

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年度採択ソロタイプ（PRIME）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

「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・役職は研究開発期間終了時

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

- ・石亀 晴道（関西医科大学附属光免疫医学研究所）
- ・井上 大地（神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター）
- ・大石 由美子（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
- ・倉島 洋介（千葉大学大学院医学研究院）
- ・七野 成之（東京理科大学生命医科学研究所）
- ・城（渡辺） 愛理（順天堂大学医学部）
- ・洲崎 悦生（順天堂大学大学院医学研究科）
- ・武田 憲彦（自治医科大学分子病態治療研究センター）
- ・谷水 直樹（東京大学医科学研究所）
- ・諸石 寿朗（熊本大学大学院生命科学研究部）

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。しかしながら、その制御機構が破綻すると、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。例えば、腎疾患や肝疾患、心疾患等に繋がる組織の線維化は、適応・修復機構によって組織が変性し、機能低下を招くものです。一方、組織変性によって生ずる神経変性疾患や生活習慣病の中には、炎症や他の臓器からの影響を受けて発症・増悪化するものが数多く存在することが明らかになりつつあります。このため、局所の現象に止まらず、臓器間や組織間、細胞間の相互作用も含めた生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムを解明し、その知見に基づく有効な治療法や予防法を確立することが望まれています。

しかしながら現状では、生体内外から受けた損傷に対応し、組織において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、まだ十分な理解に至っていません。傷害を受けた臓器における組織幹細胞による再生や血管などのリモデリングの制御機構の解明も今後の課題です。このような極めて複雑な生命現象を理解するには、これまで免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌システムなど、生体制御システム分野ごとにおこなわれてきた生体組織の適応・修復機構に関わる研究を融合し、新たな研究分野としてさらに発展させることが重要となります。

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

研究開発終了時に実施。

(2) 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 野崎徳洲会病院附属研究所 研究部長

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。

ア 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

イ 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たか

ウ 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
- ・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)

エ 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

オ 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
- ・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
- ・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの排出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか

カ 総合評価

ア～オ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

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

腸管神経機能を介した腸内環境変化に伴う適応・修復機構の時空間的解析

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

石亀 晴道 (関西医科大学附属光免疫医学研究所 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、コリン作動性腸管内在神経サブセット (Tac1陽性神経、Nmu陽性神経、Nxph2陽性神経、Ucn3陽性神経)を遺伝学的に可視化し、神経活動を制御する方法、腸管内在神経の分離法、およびジフテリア毒素により神経細胞を除去するオリジナリティーの高い手法を確立し、各神経サブセットに特徴的に発現する遺伝子群を見出した。さらにそれぞれの神経サブセットの機能解析をおこなった結果、下痢発症の制御にはTac1陽性神経からのアセチルコリンが中心的な役割を果たしていること、また、Nmu陽性神経やNxph2陽性神経は定常時ではなく、腸管内部の環境変化に応じて活性化し、蠕動運動や水分分泌を促進していることなどを明らかにしたことは評価できる。

一方で、個々の実験系は確立出来たものの断片的な成果に留まっており、腸管内在神経を介した腸管恒常性維持機構の理解には到達しなかった。また、本研究開発課題の成果が論文や国際学会にて報告されなかったのは残念である。本研究開発で作成したモデルマウスや独自に開発した手法を用いた適切な実験系を立ち上げ、多様な腸管神経サブセットの機能的な役割分担の解明につなげるとともに、その成果を精力的に論文報告や国際学会発表にて公にしていくことを期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

造血幹細胞を中心とした多細胞間の適応・修復ネットワークの解明と制御

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

井上 大地

(神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター 部長)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、骨髄異形成症候群（MDS）におけるクローン性造血幹細胞と骨幹細胞との相互作用を解析した結果、異常な造血幹細胞から分泌される細胞外小胞が骨幹細胞に作用し、骨芽細胞への分化を抑制することを見出し、その分化抑制には細胞外小胞中に含まれる miRNA が重要な役割を果たすことを明らかにした。また、骨髄内の細胞群の特性を遺伝子発現とクロマチン状態の観点から解析し、間葉系幹細胞の亜集団を同定した。さらに、転写因子・細胞間相互作用の推定や、PTH(1-34)による骨分化促進による正常造血の回復を発見したことは評価できる。

一方で、論文報告や学会発表など研究成果の社会への還元は十分とはいえず、得られた知見を応用した治療開発計画が中止となっているのは残念である。骨髄内の造血細胞系と骨細胞系との相互作用の重要性について、分子レベルのより深い研究を期待するとともに、ヒト MDS の病態解明や治療戦略の開発に向けた研究の更なる発展が望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

細胞代謝が規定するマクロファージの多様性に基づく筋修復メカニズムの解明

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

大石 由美子 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、筋損傷・再生に関わる分子・細胞機構の解明に向けて様々な実験系を駆使した研究開発を進めた結果、筋の再生・修復プロセスで障害部位に集結する新規のマクロファージのサブタイプとして、肝細胞増殖因子(HGF)陽性マクロファージを同定し、このマクロファージがHGF受容体(Met)を発現する筋衛星細胞と相互作用して筋細胞の増殖と分化を促すことを明らかにした。また、加齢によってHGF陽性マクロファージの数やMetの発現量が低下することを見出した。さらに、マウス傷害筋組織由来の細胞を用いた筋オルガノイドの構築に成功し、再生過程における細胞間相互作用を評価する系を新たに確立するなど、今後の大きな発展につながる成果が得られたことは評価できる。

一方で、急性筋損傷ではなくマウス・ヒトサルコペニアでも同様なことが起こっているかの検証が重要であり、ヒトの筋再生・修復の病態生理における、本研究開発で同定された細胞の重要性が明らかになっていくことが望まれる。また、未発表データの論文発表についても期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

粘膜修復・線維化の起点となる間葉系－神経系相互作用の解明

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

倉島 洋介 (千葉大学大学院医学研究院 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、上皮・神経修復の起点となる間葉系細胞と神経系細胞の細胞間相互作用の分子・細胞メカニズムの解明に向けた研究開発を進めた結果、炎症性腸疾患における粘膜修復起点となる間葉系－グリア細胞間相互作用を見出し、その機序を明らかにした。また、腸管線維化部内に棲息し、間葉系と免疫系相互作用に介入して炎症遷延化の起点となる新たな腸内細菌を同定した。さらに、腸管線維化を呈する組織から回収した間葉系細胞から線維化関連分子を発見し、その機能阻害抗体が線維化を抑制することを示すなどの優れた成果を創出し、特許取得や製薬企業との共同研究につながるなど社会実装の観点からも評価できる。

一方で、本研究開発課題の主要なテーマとしていた間葉系－神経系相互作用に関する論文が残念ながら未だ報告されておらず、今後の論文発表が待たれる。本研究で開発した技術や様々な遺伝改変マウスを有効に活用し、ヒトの炎症性疾患の病態解明、治療法開発に向け、臨床研究者との連携を深めることを期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

細胞間相互作用テンポラルネットワーク解析による線維化肺修復機構の解明

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

七野 成之 (東京理科大学生命医科学研究所 講師)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、独自に開発した高感度・高精度のシングルRNAシーケンス解析法を用いた肺線維症における肺障害、線維化、修復過程の時空間的解析をおこなうことにより、マウスモデルにおいて肺修復期特異的細胞集団の存在や特徴的な遺伝子発現パターンを明らかにした。また、ヒトにおいても予後不良の線維化病態に特徴的な細胞集団とその特異的遺伝子の同定に成功し、新規バイオマーカーを複数見出した。さらに、マウス・ヒトの1細胞アトラスを構築し、ヒト間質性肺疾患の病態推移への外挿を進めた。加えて、領域内外の多くの研究者と技術面での共同研究を行い、研究開発領域の発展に貢献している点や、ベンチャー企業を設立するなど社会実装に向けた取り組みがなされた点についても評価できる。

一方で、現状では技術開発の比重が大きく、今後はもう少しアプリケーション面を重視し、様々な病態解明（肺疾患など）に関する研究の展開が望まれる。また、得られたバイオマーカーの臨床的有用性、治療ターゲットとしての有用性の実証に向けてさらに研究を進めるとともに、自らが中心となった成果の積極的な発信にも期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

重炭酸イオンがシグナル伝達分子として引き起こす時空間作用— 脳内微小環境(NVU)の修復機構の解明

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

城（渡辺） 愛理 （順天堂大学医学部 特任准教授）

3. 総合評価コメント

本研究開発において、重炭酸イオンによって活性化されるGタンパク質共役型受容体としてGPBRを世界に先駆けて発見し、GPBRが微小血管のペリサイトや平滑筋細胞で発現し、再灌流で上昇した重炭酸イオンにより活性化することを明らかにした。また、GPBRが脳虚血再灌流後の血流回復を遅らせ、病態の悪化につながる可能性を示した。脳微小環境の修復における酸塩基平衡による細胞機能制御という新たな概念を提唱したことは意義深く、非常に独創性の高い、重要な成果と評価できる。

一方で、重炭酸イオンの受容については未だ不明な点も多く、今後のさらなる展開と神経系以外の臓器・組織での機能解析が望まれる。また、脳虚血に伴う脳内微小環境の細胞間相互作用に関するより詳細な解析や、重炭酸イオン・GBPR複合体の立体構造解析にも期待する。一部の未発表データについては今後の論文発表が待たれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

活性化アストロサイトが示す超少数の「隠れた」組織損傷・修復反応場の解析

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

洲崎 悦生 (順天堂大学大学院医学研究科 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、脳内の早期活性化アストロサイト巢を標的に、先進的な空間オミクス技術を用いた組織学・分子遺伝学的な特徴づけと機能解析を進め、特異的な分子シグナルの同定に成功した。また、その過程において、3次元組織学的染色技術CUBIC-HVを活用した高速・高効率な3次元可視化技術の開発と、低コストの透明化組織観察用簡易型ライトシート顕微鏡の開発に成功し、領域内外の研究者との幅広い共同研究を展開している。組織透明化技術を大きく発展させつつ、多くの研究者が簡便にライトシート顕微鏡を活用できるよう普及させたことは、大きな成果と評価できる。

一方で、当初の研究開発目的としていた反応性アストロサイト巢の機能解析については進捗が限定的で、現在のところ論文化もなされていない。生命科学としての自身の研究については道半ばであり、更なる発展を期待する。また、今後も多くの共同研究を遂行し、疾患早期の病態解析における本技術の有用性を示すための実証研究をさらに深化させていくことが望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和 2 年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

酸素空間による心臓線維化誘導機構の解明と治療法開発

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

武田 憲彦 (自治医科大学分子病態治療研究センター 非常勤講師)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、心筋線維化の病態解明に向けた研究開発をおこなった結果、線維芽細胞におけるコラーゲン産生能が低酸素下で増大し、その増大には低酸素下での電子伝達系の停止により細胞内に蓄積した NADH が関与していることを明らかにした。また、心臓線維芽細胞を取り巻く微小環境を解析する手法として、様々な臓器研究への利用も期待される近接細胞蛍光標識技術を新たに開発し、マクロファージが産生・分泌する VEGF-A が病態心臓の血管新生に必要不可欠であることを見出した。さらに、活性化線維芽細胞に特異的に発現するペプチドを標的としたワクチンを開発し、肝臓や肺の線維化を軽減させる可能性を示したことは評価できる。

一方で、本研究開発課題に関する研究開発代表者が主となる論文発表には至っておらず、未発表の優れた予備的成果が多数得られていることから、早期に論文として公開されることを期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

胆汁輸送路を備えた肝オルガノイドを用いた胆汁うっ滞性肝障害モデルの構築と疾患発症機序の解明

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

谷水 直樹 (東京大学医科学研究所 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、肝細胞の毛細胆管と肝内胆管が機能的に接続した肝臓オルガノイドを世界で初めて構築し、*ex vivo* において肝臓組織内での胆汁輸送を再現するとともに、肝細胞機能を長期間にわたって維持することに成功した。また、星細胞とクッパー細胞を含む胆管接続型の肝臓オルガノイドを構築し、肝細胞障害を起点とした胆管上皮細胞の増殖、クッパー細胞の特性変化、および星細胞の活性化が認められる胆汁うっ滞病態の再現にも成功した。さらに、ヒト iPS 細胞由来の人工血管と肝前駆細胞の共培養システムによる肝内胆管オルガノイドの構築と遺伝的な胆管形成不全の病態モデル構築及びオルガノイド移植による病態改善効果の発見、肝外胆管の発生過程と分子機序の解析、および上皮-間質相互作用に着目した膵がん微小環境の *ex vivo* での再現とその病態機序の解明などの研究成果が得られたことは評価できる。

一方で、オルガノイドはあくまでも生体ではない再構築系であり、どこまで生体組織を反映しているのかの検証がないと根底から崩れてしまう可能性がある。本研究開発は全体的にオルガノイドにやや依りすぎており、ヒト疾患への外挿性を考慮する際には、生体観察との比較を行っていく必要がある。新たな大きな概念をもたらすような研究を進めていくとともに、一部の未発表データについては今後の論文発表を期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和2年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

異常細胞の除去・修復応答に関わる多細胞ネットワークの解明と制御

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

諸石 寿朗 (熊本大学大学院生命科学研究部 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、大腸がん組織の腫瘍微小環境解析をおこなった結果、マクロファージにおける鉄の異常な蓄積が細菌感染と相乗的に慢性炎症応答を増悪し、大腸がんを進展させる一因となることを見出した。また、がん細胞がもたらす力学シグナルが、NCAM1陽性 α SMA陽性がん関連線維芽細胞の活性化と免疫応答の抑制を誘導し、腫瘍許容的な微小環境の構築に寄与することを明らかにした。さらに、抗原提示細胞を活性化してがん細胞特異的な細胞傷害性T細胞を誘導する免疫刺激剤を開発し、マウスがんモデルにおいてその有効性を確認するなど、今後の新しいがん治療薬開発に向け興味深い成果が得られたことは評価できる。

一方で、異常細胞の除去・修復応答の運命を決定する細胞の同定と機能解析については、研究開発の進捗がやや遅れている。また、本研究開発課題のメインテーマであったがん関連線維芽細胞の解析については現在のところ論文発表には至っておらず、今後の研究の更なる展開が望まれる

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。