

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29年度採択ソロタイプ（PRIME）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29年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：岩城 光宏（理化学研究所）
 - (2) 代表者：オケヨ ケネディ オモンディ（京都大学）
 - (3) 代表者：久原 篤（甲南大学）
 - (4) 代表者：杉村 薫（東京大学）
 - (5) 代表者：須藤 亮（慶応義塾大学）
 - (6) 代表者：田村 優樹（日本体育大学）
 - (7) 代表者：豊島 文子（京都大学）
 - (8) 代表者：仲矢 道雄（九州大学）
 - (9) 代表者：田中 恵子（野々村 恵子）（基礎生物学研究所）

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ていたか
- ・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

(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： DNA ナノバイオデバイスを用いた心筋細胞の力場イメージングと光制御技術の開発

2. 研究開発代表者名：

岩城 光宏（理化学研究所 生命機能科学研究センター 副チームリーダー）

3. 事後評価結果

骨格筋や心臓は、モータータンパク質のミオシンと細胞骨格のアクチンフィラメントとの相互作用によって生み出される力学的機能に特化したシステムである。このマイクロからマクロの階層で生み出される力場は、システム全体として調和のとれた効率的、協同的な力学機能を創発し、その機能破綻は種々の病気を引き起こす。提案者は DNA ナノテクノロジーを用いて、人工ミオシンフィラメントや、分子レベルでの力学的な力を高解像度にイメージングできる独自のナノバイオデバイス「ナノスプリング」を開発してきた。また、メカノ応答によって制御される 筋収縮や心臓拍動メカニクスの本質的理解と医療応用を目指して、ミオシンを始めとするサルコメアタンパク質動態を 1 分子解像度にて解析可能な人工ナノ筋肉の開発を行った。

DNA オリガミ技術を利用したコイル形状を持つナノスプリングを開発し、分子レベルの力学的な力を計測可能にした。当初対象としていた心筋細胞に代わって線維芽細胞の焦点接着斑に作用する力を計測することができ、メカノバイオロジーのこれからの研究において大変に有意義なツールになることが期待される。また、人工ナノ筋肉の開発と横紋筋の収縮機構解明に向けた取り組みにおいても、ミオシンモーターの 1 分子ダイナミクスを世界最高の解像度にて計測することに成功した。

領域内外の研究者と連携、協力関係ができており、研究開発体制も適切に組織されていたと考えられる。直接の研究成果に関し、論文発表と知財取得で努力もなされている。

将来的に光操作によりナノスプリングを伸縮させて非侵襲な力学刺激を加える事や、心筋症・難聴などでの薬剤応答の評価などのメカノ医療の基礎技術となりうる。非常に基礎的、原理的な研究が社会実装への展開も期待できるというよい研究である。

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： 微小培養環境制御に基づく幹細胞組織のメカノバイオロジー研究

2. 研究開発代表者名：

オケヨ ケネディオモンディ (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 講師)

3. 事後評価結果

多能性幹細胞は、適切な分化誘導により、構造的・機能的に体内の組織に似た「臓器モデル」を自己組織化的に形成する能力を有している。これらの組織や臓器モデルは創薬分野のみならず、再生医療にも応用が期待されている。本研究では、多能性幹細胞の集団を対象とし、細胞を取り巻く物理的・空間的な微小環境を調節することにより、幹細胞の分化や形態形成、さらに機能獲得の諸過程のメカノバイオロジー機構解明を目指した。そのため、独自技術であるマイクロメッシュ培養法を開発し、それに基づき、多能性幹細胞の自己組織化と分化方向性制御ならびに細胞シートにおける細胞配向性制御とそのメカノバイオロジー機構の解明に取り組んだ。

メッシュ構造基板上で誘導される自己組織化の状態でメッシュ内部位（組織形状）依存的に分化の程度が異なるという現象は大変に興味深く細胞内力学環境との関連が深いと思われる。筋芽細胞を用いた細胞配向性の研究と結果は大変に興味ある内容であり、これからの細胞研究において種々の応用可能性を秘めた内容となっている。また、細胞内力学環境と細胞機能発現あるいは細胞応答性は大変に興味深いメカノバイオロジーの主題とも言える内容であり、今後とも継続した研究の展開を期待したい。

研究開発体制は概ね適切に組織されていたと考えられ、当初予定されていなかった細胞の配向性制御については、2つの企業とのコラボレーションも開始されている。生分解性の材料を使用した細胞シートの開発によって臨床応用研究やメッシュ培養技術の応用として創薬の領域に繋げようとしており、本プロジェクトの成果の発展として期待したい。

科学技術コミュニケーション活動も図られており、特許の取得にも積極的に取り組んだ。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： 新規温度センサー分子の単離とそれを用いた応用技術の創出

2. 研究開発代表者名：

久原 篤 (甲南大学 理工学部 教授)

3. 事後評価結果

ヒトを含む動物において、温度は熱エネルギーの産生や細胞内外の情報伝達などの多彩な生命現象に関わり、代謝や睡眠などの生理現象に直結する重要な情報である。1997年、温度受容体として TRP 型チャネルが単離され、温度生物学分野が切り開かれた。これを機に生体調節に関わる温度情報処理の解析が飛躍的に進展している。一方で、TRP 以外の温度情報処理機構も見つかってきている。そこで本研究では、温度受容情報伝達に関する新たな分子の単離を目指した。そのための実験系として、線虫 *C. elegans* の低温耐性・馴化現象とそれに関わる温度ニューロンを用いた。

線虫の温度受容体の探索を行ない、これまで温度受容ニューロンとして知られていなかった頭部の感覚ニューロン(ASG)や、忌避性の化学受容ニューロン(ADL)が、温度受容ニューロンとして機能することを見出したことは新発見であり、高く評価される。メカノ受容体である DEG-1 が温度受容体として機能していること、TRPV のサーモセンサーとしての働きを解明し、その補強的な機能を有するものとして新規の温度受容体の候補遺伝子を見出したことは意義深い。

コロナ禍影響で未完となった共同研究項目は残念であったが、当初の計画に対しては概ね達成できており、原理を統合的に理解しようとする姿勢は優れた研究者が持つ共通の資質であり、今研究にはそのような姿勢が随所に観察され、将来の発展が望まれる。

研究開発体制は、小規模ではあるが適切に組織され機能していたと考えられ、優れたリーダーによる指導力によるものと高く評価したい。

科学的コミュニケーションにも積極的で、研究成果も着実に国際誌に掲載しており、さらに指導した学生の受賞等も評価される。

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。

(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： 応力場・変形場・シグナル場の同時計測とデータ同化による成長する上皮組織の力学の理解と予測

2. 研究開発代表者名：

杉村 薫 (東京大学 理学系研究科 准教授)

3. 事後評価結果

個体発生の過程で組織の変形は機械的な力により駆動されるので、成長する組織の変形は一般に、力学理論に基づいて理解する必要がある。よって、応力場と変形場を包括的に解析できる計測技術と理論モデルを構築できれば、生体組織成長の力学の理解が飛躍的に進展すると期待される。研究代表者らはこれまで、この目的に適う計測技術と理論を開発してきた。計測面では、上皮組織の応力と変形を一元的に定量するパイプラインを構築した。理論面では、細胞の形と配置の内部自由度を持つ多階層連続体モデルを構築し、モデルの数値計算と発生中の上皮組織が定性的に似た振る舞いを示すことを報告した。しかしながら、実験データと理論モデルの定量的な比較は未解決の課題として残されていた。本研究では、力・変形・シグナルのフィードバック機構を介して、組織が成長し、正しい形態を獲得する仕組みを明らかにすることを目指した。

力の作用と組織形成の関係を画像処理により、理論モデルからパラメーターを推定するという難易度の高い課題に挑戦している。開発した解析ツールは、今後活用されると思われ、適用例を増やして検証を継続されたい。ショウジョウバエ翅上皮の組織引張り応力駆動型の細胞配置換え過程で、アクチン脱重合因子 AIP1 と cofilin が細胞の力感知と力抵抗を担うことを明らかにし、細胞の正しい並べ替えに関わることを確認した。

論文数は少ないがインパクトの高い論文にも掲載されている、国際的な連携もされているので評価できる。

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： 間質流に誘起されるグリオーマ幹細胞の細胞集団浸潤機構の解明

2. 研究開発代表者名：

須藤 亮（慶應義塾大学 理工学部 教授）

3. 事後評価結果

グリオーマ細胞は、血管・くも膜下腔・白質路などの既存の経路を辿るようにして浸潤することが知られている。血管周囲のスペースやくも膜下腔は間質液の流れの経路になっていることも知られている。すなわち、グリオーマ細胞の浸潤経路と間質流の通り道が一致しており、この事実はグリオーマ細胞の浸潤には間質流が重要な役割を果たしていることを示唆している。本研究では、三次元培養のグリオーマ幹細胞に間質流を負荷するマイクロ流体デバイスの実験システムを構築し、間質流に誘起されるグリオーマ幹細胞の細胞集団浸潤機構の解明に取り組んだ。

グリオーマ幹細胞の浸潤の視点から癌の増殖・浸潤を捉えた研究で間質流による要因の影響を見た点で、新しい視点に立った研究を展開し、一定水準を満たす研究成果をえている。

マイクロ流体デバイスを用いたグリオーマ幹細胞の間質流への応答は分化状態に依存することを見出した。また、グリオーマ幹細胞は不均一な細胞集団を形成し、未分化な幹細胞が浸潤を先導する一方で、比較的分化した子孫細胞が後に続いて浸潤することを立証した。間質流の速度依存で誘起されるPiezo 1 を介した細胞内Ca²⁺濃度の上昇（カルシウム応答）が、グリオーマ幹細胞の浸潤や細胞増殖の活性化をおこすことを実験的に明らかにした。その下流のシグナルの伝達についても一定の評価ができた。今後、悪性腫瘍の浸潤、転移等を防止する治療薬、治療法の開発に発展することを期待している

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： HSF1依存的な熱ストレス応答が加齢により鈍化する機序の解明と克服 - 物理療法による健康寿命の延伸を目指して

2. 研究開発代表者名：

田村 優樹 (日本体育大学 体育学部 助教)

3. 事後評価結果

温熱療法は、古典的な物理療法として、整形外科や温泉療法として用いられている。研究開発代表者は、「温熱刺激が、骨格筋のミトコンドリアの生合成を促進すること」を世界に先駆けて明らかにした。一方、老齢マウスへ温熱刺激を与えても、骨格筋ミトコンドリアの適応性は、若齢マウスと比較して約50%程度に減弱していた。よって、老齢は、熱応答性の細胞内情報伝達経路を負に修飾し、ミトコンドリアの適応性を低下させた可能性が考えられた。本研究開発では、「老齢が温熱刺激によるミトコンドリアの適応性を減弱させた分子メカニズムの解明」を第一の目的とした。続いて、解明した分子メカニズムを踏まえて、老齢によるミトコンドリアの適応性の減弱を克服する栄養素材・薬剤を同定することを第二の目的とした。

個体レベルの、しかも老齢動物での研究と培養細胞レベルの研究を行き来して実施し、HFS1活性に関して考察を加え、HFS1の活性を制御するNADの影響等、これまで独立した経路と考えられてきた「細胞(熱) ストレス応答」と「エネルギー代謝」が相互作用を示すことを明らかにしたことは成果であると考え。NMNの真の臨床応用に向けた基礎的な知見あるいは適応範囲の見直し等に寄与する。

昨今のサプリメントとしてのNMNの摂取において、過剰摂取への警鐘となるものと考えられる。今後のヒトへの応用展開においても温熱療法とNMNの併用による効果の期待を持てる内容となっており、「適切な量のNMN摂取と湯治の推奨」を超える指針を出してもらいたいと考える。また、当初計画にはなかった5項目もの新たな研究が展開され、意欲的に取り組み、ハイスループットで異なる呼吸基質を用いた場合の呼吸を測り分けることができるミトコンドリア機能評価基盤の構築などの成果も得られた。

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。

(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： 皮膚の新陳代謝におけるメカノセンサーの機能解明

2. 研究開発代表者名：

豊島 文子（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

皮膚は、「触」「圧」などの外因的機械刺激や、体形変化に伴う表面積の「拡張」「収束」などの内因的機械刺激を常に受けている。これらの機械刺激に対応して皮膚の恒常性を維持するためには、表皮細胞の新陳代謝が重要である。しかし、機械刺激と皮膚の新陳代謝をつなぐ分子メカニズムや、メカノセンサーの役割は不明である。そこで本研究では、機械刺激と皮膚の新陳代謝の関連を明らかにし、糖尿病や加齢に伴う皮膚の機能低下のメカニズムを解明することを目的とした。

高脂肪食を与えたマウスや加齢マウスを対象に皮膚変性の機構を明らかにし、真皮の硬化が原因となって皮膚基底細胞でのPiezo1の持続的活性化を経て基底細胞の分化が起こることを明らかにした。また、マウスの腹部皮膚を持続的に牽引する実験系を確立し、それを用いた張力負荷により、真皮においてVEGF alphaの発現と血管新生が誘導され、血管依存的に真皮からの増殖シグナルと表皮基底細胞の増殖が誘導されることを明らかにした。

真皮-血管間のクロストークの多細胞ネットワークの解明を目的として、令和2年度JST-CREST「多細胞」に採択され、さらなる展開が期待される。

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： 機械的刺激を感知し、組織の線維化を促進する転写共役因子の機能解析とそれを基盤とした新規線維化治療法の開発

2. 研究開発代表者名：

仲矢 道雄（九州大学 大学院薬学研究院 教授）

3. 事後評価結果

線維化とは、コラーゲン等の細胞外マトリックスが過剰に産生された状態である。過剰な線維化は、組織を硬くすること等により、各種臓器の機能を大きく低下させる。従って、線維化の制御は、心筋梗塞後の心臓や喫煙による肺線維症、慢性腎不全、脂肪肝等、さらには難治性がんなど、実に様々な病気において極めて重要な課題となっている。組織の線維化は、コラーゲン等の細胞外マトリックスを産生する『筋線維芽細胞』という細胞群によって実行される。課題代表者は、生体機能があまりわかっていない「X」が、機械的刺激による筋線維芽細胞の分化状態の維持に大きく関与することを世界に先駆けて見出した。そこで本研究では、機械的刺激によって「X」が核内移行し、線維化因子の転写を促進するメカニズムをin vitro、in vivoの両面から明らかにすることを目的とした。

Xが、コラーゲン等の細胞外マトリックスからの機械的刺激により、核内移行し、筋線維芽細胞のマーカー分子および線維化因子の転写を促進したことを見出した。また、その機械的刺激による「X」の核移行には、Integrin β 1/FAK 経路が関与していることを示した。筋線維芽細胞への分化について機械的な刺激がどのように作用し、その後筋線維の産生に関与する転写共役因子としてのVGLL3の作用に注目して解析を進め、その機能の一端を明らかにしている。その際に基質からの機械的刺激が焦点接着斑のインテグリンを介してアクチン重合につながり、それがVGLL3が核内移行を制御し、結果的に機械的刺激が線維の産生につながるという一連の流れを解明している。

並行して、課題代表者は「X」を介する線維化のシグナル伝達経路がヒトの線維化病態と関連するかについても検討した。線維化という多くの臓器に見られる病態の解明に大きな一歩を踏み出し、治療への道筋を付けた点が高く評価できる。検討した結果が肥厚性瘢痕や全身性強皮症等の生成メカニズムと同じであれば、より使いやすい評価系で解析が進められ、治療法や治療薬の開発が加速できると考えられる。

有望な特許を出願されており、製薬企業との関係も記述されており、これら一連の研究は組織線維化による病態生理を明らかにし、組織線維化の改善に向けた薬剤開発にもつながるものと期待できる。

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： リンパ液循環を支えるメカノセンシング機構の解明

2. 研究開発代表者名：

田中 恵子 (野々村 恵子)

(自然科学研究機構 基礎生物学研究所 初期発生研究部門 助教)

3. 事後評価結果

リンパ管はリンパ液の循環を担う管であり、リンパ液の逆流を防ぐ構造である弁が多数存在する。本研究開発に先行して、家族性リンパ浮腫を呈するヒトの患者においてメカノセンサーチャネル PIEZO1 に機能欠損変異が発見された。PIEZO1/2 は 2010 年に報告された哺乳類の細胞膜においてメカノセンサーとして機能するチャネルであり、感覚神経では PIEZO2 が皮膚触覚を担うなど、生体における重要なメカノセンサー分子であることが示されてきた。本研究開発では、メカノセンサーチャネル PIEZO1 がリンパ管の機能にどのように寄与するのかを明らかにするために、リンパ管を構成する主要な細胞種である内皮細胞において PIEZO1 を欠損するマウスを作成し解析を行った。

基礎的な事象を正確に解析し、リンパ管の働きを考えると力学的な作用がその機能に大きな影響を及ぼしていることは明らかにしており、研究開発の視点としては多いに評価されるべき内容を含んでいた。特に、メカノセンサーチャネルとしての PIEZO1 (これまでにその機能が提案されていたとはいえ) に注目し、内皮細胞特異的に欠損するマウスの作製を通して、弁形成機能に関係することを明らかにした点は多いに評価できる。

研究成果から見えてくるもの以外に多くの他の研究への寄与が期待できる。研究成果に関しては、分野的にも興味深く、かつインパクトがあると思う。生体リンパ管のライブイメージング系を立ち上げ、機械的な要素を人為的に変動させた際の弁領域におけるシグナル変動を解析しており、血管形成や分岐その他臓器の立体構造の形成メカニズムなどの研究へも寄与できるのではないかと考える。多数の共同研究ネットワークを構築されており、今後の研究の広がりが期待できる。

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。