

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

令和元年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）研究開発課題

中間評価結果

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：椛島 健治 (京都大学)
- (2) 代表者：澤本 和延 (名古屋市立大学)
- (3) 代表者：高柳 広 (東京大学)
- (4) 代表者：柳田 素子 (京都大学)

# 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

研究開発予定期間が5年以上を有する課題について、研究開始後3年程度を目安として実施。(5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施。)

### (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<br>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、役職は課題評価時、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 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

#### ② 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・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ているか
- ・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に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ているか

### 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るか
- ・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るか
- ・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るか
- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか  
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

### ④今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

### 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るか
- ・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るか
- ・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）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か

### 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

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：多細胞間相互作用による皮膚バリアの適応・修復機序の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

梶島 健治（京都大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

佐伯 和子（順天堂大学 大学院医学研究科 准教授）

岡田 峰陽（理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー）

3. 中間評価結果

本研究開発において、皮膚バリアの恒常性、修復機構における表皮角化細胞、免疫細胞、末梢神経系の相互の機能連関について、マウスモデルやヒトサンプルを用いた解析を進めている。その結果、神経で分泌されるソマトスタチンが角化細胞のフィラグリン発現を誘導し、表皮バリア機能を制御していることを明らかにした。また、サルコイドーシスにおける肉芽形成に着目し、本機序にマクロファージの機能が関与していることを見出すなど、着実な成果が得られている。皮膚疾患における脂質の変化の解析や痒みに対する治療開発も進みつつあり、皮膚疾患の治療標的の同定にもつながることが期待される。

研究成果は一流誌に数多く掲載され、基礎と臨床の研究者がバランスよく役割分担しながら効率的に研究を推進しており、最先端の研究技術を積極的に取り入れている点も評価できる。今後は、多くのメカニズムを統合させた新たな概念を構築することが望まれる。また、更なる成果論文の発表や、動物モデルでの知見を臨床応用につなげる橋渡し研究の推進や、臨床的な応用につながる知財の取得にも期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。



## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

澤本 和延（名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

五十嵐 道弘（新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

藤本 仰一（大阪大学 大学院理学研究科 准教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、様々な最新の手法を駆使した解析により、神経修復・新生ニューロン移動に関する多くの研究成果を挙げている。その中でもミクログリアによる新生ニューロンのシナプス貪食機構の発見はインパクトが高く、その生物学的な意義として新生シナプスの成熟化に機能することを明らかにしたことは興味深い。また、人工足場を開発し、動物モデルの傷害脳への移植実験において、ニューロン移動、再生、歩行機能促進を確認するなど、臨床へつながる結果が示されている。さらに、ドラッグリポジショニングによる薬剤開発に向けた研究についても良好な成果が得られつつある。

成果の一部は一流誌に論文発表され、脳障害からの回復につながり得る知財を複数出願している。また、チーム内の連携も良好で、モデリングなどの異分野の研究者との学際融合研究もうまく進められている。今後は、同時並行的に進められている多くのプロジェクトの相互関係をより明確にし、特に注力すべき内容を絞ることも検討しながら、統合的な理解を得ることが望まれる。また、改訂中や投稿中の論文も多数あることから、今後のさらなる論文発表を期待する。

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。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：組織修復型免疫細胞の解明とその制御による疾患治療の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

高柳 広（東京大学 大学院医学系研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、組織修復に関わる免疫細胞の制御・機能の解析を進めており、骨格筋損傷、末梢神経損傷、転移性腫瘍、および加齢による胸腺退縮における組織修復型免疫細胞の同定や間葉系幹細胞の性状、機能解析により、新規性の高い数多くの研究成果を上げている。骨組織の形態維持の解析からは、骨膜幹細胞と骨格幹細胞の内軟骨性骨化因子インディアンヘッジホッグを介した細胞間相互作用を見出した。また、胸腺の髄質に存在する線維芽細胞が免疫寛容に機能することを明らかにした。いずれも極めて質の高い研究から生み出された、生体組織の適応・修復機構を担う複数の細胞の相互作用とその分子細胞機序の理解に資する重要な発見であり、多様な骨疾患の治療法開発にもつながり得る成果でもある。

研究成果はすでにトップジャーナル誌に多数報告されている。今後は、臨床教室との連携をさらに強化することにより、本研究課題で得られた基礎研究の成果が臨床応用に繋がることを期待する。

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ていると言える。

## (ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

柳田 素子（京都大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

菅波 孝祥（名古屋大学 環境医学研究所 教授）

榎本 篤（名古屋大学 大学院医学系研究科 教授）

杉浦 悠毅（京都大学 大学院医学研究科 特定准教授）

村川 泰裕（京都大学 高等研究院 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、炎症性微小環境が腎修復に与える影響の解明とヒト腎臓病の理解の推進を目指し、腎臓組織における組織障害修復での三次リンパ組織の重要性について、基礎的・臨床的な観点から検証を進めている。その結果、腎臓三次リンパ組織形成に関わる細胞群とそれを抑制するシグナル系の同定に成功している。また、腎臓組織における慢性炎症に関与する新規分子・マーカーを同定するなど、腎障害の予後予測や治療法開発にもつながる成果も得られている。

研究成果は一流誌にて多数報告されており、関連する知財の確保も適切に進められている。また、共同研究も多く、多彩な研究が展開され、さらに製薬企業との共同研究を開始するなど、産学連携に向けた取り組みも行われている。今後は、優先順位に基づいた研究開発の方向付けやテーマの絞り込みも検討することにより、本研究開発における基礎研究の成果が臨床応用により一層つながることが望まれる。また、未だ論文化されていない発見も多く、更なる論文発表も期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。