

革新的先端研究開発支援事業

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による
生命現象の理解と医療技術シーズの創出」

研究開発領域

ソロタイプ (PRIME) 平成30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

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による
生命現象の理解と医療技術シーズの創出」

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30年度採択研究開発課題

- | | | | |
|------|------|--------|---------|
| (1) | 代表者： | 伊藤 暢 | (東京大学) |
| (2) | 代表者： | 今井 淳太 | (東北大学) |
| (3) | 代表者： | 岡田 誠司 | (大阪大学) |
| (4) | 代表者： | 角家 健 | (北海道大学) |
| (5) | 代表者： | 菊田 順一 | (大阪大学) |
| (6) | 代表者： | 進藤 麻子 | (熊本大学) |
| (7) | 代表者： | 鈴木 一博 | (大阪大学) |
| (8) | 代表者： | 谷口 浩二 | (北海道大学) |
| (9) | 代表者： | 内藤 尚道 | (金沢大学) |
| (10) | 代表者： | 野村 征太郎 | (東京大学) |

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の時空間的な理解を深めることにより、健康・医療に資する技術シーズの創出を大きく加速することを目指します。

生体は、様々な組織損傷や過重な臓器ストレスに対して、組織を適応・修復することで、その機能を維持していますが、その過程で、どのような細胞群がどのような機構で経時的に作用し合うのか、あるいは臓器間でどのように相互作用し、どのような変化が起こるのかについてはまだ十分な理解に至っていません。また、適応・修復の制御機構の破綻によって組織は機能不全に陥り、やがて重篤な疾患の発症に至りますが、そのメカニズムについても不明な点が多く残されています。

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明に挑みます。また、その時空間的理解を深めるための解析技術の確立と活用展開、さらに本領域で得られた知見をもとにした予防・診断・治療技術シーズの創出に取り組みます。

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

石井 優	大阪大学 大学院医学系研究科 教授
今井 由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所 プロジェクトリーダー
片桐 秀樹	東北大学 大学院医学系研究科 教授
高倉 伸幸	大阪大学 微生物病研究所 教授
高橋 雅英	藤田医科大学 研究統括監理部 特命教授・統括学術プログラムディレクター
田村 康一	株式会社ヘリオス 執行役 研究領域管掌 兼 神戸研究所長
古屋敷 智之	神戸大学 大学院医学研究科 教授
松島 綱治	東京理科大学 生命医科学研究所 教授
南野 徹	順天堂大学 大学院医学研究科 教授
宮島 篤	東京大学 定量生命科学研究所 特任教授

(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30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：

肝疾患の病態に応じた肝内胆管系の適応的リモデリングによる肝再生機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

伊藤 暢（東京大学 定量生命科学研究所 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、独自に開発した肝内胆管可視化系を駆使して胆管リモデリングを詳細に解析し、胆管リモデリングが、肝障害によって失われた毛細胆管構造を補完することで胆汁流路を確保し、肝再生を促進することを示した。また、胆管リモデリングの際に活性化される KLF5-Laminin β 3 シグナルや、肝線維化における胆管細胞と肝星細胞の制御に関わる細胞間シグナルの重要性などを明らかにした。当初の研究計画に加えて、本領域内での議論をもとに研究を発展させ、胆管細胞-星細胞の連関やその分子機序の解明につなげたことは高く評価できる。

論文発表やアウトリーチも順調におこなわれたが、当初計画の肝細胞に対するニッチシグナルや胆管から肝細胞への分化過程に関する解析については、未達成の部分があり、今後のさらなる研究展開が望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

組織の適応・修復のための神経シグナルを介した細胞増殖制御機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

今井 淳太（東北大学 大学院医学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、光遺伝学的にアセチルコリン作動性神経を特異的に活性化するマウスを作製し、マウス個体での膵臓β細胞の増殖を血中のルシフェラーゼ活性によりモニターする技術を確立した。また、交感神経シグナルと迷走神経シグナルが協調して高脂肪食負荷時の膵臓β細胞増殖を促進することなど、これまでの研究成果を大きく発展させる成果を上げた。膵内迷走神経系を三次元的に同定することに成功したことは高く評価される。さらに、膵臓特異的な迷走神経刺激で、膵臓β細胞減少性の糖尿病モデルマウスの疾患改善効果を観察するなど、新たな医療法の開発に向けて大きな意義を示した。

領域内外で多くの共同研究を実施し、当初の計画通り順調に研究が遂行されたものの、研究成果の多くが未発表であることから、今後の論文化が望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

グリア瘢痕制御による新規中枢神経再生技術に関する研究開発

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

岡田 誠司（大阪大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、グリア瘢痕が慢性期中枢神経再生を阻む主要な原因であることを明らかにし、グリア瘢痕内のミクログリアが慢性炎症環境を生み出していることを突き止めた。当初計画していたグリア瘢痕の維持機構の解明やグリア瘢痕の制御は難しかったものの、その逆境を克服し、グリア瘢痕と繊維性瘢痕の病態生理的意義の違いを明確にし、グリア瘢痕の物理的除去と神経細胞移植により損傷部を超えた新規神経回路が形成される可能性を示したことは、今後の発展に道を開く成果として高く評価できる。また、慢性期中枢神経損傷に対する臨床応用が期待される。

国際連携、論文発表も積極的になされているが、未発表の成果についてさらなる論文化を期待する。また、ヒトへの応用を考慮し、当初計画にあった瘢痕アストロサイト自体の可逆性誘導など、より侵襲性の低い手法の開発を進めてもらいたい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

末梢神経の軸索再生を支える細胞機構と接着因子の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

角家 健（北海道大学 大学院医学研究院 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、活性化した修復型のシュワン細胞が、未分化細胞よりも高い軸索再生能を有していることを明らかにし、軸索再生に関与する因子として GFRa1 や LFA1 などを同定し、M2 様細胞由来の uPA が神経軸索の伸長作用を促進することを見出した。また、神経損傷早期に現れる好中球がマクロファージの遊走を阻害し、神経再生に負の影響を与えていることを発見し、そこに NET が関わることを示したことは興味深い。さらに、神経損傷時の神経上膜に集積する PDGFRa 陽性細胞が血管内皮細胞の遊走を亢進し、シュワン細胞の誘導に関与していることを明らかにした。

多くの若手研究者と共に研究を実施し、論文発表が適切に行われており、臨床応用を目指した特許を取得していることは高く評価される。本研究で見出されたメカニズムが、実際に生体内での軸索再生を導くことや機能回復につながるのか、今後の研究の発展を期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

4D マルチスケールイメージング研究で解き明かす生体組織修復機構とその破綻

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

菊田 順一（大阪大学 大学院医学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、独自の生体イメージング技術を活用した、肺や肝臓の線維化の機序解析をおこない、線維化が始まる前段階に組織内に浸潤し、線維化に関与するマクロファージ群を同定し、その制御因子候補を見出した。また、骨組織においても同様のアプローチをおこない、骨芽細胞から分泌される細胞外小胞が細胞間コミュニケーションと骨形成において重要な役割を果たしており、副甲状腺ホルモンがセリンプロテアーゼ阻害作用を持つ SLP1 の発現を高めることにより骨量を増加させることを示した。さらに、モデル動物で得られた知見をもとにした臨床研究も進められている。

発表論文も豊富で、生体 2 光子励起イメージング講習会を継続的に実施することで科学技術の浸透にも貢献している。今後は、未発表の成果を論文化し、また、創薬標的を絞り込み、製薬企業との共同研究を進展させることにより、治療薬開発に結びつけていくことを期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

臓器形態形成におけるストレス依存的な適応・修復機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

進藤 麻子（熊本大学 発生医学研究所 独立准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、アフリカツメガエルでの甲状腺の形態形成過程で見られる貧栄養環境に対する耐性現象に着目し、甲状腺濾胞形成に関わる食餌中の栄養素や消化管ホルモンの関与を同定した。一般に器官形成の発生学では、器官特異的に発現する遺伝子の機能のみに重点が置かれてきたが、食餌という環境要因と消化管ホルモンを介した臓器連関の役割を同定した点で、概念的な新規性が高い。甲状腺形成における細胞内代謝、細胞接着因子の役割や、ゲノム編集アフリカツメガエルの作成を目指した新規技術開発など、論文未発表ながら数多くの進展が得られた。さらに、遺伝子欠損マウスを用いて、当該ホルモン受容体の甲状腺形成における役割の種間保存についても確認している。

本領域内外の研究者との連携による研究が進められ、その成果を論文発表につなげたことも評価できる。今後は、ほ乳類での検証から医療応用に向けて更なる展開を期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

交感神経を介するリンパ組織リモデリングの細胞・分子基盤の解明と制御

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

鈴木 一博（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、リンパ節への交感神経の入力が $\beta 2$ アドレナリン受容体の活性化を介して、ストローマ細胞の形態および機能に影響を与え、免疫応答に関わることを示した。さらに、 $\beta 2$ アドレナリン受容体がケモカイン受容体のシグナル伝達に影響を及ぼす分子機構を解明する過程で、ケモカイン受容体の細胞内領域に会合する分子として、COMMD3 と COMMD8 から成るタンパク複合体（COMMD3/8 複合体）を同定した。また、COMMD3/8 複合体が B 細胞の移動と免疫応答の誘導に重要な役割を果たすことを示すとともに、自己免疫疾患における新たな治療標的となる可能性を明らかにした。いずれもリンパ節における免疫応答制御を理解する上で重要性の高い発見で、臨床応用に繋がる可能性を示した。

実用化に向けて企業との連携も開始しており、交感神経を介するリンパ組織リモデリングに関する今後の研究の進捗や、その研究成果がクオリティーの高い論文発表につながることを期待される。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

腸の再生における炎症記憶メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

谷口 浩二（北海道大学 大学院医学研究院 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、炎症記憶という新しい概念を基盤とし、炎症性腸疾患の新規治療法の開発を目指して、腸上皮幹細胞や免疫細胞を中心とした腸の炎症記憶とその分子メカニズムに関する研究をおこなった。その結果、マウスのデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）誘発腸炎モデルでの炎症記憶における TLR7 や AIM2 など自然免疫系の関与を示唆する結果を得た。また、シングルセル解析により腸上皮幹細胞において DSS 投与で遺伝子発現が変化することを見出した。さらに、炎症記憶を解析するための腸オルガノイド実験系を確立した。

しかしながら現時点では、炎症記憶の分子機序やそれを担う細胞が明らかにされておらず、腸上皮幹細胞など免疫細胞以外の変化が個体レベルの炎症記憶に関わるかは依然不明である。また、得られた結果の論文発表もおこなわれておらず、今後の研究の進展が待たれる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと言える。

(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：

血管内皮幹細胞システムを基軸とした血管の恒常性維持と修復機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

内藤 尚道（金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、臓器障害後の血管内皮幹細胞のクローン性増殖を証明し、加齢に伴う血管内皮幹細胞の増殖能の減少を示した。また、炎症時における TAK1 を介した血管内皮細胞の恒常性維持機構を見出し、それを応用した腫瘍内血管崩壊と腫瘍増大抑制の実現など血管内皮に関する数多くの重要な成果を得た。さらに、血管内皮細胞および血管内皮幹細胞の単離・シングルセル解析といった困難な方法論を確立し、それを駆使した scRNAseq 解析を進め、血管内皮細胞の多様性やサブポピュレーションごとの活性化機構を解明したことは高く評価される。

共同研究体制も適正で、知財の取得に加え、臨床・企業との共同研究による臨床応用への取り組みも積極的におこなわれた。今後は、CD157 レポーターマウスや CD157 陽性細胞除去マウスを確立し、各種疾患と血管維持機構の関連についての研究をさらに発展させるとともに、未発表の成果の論文化を期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

(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：

心臓ストレス応答における個体シングルセル四次元ダイナミクス

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

野村 征太郎（東京大学 医学部附属病院 特任助教）

3. 事後評価結果

本研究開発において、世界で初めて確立した心臓のシングルセル RNA-seq 解析や空間的トランスクリプトーム解析などを駆使した研究をおこない、予後不良の心不全患者における DNA 損傷の蓄積、心不全患者の致死性不整脈発症におけるドパミン受容体の発現上昇などを見出した。また、心筋梗塞境界部におけるメカノセンシング遺伝子群を同定し、心臓線維芽細胞から分泌される TGF- β と DNA 損傷の蓄積との関連性、重症心不全における *LMNA* 遺伝子の役割を明らかにするなど、心不全の病態解明につながる多くの研究成果を挙げたことは非常に高く評価できる。

領域内外の研究者との連携を取りながら、多くの若手研究者と研究を実施することで数多くの論文を発表し、知財を確保しており、臨床応用に向けた取り組みも精力的に進められている。論文未発表のデータについては、今後の論文化を期待する。

以上より、当初計画に照らして極めて優れた成果が得られたと言える。