

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）令和元年度採択課題 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

令和元年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 池田 賢司 (東京医科歯科大学)
- (2) 代表者： 伊藤 美菜子 (九州大学)
- (3) 代表者： 井上 剛 (長崎大学)
- (4) 代表者： 小田 裕香子 (京都大学)
- (5) 代表者： 加納 ふみ (東京工業大学)
- (6) 代表者： 香山 尚子 (大阪大学)
- (7) 代表者： 久保田 義顕 (慶應義塾大学)
- (8) 代表者： 堀 昌平 (東京大学)
- (9) 代表者： 丸山 剛 (早稲田大学)
- (10) 代表者： 村松 里衣子 (国立精神・神経医療研究センター)

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めます。

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 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

令和元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：

環境温度ストレス適応におけるベージュ脂肪組織の誘導機構及び加齢による影響

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

池田 賢司 （東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、ベージュ脂肪細胞の多様性に関する独自の発見をもとに、老齢マウスにおいて長期の寒冷刺激によりベージュ脂肪細胞が誘導されることを明らかにした。また、脂肪細胞のシングルセル解析技術を開発し、脂肪組織に存在する多くのサブタイプを特定することに成功し、若齢マウスと老齢マウスではベージュ脂肪細胞の分化系譜が異なることを見出した。さらに、老齢マウスにおいて寒冷刺激で誘導されるベージュ脂肪細胞に特異的なマーカーとしてcarbonic anhydraseを同定し、その役割を明らかにした。これらの成果は、ベージュ脂肪細胞の誘導機構に関する新たな理解をもたらすだけでなく、ベージュ脂肪細胞誘導によってエネルギー消費が促進されることによる、肥満症や2型糖尿病などに対する新たな治療法の開発につながることを期待される。

しかしながら、現時点では個別の現象の発見に留まっており、長期寒冷刺激の生理的意義についても未だ不明であることから、今後のさらなる研究の発展を期待する。また、研究成果の多くは未発表であることから、今後の論文発表が望まれる。

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：

脳損傷における免疫細胞による神経修復機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

伊藤 美菜子（九州大学 生体防御医学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、脳梗塞モデルマウスを用いて、急性期、慢性期、および反対側の脳細胞についてTregを中心に解析をおこない、細胞集団や遺伝子発現の変化は梗塞側だけでなく反対側でも観察されること、また、液性因子オキシトシンが組織修復や脳梗塞の再発時の炎症抑制に働く可能性を見出した。さらに、in vitro で作製した脳内Treg 様細胞（iB-Treg）の特性を解析し、脳梗塞や実験的自己免疫性脳脊髄炎のマウスの脳から分離される脳Treg と類似していることや、パーキンソン病モデルマウスにiB-Tregを投与することで運動機能障害が改善することを明らかにした。いずれも独創性の高い研究成果で、脳梗塞や神経変性疾患の治療法開発など臨床への還元も期待される。

しかしながら、脳梗塞修復におけるマクロファージの機能やオキシトシンの具体的な作用機序には未だ不明な点も多く、統合的な病態理解のためにも、分子レベルのメカニズム解析をさらに進めることが望まれる。また、研究成果の一部は未発表であることから、今後の論文発表にも期待する。

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：

神経-免疫系を介した慢性腎臓病進展抑制における細胞相互作用機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

井上 剛 （長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、神経系および免疫系を介した腎臓の臓器保護・線維化抑制メカニズムを明らかにするため、シングルセルRNA-seq、組織透明化技術等を駆使した解析をおこなった。また、オプトジェネティクス法を用いて、意識下で特異的に自律神経を刺激できる手法を確立した。その結果、迷走神経求心路を刺激することで腎臓が障害から保護され、さらに脾臓交感神経が活性化して腎臓保護につながることを明らかにした。加えて、交感神経刺激による腎保護効果はマクロファージ特異的 $\beta 2$ アドレナリン受容体ノックアウトマウスでは消失し、マクロファージにおけるTim3受容体の発現上昇が近位尿細管保護につながることを見出した。さらに、単球の接着因子リガンドのフコシル化が $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストによって抑制され、血管内皮細胞への接着が低下することを示すなど多くの成果を挙げた。

しかしながら、得られた知見がヒトの腎障害においてどの程度寄与するかについては未だ明らかにされておらず、今後は本成果を概念的な進歩につなげていくことが重要と思われる。成果の論文化を進めるとともに、研究のさらなる展開に期待する。

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：

新規生理活性ペプチドによる上皮組織修復機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

小田 裕香子（京都大学 iPS 細胞研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、細胞間接着装置であるタイトジャンクションを誘導する、マウス上皮・中皮組織由来の分泌液中の液性因子に関する独自の発見に基づき、新規の生理活性ペプチドとしてjunction inducing peptide (JIP)を同定した。また、腸炎におけるJIPの病態改善効果を見出し、matrix metalloproteinaseによるJIPの生成機序や、Gタンパク質の1つであるG13へのJIPの直接結合を介した作用機序を明らかにした。「生体由来ペプチドが細胞間接着を誘導する」という新しい概念を確立し、その機序を明らかにし、インパクトの高い学術誌にて報告している点は高く評価される。

しかしながら、JIPのin vivoでのエビデンスについてはやや弱く、分子機構について未だ不明な点が残されている。生理的な意義の解析や、JIPが上皮細胞の接着のみに作用しているのか、組織修復に必要な他の細胞への影響の有無などの詳細なメカニズム解析を進めることにより、今後の研究がさらに発展することを期待する。

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：

共変動ネットワークによる疾患特異的 iPS 細胞の神経分化過程の解析と理解

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

加納 ふみ （東京工業大学 科学技術創成研究院 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、アルツハイマー病患者由来のiPS細胞やモデルマウスなどを用いて、これまで観察されてきたアミロイド β 蓄積等による疾患発症とは異なる、神経細胞新生抑制という神経細胞自律的な異常がアルツハイマー病の病態に関わることを見出した。また、細胞の免疫染色画像からタンパク質の「量・質・局在」に関する特徴量を抽出し、その時間的同調性を指標にした共変動ネットワークを解析するPLOM-CON解析法を構築した。論文発表も着実に行っており、研究成果をもとにバイオベンチャーを設立し、産官学連携拠点を立ち上げ、創薬支援システム開発を通じた事業展開を目指していることも評価される。

しかしながら、iPS細胞の神経細胞分化不全がどれだけアルツハイマー病を反映しているのかを示すためには、モデルマウスでの解析や臨床研究での検証が必要である。また、PLOM-CON解析法の個体レベルでの解析への応用など今後の技術開発の進歩についても期待する。

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：

間葉系ストローマ細胞と免疫細胞の相互作用による腸管恒常性維持機構に関する研究開発

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

香山 尚子 （大阪大学 高等共創研究院 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、血管周囲の大腸線維芽細胞に選択的なマーカー分子を同定し、腸管の線維芽細胞の分化系譜と腸内細菌の関与を明らかにした。また、大腸線維芽細胞の脱ユビキチン化酵素OTUD3が、腸内細菌由来因子による核酸センサーSTINGの活性化を抑制することで大腸炎の重症化を防ぐことを明らかにした。さらに、テロサイト由来のケモカインCXCL12が上皮細胞の細胞内代謝経路を制御することで回腸癌を防ぐことを明らかにした。加えて、クローン病患者では腸管内で脂質メディエーターLysoPSの濃度が上昇し、P2Y10受容体を介した解糖系の活性化によりTh1細胞増殖やROS産生亢進が起り、大腸炎と回腸炎を重症化させることを明らかにした。これらの成果は大腸炎や腫瘍の治療法開発につながる知見であり、一部は企業との共同研究や特許出願につながっており、今後の波及効果も期待される。

しかしながら、途中段階の成果も多く、それぞれをさらに大きく発展させることにより、上皮と間質細胞の相互作用の統合的理解がさらに進むことを期待する。また、研究成果の多くは未発表であることから、今後の論文発表が望まれる。

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：

血管・リンパ管の独立性を担保する分子機構とその病態への応用

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

久保田 義顕（慶應義塾大学 医学部 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、血管内皮細胞特異的にがん抑制遺伝子Flcnを欠損したマウスを作製し、Flcnが転写因子Tfe3の核内移行を制御することにより、リンパ管発生のマスター転写因子Prox1の発現を負に制御することを明らかにした。また、リンパ管が最終的に静脈に吻合する部位（マウス静脈角）を解析する技術を確立し、その吻合部で逆流防止作用を担うリンパ静脈弁を世界で初めて可視化することで、老齢マウスではリンパ静脈弁が退縮し、痕跡化することを見出した。さらに、血管内皮特異的Flcn欠損マウスの皮下に高転移性骨肉腫細胞を移植すると、腫瘍リンパ管の過形成や腫瘍血管とリンパ管の異常吻合がみられ、肺などの臓器への遠隔転移が促進されることを示した。血管・リンパ管形成の分子的機序や病態生理的意義に関する予想外の優れた発見であり、その多くがインパクトの高い論文として発表されている点は高く評価される。

しかしながら、個々の研究の質の高さに比して、研究成果全体としてはやや断片的な印象を受け、血管・リンパ管研究における本質的な問いの解決に向けたさらなる発展が望まれる。また、本研究成果をもとにした、がんの浸潤、転移などの病態解明への展開についても期待する。

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：

制御性 T 細胞を介した組織適応・修復促進機構の解明と制御

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

堀 昌平 （東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、転写因子Foxp3に変異を導入した自己免疫疾患IPEX症候群のモデルマウスでの組織Treg減少と組織選択的な慢性2型炎症の惹起という独自の発見をもとに、組織Tregによる非リンパ組織から所属リンパ節への樹状細胞の移行制御による慢性2型炎症抑制を見出した。また、強いT細胞受容体(TCR)シグナルにより組織選択的に浸潤したGATA3依存的なTh2型Tregクローン及びTCR刺激による分子Xの発現とクローン増殖の関与を明らかにした。さらに、分子YによるTCRシグナル依存的な抗原特異的な組織Tregの分化・集積促進と自己免疫疾患の抑制技術開発への応用を行った。Tregの組織環境適応性を解明し、更に病的な組織修復を生理的な組織再生へと転換できる可能性に挑戦する意欲的な研究であり、自己免疫疾患・慢性炎症疾患の治療法開発に繋がる知見も得られており、企業との共同研究にも着手している点は評価される。

しかしながら、未発表の研究成果が多く、本研究で得られた成果が早期に論文されることが望まれる。また、本研究の成果が、ヒトのアレルギー疾患の病態メカニズムの解明と治療法開発に展開さ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：

時空間的異常センシングによるがん変異細胞除去修復

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

丸山 剛 （早稲田大学 高等研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、クラスI-MHC (MHC-I) 依存的にがん化細胞が細胞競合で排除されるという独自の発見をもとに、受容体AltRが発現亢進したMHC-Iを認識するという分子機序を解明した。また、がん変異細胞のMHC-Iは正常細胞のAltRに結合し、正常細胞の抗腫瘍能を惹起すること、MHC-Iと結合したAltRは、SHP2-ROCK2シグナルを介して細胞骨格形成因子であるfilaminの集積を促進させ、変異細胞を排除することで発がんの抑制に働くことを明らかにした。本成果は、MHC-Iを免疫細胞ではない上皮細胞が認識し、抗腫瘍効果を発揮するという新たな概念を提示するもので、細胞競合現象を促進する治療技術の開発につながる知見であり、国際特許も出願していることから、波及効果も大きく期待される。

しかしながら、分子メカニズムなど様々な不明点が残されており、生体内での抗腫瘍効果の検証については不十分である。また、本現象がどの程度普遍的にがん化に関与するかについても明確にされておらず、さらに検討を深めることが望まれる。細胞競合現象と免疫系による排除機能の関連性は学術的に極めて興味深く、今後のさらなる研究の発展に期待する。

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。

(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：

劣化した神経組織修復システムの復旧

2. 研究開発代表者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

村松 里衣子（国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 部長）

3. 事後評価結果

本研究開発において、加齢に伴う脳神経回路の修復力の衰えのメカニズムとしてミエリン化の低下に着目し、その分子機序として Apelin-APJ 系の加齢による低下を明らかにした。また、アストロサイトの癒痕化のメカニズムを探索し、内在的に発現する DNA/RNA 結合タンパク質である X がアストロサイトの増殖・遊走・癒痕形成に必要で、アストロサイト特異的に X の発現を抑制したマウスでは、神経回路の再生阻害や運動機能の回復抑制が起こることを見出した。さらに、血中のタンパク質 Y による受容体 Z を介したペリサイトの増殖と癒痕形成の促進を明らかにした。成果の多くは治療技術の開発につながるものであり、今後の臨床還元が期待される研究成果で、インパクトの高い学術誌に発表されている点も高く評価される。

しかしながら、多くの修復因子の同定が見られる一方で、それぞれの分子機構については未だ不明な点があることから、より詳細を詰めていく精緻な研究が望まれる。また、成果全体としてはやや断片的な印象があり、研究全体としてどのような学術的な問いを目指すのかが今後重要になると思われる。

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。