

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（平成31年度発足）

領域中間評価結果

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

領域評価委員会

※本報告書内の所属・役職は評価時

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

研究領域開始後の５年目を目処に実施する。

（２）評価委員一覧

影山 龍一郎	理化学研究所脳神経科学研究センター	センター長
川上 英良	理化学研究所情報統合本部	チームリーダー
高橋 淑子	京都大学大学院理学研究科	教授
松木 隆広	株式会社ヤクルト本社中央研究所	基盤研究所 室長
村上 誠	東京大学大学院医学系研究科	教授
◎山下 俊英	大阪大学大学院医学系研究科	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。

ア 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るか

(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)

イ 研究開発目標の達成に資する成果

- ・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が期待できるか(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)が期待できるか(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)

ウ 総合評価

アからイまで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. 領域中間評価結果

PS：佐々木 裕之（九州大学生体防御医学研究所 特別主幹教授／特命教授）

PO：武田 洋幸（京都産業大学生命科学部 教授）

総合評価

近年、妊婦の低栄養と出生体重低下、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、発達障害等の脳機能障害、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等、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（例えば、代謝性疾患や心疾患等）の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における生活の質の向上に寄与すると考えられる。しかしながら、対象の複雑さ、アプローチの難しさ、研究に一定の時間を要すること等の要因により、早期ライフステージにおける生体応答に関する研究はこれまで十分に行われてこなかった。

一方、オミクス解析やイメージング技術の高度化、発生・代謝・免疫・神経等の各研究分野の進展は目覚ましく、また、国内外における各種モデル生物の基盤情報やヒト出生コホート情報・検体が体系的に収集されつつあり、早期ライフステージの生命現象の解明や早期ライフステージから次世代に至るまでの環境要因の影響を一気通貫に研究する基盤が整ってきた。

このような背景のもと、AMED-CREST/PRIME「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」研究開発領域は、早期ライフステージにおける環境要因等が与える影響に関する定量的な理解に向け、オミクス、イメージング、数理・データ解析等の多様な手段を適切に組み合わせることにより、早期ライフステージを取り巻く課題に関する理解を深め、将来の健康・医療の質の向上に向けたシーズを創出することを目指して、平成 31 年/令和元年に設定された。早期ライフステージを受精から若年成人期までと定め、(1)「理解」早期ライフステージにおける生命現象・生体応答の理解とその分子メカニズムの解明、(2)「技術」早期ライフステージに応用可能な高精度計測基盤技術の確立と活用展開、(3)「制御」早期ライフステージにおける応答因子の同定と予防・診断・治療技術シーズの創出の 3 点を達成目標に掲げている。

研究課題の公募選考では、早期ライフステージにおいて環境要因が生体に与える影響を狭義に捉えるのではなく、可能な限り広範に枠組みを広げる選考方針により、トップレベルの研究者による卓越した研究課題を採択できたと言える。研究分野は生殖・発生、脳・神経、代謝・栄養、免疫等にわたり、研究対象も線虫、ハエ、マウス、サル及びヒト試料など多様である。また、イメージングや数理学、情報科学の研究者も参画しており、バランスのとれた、領域内での相乗効果も期待されるポートフォリオになっている。

研究開発領域の運営においては、領域会議や PRIME 会議、サイトビジット等の実施を通じて、研究進捗状況の把握と評価、指導が適切に行われている。特に、領域会議や PRIME 会議では、研究開発の進捗報告だけでなく、領域内外の連携推進や人材育成にも配慮した企画が実行されている。分野の異なる研究者に交流の機会を提供し、多くの共同研究に繋がっていることは高く評価できる。また、PRIME の研究開発代表者をはじめ領域内で多くの研究者が教授、准教授に昇進しており、人材育成に寄与している点も特筆すべきである。

これまでに、Nature、Science およびその姉妹誌を中心に優れた論文が発表されており、領域全体とし

て国際的に高い水準の成果が得られている。プレスリリースやマスコミ報道を通じた社会発信も活発である。発生や脳・神経分野では顕著な成果が挙げられているのに加え、計測手法等に関するいくつかの革新的な技術が開発されている。その他にも、本領域の達成目標である早期ライフステージの「理解」、「技術」、「制御」に関連する、多くの成果が創出されている。また、課題間連携の成果が徐々に現れてきており、今後の更なる発展が期待できる。

一方、多くの特許が出願され、優れた新技術が開発されているものの、それらは早期ライフステージ研究の基盤技術としては重要であるが、広く普及し国際的に評価されるかは現時点では不明である。また、モデル生物の研究者にもヒトへの展開を奨励しており、ヒトへの応用を視野に入れた研究の進展はあるものの、まだ外挿性が十分とは言えず、応用展開への道筋が明確ではない。本領域においては、パラダイム転換を引き起こすような基礎研究を推進することが、画期的な医療シーズの創出に繋がると期待されるが、本領域の成果が医療の革新にどこまで迫れるか、今後に注目したい。

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。

1. 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は適切であったか

本領域の達成目標は早期ライフステージの「理解」、「技術」、「制御」であり、関連する研究課題が適切に採択されている。早期ライフステージをテーマとしながらも、早期ライフステージの研究経験を不問としたことで、生殖・発生、脳・神経、代謝・栄養、免疫等の様々な分野をカバーしつつ、優れた研究課題からなるバランスの良い領域体制が構築されている。イメージングや数理科学、情報科学の研究者も参画しており、領域内での相乗効果も期待されるポートフォリオとなっている。研究対象は線虫、ハエ、マウス、サル等多様で、臨床研究者によるヒトを対象とする研究課題も採択されており、本領域に厚みを加えている。また、研究開発代表者の所属機関や性別、年齢等の多様性にも配慮されている。

一方、基礎の研究者が多く、研究成果のアウトプットが社会のニーズとやや乖離している可能性がある。また、様々な生命現象を多角的に扱っているが、環境要因が生体に与える影響に関する課題が意外と少なく、今後、各研究課題が環境要因に焦点を当てた研究をどのように推進していくのか注視したい。

(2) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか（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）

PS、PO、AMED 担当者らが頻繁に意見交換しており、領域運営において密に連携している。また、毎年1回の領域会議や全研究開発課題のサイトビジットを行うことで、研究進捗状況の把握に努め、研究者には随時メール等で助言・指導する等、適切なマネジメントを実施している。領域会議、PRIME 会議では、各課題の進捗報告にとどまらず、ポスターセッション、AMED 他事業の紹介、キャリア形成や研究室運営に関するレクチャー等、領域内外の連携推進や人材育成を考慮した企画が実行されている。また、共同研究や次世代シーケンサーの領域内共同利用に対して、総括裁量経費による研究費の追加配賦を行う等、効果的に研究開発費を配分している。領域発足前には明確な研究領域や研究者集団が存在しなかった状況から領域を立ち上げ、異なる背景をもつ多様な研究者をまとめ、連携を活発にしようとする取り組みは高く評価できる。その成果は徐々に現れてきており、今後の更なる発展が期待できる。加えて、PRIME の研究開発代表者及び AMED-CREST の研究開発分担者の中には、教授や准教授に昇進した研究者が多数おり、本領域が若手人材のステップアップに寄与していることがうかがえる。

ヒトへの展開を奨励することは重要だが、一方で、モデル生物でレベルの高い研究を行っている研究者

に対しては、モデル生物での研究の質を確保するための配慮も望まれる。また、領域外連携の促進や研究の社会発信においては、関連する AMED 他領域との合同領域会議や合同公開シンポジウムの開催等も検討して欲しい。

2. 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視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

難関を突破して採択されたトップレベルの研究者による研究課題が集結しているため、必然的に質の高い科学技術研究が推進されており、概ね順調な進捗が認められる。Nature、Science およびその姉妹誌を中心に優れた論文が発表されており、領域全体から見れば国際的に高い水準が期待できる。ナীব型ヒト多能性幹細胞から作製した胚モデルによるヒト初期発生再現、ヒト着床を再現する胎児-母体アセンブロイドの創出、マウスの卵子形成にかかわる減数分裂の仕組みの解明、新規ゲノム刷り込み機構による正常な胎盤形成と胚発生の制御等、発生過程に関する研究は大きな成果を挙げている。また、脳・神経関連では、神経発生過程でのシナプス刈り込みの機序の解明、脳境界マクロファージの成り立ちの解明等、顕著な成果が挙げられている。他にも、早期ライフステージの「理解」、「技術」、「制御」に繋がる多くの成果が発表されている。

研究課題の中には、国際的に熾烈な競争となっている研究テーマもあり、果たしてそれらが国際レベルで高く評価されるところまで到達できるかは若干不透明な部分もある。また、早期ライフステージの「制御」に関しては、ヒトへの応用を視野に入れた研究の進展はあるものの、まだ外挿性が十分とは言えず、今後の発展に期待したい。論文発表に至っていない PRIME 課題については、研究開発期間終了後も成果の事後追跡を行って欲しい。

(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)が期待できるか

いくつかの研究開発課題から早期ライフステージの「制御」に関連する成果が得られており、疾患予防・治療等の医療応用への展開が期待される。発生や脳・神経分野では顕著な成果が挙げられているのに加え、計測手法等に関する革新的な技術が開発されている。すぐに社会実装できるものは少ないが、これまで多数の特許が出願されており、早期ライフステージ研究の基盤技術としては重要である。また、プレスリリースやマスコミ報道を通じた社会発信も活発に行われている。

マウスやショウジョウバエ等のモデル生物を使った研究で有望な成果が出ているが、ヒトとモデル生物との分子制御機構の違いから、これらの成果が医療の革新にどこまで迫れることができるかは不透明である。また、新技術は優れているものの、専門性が高いものが多く、広く普及し国際的に評価されるのはまだ明確でない。本領域はヒトを対象にした研究が少なく、産業界との連携も限られているため、研究成果が予防・診断・治療に直結することはあまり想定されない。しかしながら、本領域は「早期ライフステージにおける生命現象の解明」のための基本原理を理解することで医療に貢献しようとする領域であると捉えられ、応用展開に至る可能性のある基礎研究成果が、医療の革新に寄与する卓越した成果に発展することを期待したい。