

革新的先端研究開発支援事業

「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」

研究開発領域

領域事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業  
「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」  
研究開発領域  
領域事後評価委員会

※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. 評価結果

## I. 概要

## 1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、脂質分子の機能発現を介した様々な疾患機序を解明することを通じ、必要な技術開発を行うとともに、最終的には、画期的医薬品や診断マーカー等、疾患の克服に資する新たな実用化シーズを創出することを目的とします。

具体的には

- (1) 脂質分子の機能に着目した様々な疾患の機序を解明し、創薬ターゲットや診断マーカー等を始めとした画期的な実用化シーズの創出に貢献します。
- (2) 伝統的な生化学・分子生物学的手法に加え、ケミカルバイオロジー的手法や脂質-タンパク質相互作用等の生物物理学的手法を活用し、脂質分子機能を自在に操作するための制御技術創出を目指します。
- (3) 質量解析（マスマスペクトロメトリー;MS）技術をはじめ、CT、PET等を用いたイメージング技術など、超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術を開発します。

本研究開発領域では、我が国に蓄積された脂質研究の知見や、創薬基盤技術等を活用しつつ、不均一系を含む脂質特有の技術的障壁を解消し、幅広い疾患研究において脂質分子の機能に着目した疾患の機序解明等を行うことにより、創薬等の画期的な実用化シーズの創出を目指します。

## 2. 評価の概要

### (1) 評価の実施期間

研究開発領域終了後に実施。

### (2) 評価委員一覧

青木 淳賢	東京大学大学院薬学系研究科	教授
◎梅田 真郷	ホロバイオ株式会社	代表取締役
佐藤 孝明	株式会社島津製作所	シニアフェロー
反町 典子	東京大学医科学研究所	客員教授
堀内 正	慶應義塾大学医学部	訪問教授
眞鍋 一郎	千葉大学大学院医学研究院	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 研究開発領域マネジメントの状況
    - ・ 研究開発課題の選考方針は適切であったか  
(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)
    - ・ 研究開発領域のマネジメントは適切であったか  
(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)
  
  - ② 研究開発領域の目標達成に資する成果
    - ・ 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準にあるか (論文、学会・会議における発表状況等)
    - ・ 医療の革新に寄与する卓越した成果 (技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果) が得られたか  
(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)
  
  - ③ 総合評価
- ①～②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. 評価結果

## 総合評価

本研究開発領域は、研究開発目標である「画期的医薬品等の創出をもたらす機能性脂質の総合解明」に基づき、必要な技術開発を行うとともに、機能性脂質を介した様々な疾患機序を解明することを通じ、最終的には、画期的医薬品や診断マーカー等、疾患の克服に資する新たな実用化シーズを創出することを目的とした。具体的には、①超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術の開発、及び②機能性脂質を自在に操作するための制御技術創出、の技術開発を行いながら、③機能性脂質に着目した様々な疾患の機序解明、を実施することを目指した。

世界的に優位性を持つ脂質研究分野の精鋭を集結させた本研究開発領域は多くの新規知見を創出し、本邦の脂質研究の世界的優位性の確保に貢献した。脂質研究特有の難しさがある中で近年は学問領域の融合が進み、本領域においても異分野研究者による機能性脂質への着目が優れた成果につながっていること、また、測定技術のさらなる開発を含め、脂質生物学を深める研究者と脂質の新たな機能・役割を明らかにする研究者が参画し、脂質研究の領域を拡大したことは高く評価できる。本領域が最も重視した医療シーズの創出においては、非常に早期ではあるが開発パイプラインに乗る成果や新たな治療戦略に資する成果が得られた課題が複数あることは極めて優れた成果であり、本領域の良好なマネジメントのもとに目標達成に至ったことは高く評価できる。日本の脂質研究は、良好な人材育成の流れの中で学問の歴史が発展を伴って継承され、世界をけん引している優れた研究領域と考える。基盤技術のさらなる高度化と一層の異分野研究者との協業により、機能性脂質の社会実装に向けて研究の加速が十分に期待できると考える。

研究開発総括・副総括および領域アドバイザーの助言・指導を含めた数々の運営上の方策が取られたことも高く評価できる。特に、本研究開発領域から、世界をリードし次世代を担う多数の若手研究者リーダーが輩出されたことは特筆に値する。PRIME 研究者からはパラダイムシフトにつながる高いインパクトの研究成果が数多く報告されており、本領域期間中に PRIME 研究者 28 名のうち約半数が教授クラスへと昇進し研究室を主宰することになった。人材育成を主眼とした様々な取り組みにとどまらず、基礎研究・臨床研究・技術開発を一体化して研究開発を進めた研究開発総括・副総括の努力を高く評価する。一方で、若手研究者が継続的に研究費を獲得することは容易ではなく、何らかの継続的なサポートや共同研究を支えるシステムを今後検討する必要がある。

応用展開については、スタートアップ企業の設立をはじめ、限られた期間内で社会実装につながる多数の成果を挙げた点は評価できる。企業との連携も活発に行われているが、一方で、実用化に向けた創薬シーズの共同開発は一部の課題に限られた。研究成果の企業への導出について、大手企業との連携に加えて、ユニークなアイデアと機動力があるバイオ・創薬系、ヘルス・フード系のスタートアップ企業との交流の場を設けることも、創薬シーズの幅を広げる一助となると思われる。創薬上の安全域を考慮すると、脂質メディエーターや病原体特有の脂質またはその生合成経路、あるいは脂質合成酵素異常症といった具体的な標

的が見える研究分野を除いては、例えば膜脂質を対象とする医療シーズの作出を目指すことはハードルが高く、臨床サンプル等を活用してさらなる基盤研究の蓄積と POC の取得を進める必要がある。近年は、脂質固有の特性が創薬等に生かされる例が世界的に見出されており、脂質研究の評価・運営の方法を再考する必要があるかもしれない。脂質研究特有の難しさがある中で、日本の脂質研究の高いポテンシャルをどのように医療シーズに結び付けていくかは今後の重要な課題である。

以上に記したように、研究開発領域全体としては研究開発総括、副総括の優れたマネジメントにより着実な成果とその応用展開が見られるが、一方で、脂質解析に関する技術的な困難さもあり、当初計画したような革新的な技術手法の開発にはまだ道のりがあると考えられる。今後、さらに世界に誇れる真にインパクトのある成果を期待したい。また、課題間での研究成果に開きがあるため、本領域に参画した様々な分野の研究者から多くの成果が今後報告されることを期待したい。

## 1. 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況

### (1) 研究開発課題の選考方針について

本研究開発領域の公募選考では、合計 415 件の応募から 41 件の課題が選択され、従来の脂質研究分野における高い実績を持つ研究者の他、臨床医学、生物物理等の幅広い分野の研究者も加えて、領域がカバーすべき基礎研究・臨床研究・新技術開発を網羅した課題が、バランス良く採択された。研究分野として、脂質の代謝・細胞生物学・生理活性・情報伝達・イメージング・ケミカルバイオロジー、感染・免疫、脳・神経系、生殖と主要な領域を網羅し、幅広い疾患を対象とした課題が採択されているが、特に脂質と密接に関連する代謝性疾患や創薬のアプローチが難しく克服すべき疾患分野である神経系疾患に多めの採択課題が当てられ、目標の達成のための優れた課題構成となっている。必ずしも脂質を専門とする研究を行っていない研究者も採択したことで、脂質研究分野の多様性や新たな広がりが実現された。このような点から、研究開発課題の選考方針はある程度適切であったと判断できる。

一方で、国内の主要な脂質研究者に加え、異分野からの採択もなされているものの、ジェンダー比率は十分とは言いがたい。また、申請段階で診断・治療法の開発、画期的な医薬品の開発、ヒトへの臨床応用等を目標と掲げる課題が多いにも関わらず、一部の優れた課題を除いては目標設定が適切だったかどうかは検証の余地があると考えられる。

### (2) 領域アドバイザーの構成について

領域アドバイザー選任にあたり、脂質の専門領域にとどまらず、広範囲の研究分野から研究者の参画を図った。すなわち、脂質に関連する内分泌代謝、ケミカルバイオロジー、製薬、脂質生化学・細胞生物学、ステロール代謝、生物物理学等からの参画を得るとともに、アカデミア、企業含め多分野から構成されており、領域中間評価で指摘があ



ったイメージング技術や出口戦略に向けての対策を強化するための適切な補強もなされた。

### (3) 研究開発領域のマネジメントについて

脂質分子は生命活動の根幹に深く関わる多様な生理機能を有し、その不全は様々な疾患を引き起こすとの観点から、「多角的な観点・アプローチで研究を推進する」という運営方針は適切であり、領域内での異分野交流・連携、臨床開発に向けての臨床研究者や企業とのマッチング・連携等が積極的に進められ、領域目標である「医療シーズの創出」が図られたことは評価できる。進捗状況の把握と評価、それに基づく指導・人材育成について、中間評価および事後評価の評価結果にもとづいて、研究開発統括・副総括や領域アドバイザーからのコメント・助言を研究開発代表者にフィードバックすることにより、研究開発の方向性や応用展開に資する指導が行われた。また領域会議の他、PRIME 会議、公開シンポジウム、質量分析講習会、分野別分科会、脂質標準物質の共有化等の課題間の連携が積極的に進められ、共同研究の推進が図られた。特に、PRIME を若手研究者の育成プログラムと位置づけ、多くの PRIME 研究代表者が教授・准教授クラスへと昇進した。様々な研究分野での若手研究者層の減少が問題となるなか、次世代を担う多くの若手研究者リーダーを輩出したことは特筆すべき成果である。

以上の結果として、AMED の他の事業（創薬ブースターや数種の疾患事業）での採択や、ヒト検体を用いたヒト疾患研究を促進するための新たな仕組みである FORCE において PRIME 課題 4 件が採択されたことは評価すべき点と考える。

一方で、一部の課題において、質量分析システムによる解析を国内外の企業へ外注していることは、専門技術の継承等の観点で、本分野における世界的な競争力の低下につながるため、脂質分野特有の専門性の高い技術を有する支援班的な組織を構築し技術共有を行うことにより、若手研究者の育成を図る取組があっても良かったと考えられる。

## 2. 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果

### (1) 科学技術の進歩に資するという観点から見て、研究成果は国際的に高い水準にあるか

領域の目標達成に向けて広く基礎研究の基盤醸成に留意して研究開発が進められた結果、基礎・応用両面での独創性の高い成果が発表されており、総計 624 報の国際誌への掲載のうち、約 2 割が、Nature, Cell, Nature Medicine およびそれら関連誌等の国際的に高水準の雑誌に掲載されており、また国際会議への招待講演は 200 件を超え、本邦の脂質研究が国際的に高い水準にあることを証明した結果となっている。特に、一部の PRIME の若手研究者は CREST 研究者に匹敵する業績を輩出していることは特記に値する。ほぼ全てのテーマは本質的に疾患との関連性を含んでおり、実際に、遺伝疾患等の原因解明や創薬に直結する成果も多く得られた。

特許出願は国際 20 件、国内 40 件であり、研究成果の応用展開が積極的になされている。

る点も評価できる。ただ、医薬品化合物において特許取得は導出の妨げになる場合があり、知財戦略を十分に練ることが今後重要である。

本領域の研究開発目標である、①超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術の開発については、新たな解析技術の高度化が順調に進んだ課題が複数見られ、評価できる。この分野においては、日本に大きな強みがあり、今後もさらなる発展が期待できるとともに、世界をリードする次世代脂質研究者の育成に継続して取り組むことが必要である。③の機能性脂質に着目した疾患の機序解明に関しては、感染症やバリア機能等の特定の研究課題で達成された研究成果は、領域目標を十分達成した成果として極めて高く評価できるものである。また、医療シーズにつながりうる可能性がある基盤的知見として、うつ、COPD、神経疼痛、脳梗塞等における新たな機能性脂質や関連因子についての解明は高く評価でき、創薬コンセプトとしても成立する可能性が高いものが含まれている。今後モデル動物から臨床サンプルを用いた POC 取得によって、医療シーズとして創薬へと展開されることを強く期待する。一方で、②の機能性脂質の制御技術の創出においては、順調な高度化は認められるものの、基礎研究の域を抜けておらず、ブレイクスルーに至っていない状況である。今後の疾患メカニズム、治療戦略創出への貢献を目指した研究開発が一層望まれる。

基礎研究としては極めて高いレベルにある課題も多い中で、今後これらがどのように実用化シーズにつながっていくかは重要な課題であり、長期的な視点での本領域の成功の可否を決めるものとなると考える。特に、それぞれの課題で創薬標的、診断、治療開発を掲げるのであれば、アンメットニーズと対象疾患を明確にしたうえで今後の研究展開に取り組むことが望まれる。

## **(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果(技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果)が得られたか**

脂質の新たな役割・機能を解き明かす卓越した成果が、基礎生物学から疾患生物学の領域まで広く得られている。多数の医薬品創出のシーズとなる新規生理活性脂質が同定され、また疾患の治療薬候補の効率的な探索を可能にする複数の新技術が開発された点においても、技術的・社会的なインパクトを期待できる成果が得られている。特に、1分子イメージング技術の高度化、脂質輸送体機能解析のための新規マイクロチップ技術の開発は特筆に値し、医療科学技術への大きな波及効果が期待される。一方で、パラダイムシフトを起こすような真にインパクトのある基礎研究発表は少なく、今後の研究成果の発展を期待したい。

社会実装に向けて、ベンチャー企業の創設がなされていること、企業との共同研究が多く行われていることは評価できる。PCT 出願は数的には問題ないが、どれだけインパクトのある特許出願で、その特許の維持をだれが行うかが課題である。今後のライセンスアウトやベンチャー企業の設立・運営及びベンチャーキャピタル等からの資金投入が

あるかどうかについて注視すべきことと考える。また、阻害剤開発等に取り組む研究も数多く実施されたが、実際に、製薬企業や臨床医等の疾患に関して専門性を持つチームとの共同開発にまで発展した課題は多くなく、この点は今後の課題である。

以上