

革新的先端研究開発支援事業

「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」

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

「健康・医療の向上に向けた早期ライフステージにおける生命現象の解明」

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 牛島 俊和 (星薬科大学)
- 2 酒井 寿郎 (東北大学大学院医学系研究科)
- 3 中島 欽一 (九州大学大学院医学研究院)
- 4 長谷 耕二 (慶應義塾大学薬学部)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域は、早期ライフステージ（受精～若年成人期）を対象として、環境要因が生体を与える影響の統合的な理解を進め、健康・医療の向上に向けた生命現象の解明を目指します。

近年、妊婦の低栄養と出生体重低下、発達障害などの脳機能障害、栄養不足／過多に起因する若年成人期の痩せや肥満、アレルギー等の免疫疾患、そして出生数や次世代の健康に影響するリプロダクティブヘルスの課題など、早期ライフステージの健康・疾患には、生物学的要因に加え様々な環境要因が関与することが分かってきました。また、それらの要因がライフコース中後期（成人以降）の疾患リスクとなり得ること、さらに疾患リスクが次世代に継承される可能性があることを示唆する報告が相次いでおり、早期ライフステージに着目した研究は、ライフコースのあらゆる時期の生活の質の向上に寄与すると考えられます。

本研究開発領域では、早期ライフステージの生命現象解明に向け、多様な分野の研究者が結集し、かつ相互に連携することで、一連の生命現象の統合的理解を進めることを目指します。また、これらの理解を深めるための基盤解析技術の確立と活用展開、制御シーズの探索にも取り組みます。

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

梅澤 明弘	国立成育医療研究センター研究所	所長
大谷 直子	大阪公立大学大学院医学研究科	教授
金井 弥栄	慶應義塾大学医学部	教授
木村 宏	東京工業大学科学技術創成研究院	教授
須原 哲也	量子科学技術研究開発機構	量子生命・医学部門 部門長
◎瀬原 淳子	京都大学医生物学研究所	連携教授
角田 達彦	東京大学大学院理学系研究科	教授
松本 満	徳島大学	名誉教授
吉川 武男	理化学研究所脳神経科学研究センター	センター長室長
吉田 智一	シスメックス株式会社	取締役 常務執行役員 CTO
※◎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：

エピゲノム不安定性の機構と AYA 癌予防戦略の解明

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

牛島 俊和 (星薬科大学 学長)

研究開発分担者

本田 浩章 (東京女子医科大学実験動物研究所 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、ヘリコバクター・ピロリに感染させた幼少マウスでは胃上皮のDNAメチル化異常が成体マウスよりも強く誘発され、幼少期には感染に対して上皮エピゲノムが不安定であることを見出した。また、ヒト検体の解析により、腸上皮化生細胞はDNAメチル化異常の誘発が加速しており、癌細胞に転換し易いことを明らかにした。さらに、AYA癌患者の非癌部組織を解析する技術として、DNA配列上の稀な突然変異の測定を可能にするEco-Seq法を開発した。

AYA世代の癌の悪性化機序をエピゲノム制御の観点から解明しようとする研究で、ヘリコバクター・ピロリ感染に対する幼少及び成体マウスの応答性の違いや腸上皮化生と発癌の関係性を明らかにし、早期ライフステージのエピゲノム可塑性が、慢性炎症に曝露した場合にはエピゲノム不安定性に繋がることを示唆する結果を得た。また、ATAC-seq解析や樹立した胃粘膜オルガノイドの解析により、エピゲノム不安定性に関わる候補遺伝子の同定も進行している。今後、エピゲノム不安定性の機構とそのAYA癌への関与を解明できれば、癌研究に大きなインパクトを与えるものと期待される。一方、AYA世代癌のヒト検体の収集、解析はあまり進んでおらず、マウスモデルで得た仮説をヒトで検証できるのかは疑問が残り、エピゲノム不安定性の機構をヒトのAYA癌の予防や治療に展開する明確な道筋が示されていない。遺伝子改変マウスの作製を担う研究開発分担者との連携により、戦略的に研究を発展させることが望まれる。

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：

生活習慣病予防に働く早期ライフステージの生活環境記憶の解明

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

酒井 寿郎 (東北大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

松村 欣宏 (秋田大学大学院医学系研究科 教授)

永江 玄太 (東京大学先端科学技術研究センター 特任准教授)

米代 武司 (東北大学大学院医学系研究科 准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、父性寒冷刺激をエピゲノムに伝える寒冷感知エピゲノム酵素JMJD1Aの抑制因子として脱リン酸化酵素複合体 (MYPT1/PP1 β) を特定し、この複合体が体脂肪の燃焼を制御することを発見した。また、JMJD1Aが中枢神経細胞の活動性や末梢への刺激伝達を制御し、エネルギー代謝調節に関与することを見出した。さらに、ヒトにおいて、受精の季節すなわち親の環境曝露が、子の褐色脂肪組織/ベージュ脂肪組織の代謝活性とエネルギー消費量を規定する重要な因子であることを明らかにした。

受精前の父性寒冷刺激をエピゲノムに伝える候補因子を特定し、この分子基盤に基づくエネルギー代謝制御の有効性を示したことは重要で、生活習慣病の予防法の開発に繋がる画期的な成果である。寒冷刺激が中枢の神経細胞のエピゲノムを変化させ、脂肪組織—中枢軸が脂肪組織の熱産生を調節する可能性を新規に見出した点も評価できる。本課題では、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、マウスを用いた基礎的な解析とヒト検体を用いた検証実験とが有機的に結び付き、プロジェクト全体が着実に推進されている。その結果、ヒトでも受精前の父性寒冷刺激が細胞記憶として次世代に伝搬し、脂肪細胞の運命決定やエネルギー代謝を制御することを証明しつつあり、独創的でインパクトのある研究が展開されている。今後は、受精前の雄の寒冷刺激が仔に伝搬される機序を精子のsmall RNAなどいくつかの分子に着目した解析から明らかにする予定で、更なる発展が期待される。一方、ヒトへの外挿において、疫学研究は本プロジェクトの価値を大きく左右するため、慎重にデータの収集と検証を進めて欲しい。

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：

環境変化誘発性精神・神経疾患の発症共通原理の解明ならびに完全非侵襲的細胞置換による治療法の創出

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

中島 欽一 (九州大学大学院医学研究院 教授)

研究開発分担者

小泉 修一 (山梨大学大学院総合研究部医学域 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、レット症候群のモデルマウスにて、レトロトランスポゾンL1 cDNAの受容体候補TLR9を欠損させるとASD様行動が改善したこと、逆転写酵素阻害剤 (RTi) 投与によって同様の病態改善効果が見られたことから、内在性DNAのL1が精神・神経疾患を引き起こす原因の一つである可能性を見出した。また、L1はミクログリアを活性化してニューロンを障害するとの仮説の下、ミクログリアに介入する技術として、CSF1R拮抗薬と経鼻移植を組み合わせた新規非侵襲的ミクログリア置換法を開発した。

内在性DNAによるミクログリアの活性化と脳内炎症誘導に着目して、精神・神経疾患の病態と治療に迫るユニークな研究である。レット症候群モデルマウスやレット症候群患者の脳でL1が増加しており、ミクログリアの活性化が起きる機序として、DNA結合性自然免疫受容体TLR9の関与を証明しつつある。また、モデルマウスへのRTiの投与により、ミクログリア活性化の抑制やニューロン形態の改善、ASD様行動の改善が認められたことは重要で、仮説を指示するものである。RTiのドラッグ・リポジショニングを提案し、発達障害および精神疾患を治療する医薬組成物として国内外に特許出願したことも評価できる。一方、ミクログリアの異常活性化における分子機構の根拠が十分に示されたとは言えず、TLR9のリガンドやL1以外の内在性DNAの解析が待たれる。また、マウス脳内のミクログリア置換法を確立し着実に実施しているが、マウス脳内でのヒトミクログリアの動態がヒト脳内での動態を再現できるのか、精神疾患治療戦略となり得るのかは検討の余地がある。

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：

母体腸管由来因子による代謝・免疫系のインプリンティング機構の解明

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

長谷 耕二 (慶應義塾大学薬学部 教授)

研究開発分担者

伊東 宏晃 (浜松医科大学医学部 教授)

登美 斉俊 (慶應義塾大学薬学部 教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、無菌マウスの胎児は通常飼育マウスの胎児と比較して低体重となることを見出し、母体の腸内細菌は胎児の正常な発達に寄与することを明らかにした。また、子宮免疫系にはT細胞サブセットの $\gamma\delta$ T細胞が母体菌叢依存的に維持されていることを発見し、 $\gamma\delta$ T細胞の誘導に関わる細菌種を特定した。さらに、 $\gamma\delta$ T細胞が妊娠中のトキソプラズマ感染から母子を保護している可能性を示唆する結果を得た。

無菌マウスの胎児の発達遅延と腸内細菌叢との関連を探索する研究で、胎児の発達に関わる因子として想定した腸内細菌代謝産物の短鎖脂肪酸の関与については否定的な結果となったが、新たにトリプトファン代謝経路の重要性を見出している。また、子宮に多く存在する $\gamma\delta$ T細胞が無菌マウスでは顕著に減少していることから、 $\gamma\delta$ T細胞の機能解析を行い、母子境界面の免疫系の維持に母体腸内細菌が重要な役割を果たしていることを明らかにした。低体重児の出産は生後の様々な疾患リスクと関連しているが、腸内環境の悪化がその一因である可能性が示された。今後、胎児の健全な発達に影響する因子を同定できれば、妊娠時の腸内環境改善を目指した食品の開発に繋がると期待される。一方、研究開発分担者が実施している胎盤の短鎖脂肪酸トランスポーターの研究は興味深いものであるが、短鎖脂肪酸の関与が低いことが示唆された中で、どのように連携していくのかは検討の余地がある。また、妊婦の検体収集は計画通りに進められているが、マウスで証明した仮説とヒト検体の解析結果との繋がりや成果の医療現場での活用を見据えて研究を推進することが望まれる。研究は着実に進展しており、世界の研究動向にも目を向けて、論文化を進めて欲しい。

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。