

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2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

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

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

令和2年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- 1 七田 崇 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)
- 2 田久保 圭誉 (国立国際医療研究センター研究所)
- 3 武部 貴則 (大阪大学大学院医学系研究科)
- 4 村上 誠 (東京大学大学院医学系研究科)

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) 評価の実施期間

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) 課題評価委員一覧

石井 優	大阪大学医学系研究科	教授
今井 由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所感染メディカル情報プロジェクト	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 CSO 研究領域・生産領域管掌 兼 神戸研究所所長
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
※◎委員長		

(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、総合評価を行う。

II. 課題別評価結果

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：

脳卒中・認知症の完全回復に向けた持続可能な神経回路の再構築を実現する治療開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

七田 崇 (東京医科歯科大学難治疾患研究所 教授)

研究開発分担者

斉藤 貴志 (名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、脳組織に内在する炎症惹起因子としてDJ-1タンパク質を見出し、抗DJ-1抗体の投与により脳梗塞モデルマウスで神経症状が改善することを明らかにした。また、ジホモγリノレン酸の代謝物である15-HETrEが脳梗塞巣周囲の神経細胞にエピジェネティック制御因子Padi4の発現を誘導し、神経修復に必要な遺伝子発現を開始させることを示した。さらに、グリア細胞の脳修復機能を失わせる分子として転写制御因子Zfp384を発見し、その発現抑制により脳損傷後の脳機能が回復することを確認した。これらの研究成果を一流誌に報告し、成果の特許化や製薬企業との連携による創薬開発を進めていることは高く評価される。

課題内での脳卒中研究と認知症研究間の連携が見えにくいことから、そのシナジーを明確に示すことが望まれる。また、分子オリエンテッドな研究だけでなく、コンセプトとしてもう少し大きな発見があるとなお良い。得られた成果のヒトでの検証と治療応用へ向けてのさらなる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：

加齢造血変化をもたらす代謝リプログラミングの解明と回復技術開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

田久保 圭誉 (国立国際医療研究センター研究所 生体恒常性プロジェクト長)

研究開発分担者

山本 正道 (国立循環器病研究センター研究所 特任部長)

吉原 利忠 (群馬大学大学院理工学府 准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、造血幹細胞 (HSC) の枯渇・加齢変化を抑制するエピゲノム制御因子Mbt1を同定し、その作用機序を解明した。また、HSCニッチ機能を有するユニークな類洞血管内皮サブセットを同定し、HSC支持機能のみならず、骨の恒常性を維持する機能を有することを明らかにした。さらに、HSCの増幅を促進する内在性因子を同定した。また、HSCのニッチ細胞の一つである間葉系幹細胞の加齢変化を解析し、間葉系幹細胞におけるp53の欠損では加齢で増加する未分化軟部肉腫が発症することを見出した。これらの成果をもとに、インパクトの高い成果論文を複数報告し、臨床応用も視野に入れた特許を取得していることは高く評価される。

研究開発項目間の関係性が分かりにくい部分もあることから、それぞれの成果を統合し、造血幹細胞の加齢変化や代謝変化の全体像の統合的な理解を進めることにより、新たなコンセプトの創出につながる研究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：

ヒト肝オルガノイドモデルを用いた内分泌系の破綻と炎症・線維化機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

武部 貴則 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

新井 史人 (東京大学大学院工学系研究科 教授)

長船 健二 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

武部 貴則 (東京医科歯科大学統合研究機構 教授)

米田 正人 (横浜市立大学大学院医学研究科 准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、肝・星・クッパー様細胞から構成される肝臓オルガノイドを創出する技術を確立し、ヒト非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)モデルの樹立に成功した。また、多数のヒトiPS細胞から肝臓オルガノイドを全く同じ培養環境でまとめて創出し、オルガノイドの表現型と遺伝多型を結びつけて解析するen masse法を開発し、糖代謝に関連する遺伝子GCKRの遺伝子多型が糖尿病の合併の有無によってNASHに抑制的にも促進的にも働くことを明らかにした。このオルガノイド版GWASとも呼べる全く新たな解析手法は、個人差が大きな疾患メカニズムを究明する上での重要なツールとなり、他臓器や他疾患のオルガノイド研究に応用可能な画期的な成果である。さらに、ヒト肝臓オルガノイドや臨床検体の解析から、IGFALS分子の血中での減少が早期NASH患者の診断法となり得ることのみならず、IGFALSの増強が治療に繋がる可能性を見出したことは高く評価される。

臨床に直結する興味深い知見を発見しているものの、NASHの病態解明という観点ではやや断片的な印象を受ける。今後は、臨床での有効性・有用性の実証が非常に重要になると思われる。得られた成果を統合し、NASH病態の全体像の理解につな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：

疾患脂質代謝に基づく生体組織の適応・修復機構の新基軸の創成と医療技術シーズの創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

村上 誠 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

河野 望 (東京大学大学院薬学系研究科 准教授)

山本 圭 (徳島大学大学院社会産業理工学研究部 (生物資源産業学域) 教授)

佐藤 伸一 (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、脂質代謝酵素に注目し、遺伝子欠損マウスと臨床系研究室との連携により多数の優れた成果を得ており、sPLA₂-Xによる脂質修飾を受けた細胞外小胞がリンパ腫形成の促進作用を有することを示した。また、PNPLA8/PNPLA7欠損マウスの解析から、肝臓の細胞膜から栄養素コリンを取り出す機序を解明し、内因性コリンの重要性を初めて明らかにした。さらに、酸化リン脂質分解酵素PAF-AH2による代謝物である ω 3エポキシ化脂肪酸が、肺高血圧症モデルでは肺動脈周囲の線維化を、強皮症モデルでは真皮の線維化を抑制することを示した。また、sPLA₂-IIFの代謝物であるP-LPEのアセタール型(A-LPE)が、表皮角化細胞の遊走を促し創傷治癒を改善することを見出した。これらの成果は新たな治療法の開発や創薬につながる興味深い成果であり、数多くの論文を一流誌に報告し、臨床応用を見据えた特許を取得している点は高く評価される。

非常に多くのプロジェクトが進められ成果が得られているものの、研究がやや分散しつつあることから、大きなコンセプトを創出する研究への重点的な計画集中もあり得るのではないかと考えられる。今後のさらなる研究の発展と、得られた重要な基礎研究の成果を企業と連携し、社会実装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極めて優れた成果が得られていると言える。