必要とせず、光刺激などで硬度や形態を制御できる基材や溶解液体としてふるまう流動性培養基材など、多様な細胞基質を開発した点は今後のメカノバイオロジー研究に極めて有用な成果である。さらに、これらの基材をベースに生体内環境を模擬し、複雑な力学刺激を負荷することが可能なデバイスも開発しており、将来的に細胞の力学応答評価法へ応用できる可能性を示した意義は大きい。

ただし、当初計画の重要な部分を占めていたと思われる細胞培養基材の構造力学的環境変化による幹細胞の分化制御とその機構解明に関する詳細な検討には物足りなさが残るため、今後も継続して研究で取り組んで行ってほしい。また、稀有な材料を活かす分野は多岐にわたると考えられるため、生物学分野の先生との共同研究を密接に行い、お互いに必要な技術や研究方法を交換しより良い研究結果が得られることを期待する。

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：アクチン骨格再構築に関連するメカノセンサー蛋白質の同定とその機能解明

2. 研究開発代表者：

大橋 一正（東北大学大学院生命科学研究科 教授）

3. 事後評価結果

組織を構成する細胞は機械的な力を感知して適切な力覚応答を行うことで、恒常性の維持、組織形態形成といった生体反応を司っているが、その分子機構は未だ不明な点が多く残されている。本研究は、細胞に作用する機械的な力の刺激を受容して細胞内の化学的なシグナルに変換し、アクチン骨格の再構築を制御する分子機構を、低分子量Gタンパク質Rhoファミリーの活性化因子である制御因子の一つであるSoloに着目し、解明することを目指した。

その結果、細胞—基質間、細胞間に生じた張力に反応して起こるアクチン骨格の再構成による細胞の形態・配列の変化や集団移動、管腔形成、嚢胞形成にSoloが果たす役割を明らかにしたことは優れた成果である。さらに、Soloの上流に存在するシグナル分子が調節因子として働くことを見いだした点も評価できる。また、機械的力の可視化技術開発(テンションプローブ)はメカノバイオロジーの基盤技術として応用範囲が広いと考えられることから、研究の進展を期待する。

一方で、当初目標に掲げていたタンパク質の網羅的な解析、及び力の刺激を受容するアクチン線維のメカノセンサーとしての機能の、機構解析については研究途上であり、今後も研究を継続していただきたい。

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：上皮組織の形状変化を介したメカノフィードバックによる器官形成機構の解明

2. 研究開発代表者名：

近藤 武史（京都大学大学院生命科学研究科 特定助教）

3. 事後評価結果

器官の形成は細胞が生み出す力により駆動される物理現象として捉えられ、細胞の振る舞いが時空間的に協調することにより達成される。また、器官の機能は細胞の生化学的な性質に依存していることも知られているが、この物理的現象と生化学的現象の両者を調和させるメカニズムについてはあまり理解が進んでいないことから、本課題ではその解明を目指した。

ショウジョウバエ胚発生における気管形成について遺伝子発現の解析によって運命決定因子のTrh遺伝子とその上流に位置するR15F01の関係を明らかにするとともに、タンパク質の発現状態をタイムラグなくライブ観察できる実験系を新たに確立した点は、発生生物学の観点から一定の成果と考えられる。また、学会発表や論文などのアウトリーチ活動も適切に実施しており評価できる。

ただし、スクリーニング系の構築に時間がかかり、当初目標としていた気管(管腔)形成におけるメカノバイオロジー機構(形態の変化—力覚—遺伝子発現調節)の明確なメカニズムは解明できていないことから、今後より一層の研究を期待する。そのためにも、領域内外の他の研究者との共同研究をより密に行い、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：アクチン線維がメカノセンサーとして働くメカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

辰巳 仁史（金沢工業大学バイオ・化学部応用バイオ学科 教授）

3. 事後評価結果

体の細胞は筋肉が発する力を含め、様々な力を受けている。この力は細胞を支えるアクチン線維などの骨格を変形させ、張力を発生する。張力は、生命の維持に重要と報告されているが、その機構はよくわかっていない。本研究では研究代表者が見いだした張力センサーとして働くアクチン線維について先端的光学技術を用い、そのセンシング機構を分子レベルで解明することを目的とした。

独自に開発した1分子可視化・ライブイメージング技術により、アクチンに張力が作用したときに起こるアクチン線維の切断現象を観察可能とし、コフィリンとAIP1の役割と作用の仕組みを明らかにした。また、基板へのアクチンの固定方法など、他研究へ応用できる実験系を構築しており、今後のメカノバイオロジー研究の基盤強化につながる点は高く評価できる。

一方で、アクチン線維が力を受容した後のシグナリングに関する検討が進んでいないことから、今後は本研究開発で構築した技術基盤を元に、その点を明らかにしていただきたい。

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：腎糸球体ポドサイトのメカノバイオロジーの解明と糸球体内圧評価法の開発

2. 研究開発代表者名：

長瀬 美樹（杏林大学医学部 教授）

3. 事後評価結果

腎糸球体内圧測定的重要性は認識されているものの、その測定法及び評価法の開発は進んでいない。本課題では、腎糸球体ポドサイトにおけるメカノセンシング分子機構を、Rhoファミリー低分子量Gタンパク質とアクチン/ミオシン、メカノセンサーに着眼して解明し、さらに糸球体内圧の簡便な評価法開発の手がかりとして、糸球体内圧を反映する指標を探索することを目指した。

糸球体の伸展刺激に対してポドサイト内で生じるシグナリングが腎障害に繋がる分子機構を明らかにしたこと、急性腎障害のモデル実験におけるTRPV2発現の異常亢進の発見、さらにin-vivoにおける糸球体の微小形態や圧変化の3次元評価法の開発など、今後の展開へ向けた興味深い知見が得られた。また、臨床医学的に重要な課題である高血圧による腎障害のメカニズムを、糸球体ポドサイトのメカノレスポンス解析から理解するという挑戦的な試みを進めたことは評価できる。一方で、開発目標の糸球体内圧の評価法開発や「糸球体内圧の上昇とポドサイトへの伸展刺激に関する関係性解明」については思っていたような進捗が得られなかった。今後はバイオメカニクスの専門家との共同研究を実施し、実際の組織における力を想定した研究が実施されることを期待する。

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：リン脂質フリッパーゼを介する膜張力感知機構の筋管形成における役割

2. 研究開発代表者名：

原 雄二（京都大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

細胞融合は様々な個体形成に関与する秩序だった生命現象であるが、その詳細なメカニズムは不明な点が多い。本研究では筋芽細胞の融合から筋管形成に至る分子機構に関して、膜張力と生体膜リン脂質のとんぼ返り（フリップ・フロップ）運動に依るリン脂質配向性の連関の面から解明することを目的とした。

その結果、リン脂質のフォスファチジルセリン（PS）が細胞膜外層に存在すると機械受容チャネルのPIEZO1の活性化が抑制されているが、張力によりPSが細胞膜内層に移動するとPIEZO1が活性化し、カルシウム流入反応が起こる結果、アクトミオシンが形成されて筋管が形成されることを見出した。この成果は、細胞融合と筋管形成に関する今後の研究に対する重要な足がかりとなる重要な成果であり、今後の展開も期待できる。また、多くの共同研究者の巻き込みを図ったこと、適切に論文発表などのアウトリーチ活動も実施していることも高く評価できる。

一方で、リン脂質輸送体自体が力を感じ取るのか、もしくはリン脂質輸送体を活性化する最初のトリガーが細胞膜張力の変化なのか、などの部分は未だ不明であるため、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。

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：脳内浸透圧/ Na^+ レベルセンサーの動作機序と生理機能の解明

2. 研究開発代表者名：

檜山 武史（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 講師）

3. 事後評価結果

脱水時には、体液 Na^+ レベルが上昇し、水分欲求（口渇感）が高まると同時に、塩欲求の低下（塩分忌避）が起きるため、脳に浸透圧や Na^+ レベルを感知するセンサーが存在すると言われていたが、その制御を担う細胞もそのセンサー分子も実体は不明だった。そこで、本研究では口渇感や塩分忌避に直接つながる脳内センサー分子の解明と、そのセンサーからの情報伝達経路の解明を目標とした。

その結果、脱水により体液 Na^+ レベルが上昇した時に Na^+ レベルセンサー Nax が活性化、その情報が伝達され塩欲求が抑制されるまでの仕組みを解明し、これが体液の Na^+ レベルの上昇による血圧上昇の脳内機構の鍵分子であることを明らかにした。メカノトランスダクションの感知(力覚)に直接関わるものではないが、血圧という体内圧刺激の調節という意味で、メカノバイオロジー/循環器医療の最重要課題の一つであり、得られた結果は国際的に認められる成果と評価する。

今後は、直接メカノトランスダクションが関与すると考えられる、脳細胞の浸透圧変化に応答する仕組み、浸透圧を感知するセンサー分子探索などに関する、より詳細な研究を期待するとともに、知財獲得についても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：低侵襲細胞表層イメージングによる細胞の内因性力発生・維持システムの動作原理解明

2. 研究開発代表者名：

吉村 成弘（京都大学大学院生命科学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

多くの細胞は、外部からの力学的刺激を受容する能力と、それに対して応答する能力を持ち、その均衡を保つことで分化、発生、運動など細胞の運命決定や様々な環境変化に適応することができる。しかし、その詳細なメカニズムは不明であったことから本研究では、細胞の力学的刺激に対する受容・応答の分子基盤を理解することを目指した。

代表者が開発した高速AFMにより、これまで可視化できなかった細胞膜直下にある表層アクチンの動態を生細胞でイメージングできるようになり、この方法と細胞伸展装置を組み合わせることで、細胞の食胞作用において、膜張力の上昇により阻害されるステップを同定することに成功しており、メカノバイオロジー研究として高く評価できる。また研究開発体制の構築、研究成果発表と共に、高校でのアウトリーチ活動など研究開発のみならず、次世代の研究の担い手の育成にも力を入れている点も評価に値する。

今後は、細胞膜からのエンドサイトーシスの形成過程と膜張力の関係を定性的に観察して解析するのみではなく、定量的な解析を期待したい。その際には、数理/力学の専門家との連携を行うと共に、研究代表者が持つ独自の実験システムを最大限に生かすことで、細胞のメカノバイオロジー領域の独創的な研究展開をしてほしい。

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。