革新的先端研究開発支援事業

令和4年度採択ステップタイプ（FORCE）研究開発課題

事後評価結果

革新的先端研究開発支援事業
ステップタイプ（FORCE）
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

I. 概要

1 プログラムの概要

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4年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・小松 徹（東京大学大学院薬学系研究科）
- ・田中 克典（理化学研究所開拓研究本部）
- ・中岡 良和（国立循環器病研究センター研究所血管生理学部）

I. 概要

1. プログラムの概要

ステップタイプ (Frontier Outstanding Research for Clinical Empowerment, FORCE) は、AMED-CREST や PRIME 等の終了課題のうち、ヒト疾患サンプル等を用いた疾患関連性の検証や、開発した分析法や測定機器の汎用性の検証を行うことを目的として、追加支援により大きな成果展開が期待できる研究を推進します。

目的1：ヒト疾患との相関性を示すデータの取得および疾患標的としての可能性の探索（ヒト疾患との相関性の検証）

- ・ヒト検体サンプルを使った、研究対象（タンパク質、遺伝子、生命現象等）とヒト疾患との相関性の探索（対象疾患の絞り込み）
- ・該当疾患のモデル評価系の確立

目的2：医療につながる分析手法や測定機器の多様な条件下での実施結果に基づいた汎用性の検証（分析技術の汎用性の検証）

- ・ヒト検体サンプルを用いた複数の実施事例での検証、有効性の証明
- ・実施状況に応じて、技術、試作機の改良、最適化

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

課題評価委員

◎今村 健志	愛媛大学大学院医学研究科	教授
岩田 想	京都大学大学院医学研究科	教授
小比賀 聡	大阪大学大学院薬学研究科	教授
武田 伸一	国立精神・神経医療研究センター	理事
妻木 範行	大阪大学大学院生命機能研究科	教授
土肥 多恵子	慶應義塾大学薬学部	客員教授
野地 博行	東京大学大学院工学系研究科	教授
福島 大吉	小野医学研究財団	理事
真鍋 一郎	千葉大学大学院医学研究院	教授
南野 徹	順天堂大学大学院医学研究科	教授

※◎委員長

(五十音順、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 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

② 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・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たか
- ・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へ対応するものであるか
- ・成果は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たか

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たか
 - ・ 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たか
 - ・ 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たか
 - ・ 研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
- (各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

④ 今後の見通し

- ・ 今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

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たか
- ・ 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）が図られていたか
- ・ ヒト疾患との相関性を示す成果が得られたか
- ・ 医療につながる分析技術の汎用性を示す成果が得られたか

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

革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)
令和4年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

Proteoform レベルの酵素機能網羅的解析に基づく疾患診断技術の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：所属と役職は研究開発期間終了時点のもの。

研究開発代表者

小松 徹 東京大学大学院薬学系研究科 助教

研究開発分担者

渡邊 力也 理化学研究所開拓研究本部 主任研究員

本田 一文 日本医科大学大学院医学研究科 教授

水野 忠快 東京大学大学院薬学系研究科 助教

杉浦 悠毅 京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター 特定准教授

3. 評価コメント：

本研究課題において、様々な酵素に対応する蛍光基質プローブの合成およびマイクロデバイス技術により、1分子レベルで150種類以上の酵素活性を解析する測定法を開発し、疾患と相関する血液中の酵素の機能変化を同定するという新たな概念の実証に成功した。具体例として、stage I-II の膵臓がん患者の血液検体を用いた1分子酵素活性の網羅的解析を進め、健常者と比較して血液中のprotease/peptidase活性が量・質共に変化することを見出し、腫瘍マーカーとなる可能性を示した。さらに涙液等の血漿以外の体液についても酵素活性を1分子レベルで計測可能であることを明らかにした。

本技術は酵素の発現量変化のみでなく機能変化をモニターすることが可能であり、これまでにない視点を提供し得る技術と言える。測定法の汎用性が高く、対象疾患や検体の多様性に対応できるため、トランスオミクスの新たな要素となる可能性を有する。膵臓がんにおいては、既存のバイオマーカーであるCA19-9との併用により早期診断の可能性を見出したことは本技術の有用性を示すものである。本成果の論文発表に加え、特許出願、ベンチャー企業への導出等、社会実装に向けた取り組みも順調に行われており、高く評価できる。

一方で、ゲノム変異に関連したがんの組織型やサブタイプと酵素活性との関係性を今後明らかにすることで、早期診断のみならず、さらに大きな展開が期待される。そのための技術基盤として、良性の炎症性疾患等でのデータ確保や、安定したデータ取得のための血漿調製のプロトコル整理は必要である。また、本技術はタンパク質の酵素活性量を1分子で検出できることが強みであり、診断方法として、既存技術に対する本測定法の優位性を何らかのかたちで示してほしい。さらに、酵素の比活性の多様性は様々な翻訳後修飾等の可能性を示唆し、学術的観点で新たな展開を生じる可能性を有しているため、がん状態における当該酵素の由来や活性変化の分子背景を追求する基礎研究を進めてほしい。

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。

革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)
令和4年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

がん特異的なアクロレインをトリガーとするプロドラッグ技術

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：所属と役職は研究開発期間終了時点のもの。

研究開発代表者

田中 克典

理化学研究所開拓研究本部 主任研究員

研究開発分担者

永橋 昌幸

兵庫医科大学医学部 准教授

3. 評価コメント：

本研究課題において、細胞内で発生するアクロレインを直に検出する世界初の蛍光プローブを用いて、アクロレインが多種類のがん臨床検体のがん部において高濃度で産生していることを明らかにした。また、アクロレインとの反応により保護基が外れる抗がん剤プロドラッグをコンセプトとして、抗がん剤の生理活性にかかる官能基に導入し得る保護基ならびにその汎用的な導入技術を開発し、複数のプロドラッグを合成し、これらのがん細胞内で選択的に保護基が外れて活性化することを明らかにした。

さきがけの研究で開発した新規蛍光標識法を用い、ヒトの多様ながん組織における高濃度のアクロレイン産生を確認し、診断薬としての臨床試験を開始するに至ったことは高く評価できる。またプロドラッグの開発により、抗がん剤の副作用を抑制できる可能性をヒトの組織とin vivoモデルで示した。さらにPSPOの指導によるFORCE内の共同研究により、大腸がんオルガノイドの悪性度に応じたアクロレインの産生増大を明らかにするとともに、新規な創薬ツールとして出口の確実性を高めるため、薬物動態等の解析を着実に実行した。以上得られた成果はがん医療分野の進展や新技術の創出に資するものである。多彩な癌種に対する検討を短期間に試行するため、様々な医療機関との協力体制を構築したこと、および知財確保を戦略的に行っていることも高く評価できる。

一方で、今後の医療展開にあたり、がん以外の炎症性疾患等でのアクロレイン産生の有無や、ヒトがん組織のサブタイプとアクロレイン産生量の相関に関する検討が望まれる。開発を進める候補化合物の選択については、臨床での用途や問題となる副作用など、医療ニーズや企業導出の観点を踏まえ十分に検討する必要がある。また、がん細胞におけるアクロレインの産生機構は基礎研究として大変興味深く、新たな学術展開を生み出す可能性が高いため、研究体制をよく検討の上、機序解明を引き続き継続することを期待する。

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。

革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)
令和4年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：
腸内細菌叢に焦点を当てた肺動脈性肺高血圧症に対する革新的な治療法・診断法の開発
2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：所属と役職は研究開発期間終了時点のもの。

研究開発代表者

中岡 良和 国立循環器病研究センター研究所血管生理学部 部長

研究開発分担者

新藏 礼子 東京大学定量生命科学研究所 教授
大郷 剛 国立循環器病研究センター肺循環科 医長

3. 評価コメント：

本研究課題において、肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者で特異的に増加する腸内細菌叢によってAHRアゴニスト活性を有する代謝物の産生が亢進し、宿主腸管内でのAHRアゴニスト産生と蓄積がPAH病態の主要因である可能性を見出した。また、腸管内のAHRアゴニストを除去する手法がPAH病態の改善に繋がることをモデル動物で示した。さらに、無菌ラットにヒト腸内細菌叢を移植するノトバイオートPAHモデル系において、ある種のIgA抗体を経口投与することにより腸内細菌叢変容を是正出来るとともにPAHの病態も改善し得ることを見出した。

難病のPAHに対し、腸内細菌叢の関与という新しい切り口でその病態・治療に迫る新規性・独自性の高い研究成果である。腸内細菌叢を再構成したノトバイオートPAHモデル動物を開発し、さらにPAH病態形成に重要な腸内細菌とAHRアゴニストの同定に成功するなど、着実に成果が得られ高く評価できる。AHR阻害薬による治療法やアゴニスト除去による代謝物制御法、経口IgA抗体を用いた腸内細菌叢制御は新たな治療法の開発につながる可能性がある。代表者は、AMED難治性疾患実用化研究事業に採択され、応用開発に向けた更なる進展が期待できる。社会実装に向けた準備状況は十分と考えられ、今後は臨床の共同研究者と十分に連携を取り、企業との共同開発を図ってほしい。

一方で、多くのPAH患者は比較的若年であり、生活習慣病を合併していることも少ないことから、実臨床において、腸内細菌叢の変容がどの程度本疾患にインパクトを与えているか、因果関係を含めさらに明らかにする必要がある。また、投与試験に用いられたIgA抗体の認識エピトープおよび有効性のメカニズムを明らかにしてほしい。

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。