

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

平成 30 年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）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

平成 30 年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・ 佐藤 俊朗（慶應義塾大学医学部）
- ・ 田中 稔（国立国際医療研究センター研究所）
- ・ 平原 潔（千葉大学大学院医学研究院）
- ・ 西田 幸二（大阪大学大学院医学系研究科）
- ・ 山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科）

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 大阪大学大学院医学系研究科 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ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

新しい4次元モデルシステムを用いた腸管線維化疾患の病態解明

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

佐藤 俊朗 (慶應義塾大学医学部 教授)

研究開発分担者

今村 健志 (愛媛大学大学院医学系研究科 教授)

三上 洋平 (慶應義塾大学医学部 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、オルガノイド技術、ライブイメージング技術、およびシングルセルRNAシーケンス解析を駆使した、腸管粘膜の損傷、修復機構に関する極めて高いレベルの研究開発を遂行することにより、炎症性腸疾患患者の大腸上皮にIL-17シグナル関連遺伝子の蓄積変異が存在することや、腸管粘膜の抗原提示細胞が神経の近傍に存在することに着目し、迷走神経を介した腸管粘膜制御機構を明らかにした。また、モデルラットで小腸オルガノイドを移植することにより短腸症候群の病態の改善を確認し、臨床応用への可能性を示した。さらにヒト大腸がんオルガノイドを用いて、LGR5陽性がん幹細胞が休眠状態にあることや、その休眠状態の制御機構を解明した。研究開発計画は全て予定通りに進み、当初の目標以上の優れた研究成果を創出し、これらの成果をNature誌やCell誌などにインパクトの高い論文として発表し、複数の特許出願をおこなったことは高く評価できる。

世界に先駆けた解析技術を用いて、ヒト腸疾患マウスモデルの確立を進めるとともに、本研究成果の臨床応用を期待する。

以上より、当初計画に照らして極め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ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

NASH における肝リモデリングを制御する細胞間相互作用の解明と革新的診断・治療法創出への応用

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

田中 稔 (国立国際医療研究センター研究所 室長)

研究開発分担者

中野 裕康 (東邦大学医学部 教授)

田中 正人 (東京薬科大学生命科学部 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、ユニット内の良好な連携により、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症から肝線維化に至る過程の細胞死や細胞間相互作用の解析を進め、診断マーカーや治療標的となりうる複数の分子を見出し、NASHにおけるフェロトーシスやアポトーシスの意義、およびFGF18、Spint-1、Egr2等の肝線維化における作用機序を明らかにした。また、制御性単球が好中球前駆細胞から新規単球前駆細胞を経て分化することや、好中球の分化増殖因子であるG-CSFにより分化が促進されることを突きとめたことは興味深い。さらに肝臓の線維化促進因子として同定したFGF18の高感度ELISA系の構築や肝胆クリアランスを再現できるiPS細胞由来肝オルガノイドの樹立など、医療・創薬への実用化も期待できる研究成果を上げ、その一部は論文化・特許化を行っていることは評価できる。

しかしながら、特定分子の機能解析の方に軸足がかかっている点が多い分、新しいコンセプトの創出にまでは至らなかったと思われる。本研究成果が、ヒトのNASHの進展過程の理解、治療法の開発研究につながることを期待する。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

気道組織における病的リモデリング(線維化)機構の解明と病態制御治療戦略の基盤構築

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

平原 潔 (千葉大学大学院医学研究院 教授)

研究開発分担者

池原 譲 (千葉大学大学院医学研究院 教授)

飯沼 智久 (千葉大学大学院医学研究院 助教)

鈴木 拓児 (千葉大学大学院医学研究院 教授)

間藤 尚子 (自治医科大学医学部 准教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、IL-33刺激で誘導される記憶型病原性ヘルパーT細胞が、IL-4, IL-13産生を介して炎症組織の局所に感覚神経を伸長し、神経伝達物質のCGRP産生を介して病的かゆみを誘導することを明らかにした。また、ヘルパーT細胞の分化過程におけるトライソラックス分子群Cxxc1の役割、グランザイムによる病原性ヘルパーT細胞の誘導、レドックス制御因子Txnipによるアポトーシス抑制を介した記憶型病原性ヘルパーT細胞形成を見出した。さらに、線虫フェロモンファミリーascr#7による記憶型病原性Th2細胞の減少と気道炎症反応抑制、COVID-19患者肺におけるSARS-CoV-2の血管浸潤と重症度マーカーの発見など、基礎・臨床両面で重要性の高い研究成果を多数創出し、インパクトの高い論文の発表と複数の特許出願をおこなったことは高く評価される。

しかしながら、本研究開発課題が当初掲げていた「正常と異常な修復の違いの本質を明らかにする」というテーマについては、今後のさらなる展開が求められる。また、見出された線維化促進機構が他の疾患でも認められれば、より大きな展開が期待される。

以上より、当初計画に照らして極め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ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

幹細胞システムに基づく4次元眼組織モデリング機構とその破綻による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

西田 幸二 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

辻川 元一 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

林 竜平 (大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授)

馬場 耕一 (大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授)

片岡 洋祐 (理化学研究所生命機能科学研究センター 客員主管研究員)

村川 泰裕 (理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、網膜血管、角膜上皮、網膜神経系、および水晶体それぞれの組織における幹細胞について、マウスを用いた細胞系譜解析、組織のシングルセル解析、オルガノイド、iPS細胞を用いた分化能の解析など統合的に進めた結果、網膜血管内皮幹細胞が後眼部特異的組織の血管に豊富に存在し、経時的に網膜血管に移行することを明らかにした。また、眼オルガノイド技術を利用してヒトiPS細胞から結膜上皮系列細胞を分化誘導する方法を確立し、ムチン分泌を担う結膜杯細胞を保持する機能的上皮組織であることを確認した。さらに、結膜上皮幹細胞・前駆細胞マーカーとしてBST2を同定し、ヒトiPS細胞から涙腺の誘導に成功するなど多くの成果をあげたことは評価できる。

しかしながら、血管の幹細胞をはじめ、マウスでの研究にとどまっており、ヒトにおいて同等の細胞が存在するのかについては不明な点が多い。本研究開発課題で得られた成果が、疾患の更なる病態解明や治療法開発研究につながるとともに、社会実装に向けた臨床研究に発展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たと言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

神経―生体システム連関のレジリエンス機能の統合的解明

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

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

南 康博 (神戸大学大学院医学研究科 教授)

上野 将紀 (新潟大学脳研究所 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、中枢神経回路の障害と修復過程について、生体システムの機能ネットワークの観点から解析し、ミクログリアと神経細胞の双方向性シグナルとしてNetrin-G1を同定した。また、様々な臓器で産生されるアペリンとオリゴデンドロサイトに発現するアペリン受容体が増齢に伴い発現低下し、髄鞘修復遅延をもたらすことを明らかにした。さらに、軸索再生阻害、神経細胞障害、免疫系の制御、病変タンパク質の伝搬促進、血液脳関門の破壊などに関与するRGMaの多彩な機能を発見し、RGMaの中和抗体が筋萎縮性側索硬化症の症状緩和、疼痛症状の遷延抑制や過敏症の緩和などに寄与することを示すなど、新たな治療法の開発に道を開き、自らの基礎・前臨床研究を社会実装に結びつけようとしていることは、高く評価できる。

しかしながら、神経回路のレジリエンス低下を制御するマスターレギュレーターの同定など、進捗が明らかでない項目も見られた。神経回路と各臓器の連関による制御機構の解明に向けて研究のさらなる展開を期待する。

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。