

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

「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

- ・小幡 史明（理化学研究所生命機能科学研究センター）
- ・中戸 隆一郎（東京大学定量生命科学研究所）
- ・中村 友紀（京都大学白眉センター）
- ・野々村 恵子（東京工業大学生命理工学院）
- ・牧之段 学（奈良県立医科大学医学部）
- ・増田 隆博（九州大学生体防御医学研究所）
- ・三嶋 雄一郎（京都産業大学生命科学部）
- ・柳田 圭介（国立国際医療研究センター脂質生命科学研究部）
- ・山口 良文（北海道大学低温科学研究所）
- ・吉田 圭介（日本医科大学先端医学研究所）

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、環境要因が生体に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

研究開発終了時に実施。

(2) 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	副理事
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	医療法人栄寿会 小松島天満クリニック	医師
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。

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いたか

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：

発生期環境による寿命制御機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

小幡 史明 （理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）

3. 事後評価結果

本研究開発において、発生・発達時の食事環境が寿命を制御する分子機構の解明を行い、ショウジョウバエの若齢期のメチオニン制限により抗酸化遺伝子の発現が誘導され、酸化型メチオニンを還元させることで寿命を延ばすことを見いだした。また、栄養制限に対する摂食量増強などの適応機構が非必須アミノ酸とされるチロシン感知により発動されることを明らかにした。さらに、特定の腸内細菌叢が個体寿命を短縮させる機構の解明も行い、企業との共同研究を通じた医療へ応用も進めている。

チロシンを介した栄養制限の感知機構の分子機構の解明や、若齢期に特異的なメチオニン制限による寿命延長など、早期ライフステージでの食餌による個体への影響を明らかにしたことは独創的で生命科学へのインパクトが大きく、医療分野の進展にも貢献するものである。また、特定の腸内細菌叢が寿命に影響するメカニズムの解明を行ったことも、大きな成果である。今後は、哺乳類、特に霊長類モデルによる解析によりヒトへの応用が期待される。また栄養記憶という新たな切り口の研究も期待できる。

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：

頑健なデータ駆動形エピゲノム解析を実現する情報解析システムの構築

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

中戸 隆一郎 （東京大学定量生命科学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、多検体・多サンプルを同時入力可能なエピゲノム比較解析システムを開発し、エピゲノム、トランスクリプトーム、ゲノム立体構造、シングルセル解析といったNGS解析パイプラインを構築した。また、情報解析の非専門家にもアクセス可能なマルチオミクスデータベースを構築した。さらに、これらのツールを活用した大規模マルチオミクス解析により、立体構造制御及び転写制御に重要な因子であるコヒーシ複合体の新たな機能を見いだした。また、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム (IHEC) に日本代表として参加し、大規模エピゲノム解析についての国際貢献を行った。

ゲノム立体構造解析ツールや大規模エピゲノム解析ツールの開発、マルチオミクスデータベースの構築など、波及効果の大きい優れた研究成果を発表したことは高く評価できる。また、データベースを広く公開し、容易に利用出来ることも評価できる。さらに、マルチオミクス解析により、コヒーシ複合体の新たな機能を見出し、疾患との関係を示すなど、技術開発のみならず生物学的に意義のある研究成果も挙げている。以上に加え、IHEC関連の研究や技術講習会の開催など、当該分野に広く貢献している。

以上により、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：

霊長類における着床後胚発生研究の基盤創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

中村 友紀 （京都大学白眉センター 特定准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、カンクイザルを対象に、受精卵の着床期の胚に出現する細胞種の同定と細胞分化過程および分化に伴う遺伝子発現動態の解明を行い、霊長類特異的な細胞分化系譜が未解明に残されている可能性を見いだした。さらに、in vivoの胚発生を模倣する擬似着床培養系の構築に取り組み、Naïve型サル多能性幹細胞（Pluripotent Stem Cell, PSC）の誘導が可能な培養条件を確立した。

霊長類特異的な新規発生様式やいくつかの分化系譜基盤を示唆するデータを得たことは評価できる。Naïve型とPrimed型の間に明確な分化ポテンシャルの違いを示したことも、高く評価できる。また、PSCを起点としたBlastoidを使用した条件検討は、生殖細胞の起源の研究へ貢献することが予想される。今後は、これまでの成果を確実に論文化するとともに、霊長類特異的な造血系の発生のさらなる学問的追究および生殖細胞の起源の研究が期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な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：

新生児の呼吸パターン成立に対する機械受容感覚神経の寄与の研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

野々村 恵子 （東京工業大学生命理工学院 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発では、新生児の機械受容感覚神経への入力が呼吸の開始と深さや頻度に影響する仕組みを解析するために、オプトジェネティクス系を構築した。また、PIEZO2陽性感覚神経を蛍光タンパク質等で遺伝的にラベルするマウスを開発した。さらに、肺の透明化により、感覚神経の肺の内部での投射パターンを直接可視化する方法を開発した。

新生児マウスでのオプトジェネティクスと全身呼吸・肺機能評価システムを組み合わせた実験系の構築はそれ自体が評価に値する。また、PIEZO2陽性感覚神経レポーターマウスの開発と肺の透明化による神経投射パターンの観察技術は、他分野での研究に貢献するものである。今後は、PIEZO2陽性感覚神経の投射パターンの解析のためのレポーターマウスとそのオプトジェネティクス系を活かした本研究の成果をタイムリーに発表するとともに、呼吸系だけではなく、リンパ節などの様々な臓器における機械受容感覚神経の寄与を解析する研究が期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な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：

早期ライフステージにおける前頭前野の髄鞘形成は社会性を制御するのか？

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

牧之段 学 （奈良県立医科大学医学部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、マウスを用いた基礎研究によって幼若期からの前頭前野髄鞘形成障害が社会性形成の障害の原因となること、その経路が同部位のparvalbumin陽性細胞の機能低下に帰結することを明らかにした。また、児童思春期自閉スペクトラム症脳におけるタウリン濃度の変化、および同脳内濃度と常同的・反復的行動の逆相関を見いだした。

前頭前野髄鞘形成障害が社会性障害に帰結する経路が、parvalbumin陽性細胞の機能低下であることを明確にしたことは高く評価できる。児童思春期のタウリン投与が自閉症スペクトラム症の常同的・反復的行動の改善につながる可能性があること、また小児期のマクロファージやマイクログリアの病態を軽減することによる自閉症スペクトラムの新規治療の可能性を見出したこと等の成果が得られている。今後は、ヒト試料においてparvalbumin陽性細胞等の解析、およびタウリン投与による自閉症スペクトラム症の改善効果を確認し、新規治療法を目指した応用展開が期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な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：

早期ライフステージの脳内免疫細胞から紐解く正常脳形成と中枢性疾患発症

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

増田 隆博 （九州大学生体防御医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発では、脳境界マクロファージ（CAMs）の役割の解明を行い、CAMsがミクログリアと同一の前駆細胞から作り出される姉妹細胞であり、早期ライフステージから成体に至るまで脳境界領域に存在し続けることを明らかにした。また、CAMsを標的とした細胞機能操作ツールを多数開発し、発生・発達期におけるCAMsの存在意義の理解、およびCAMsの異常が中枢性疾患発症につながる可能性があることを発見した。

中枢神経系の形成と維持における新たな理解を提供し、CAMsに焦点を当てた先駆的な基礎研究として高く評価される。特に、CAMsとミクログリアが同じ前駆細胞から派生することを示し、その後に異なる機能的特性を獲得することを明らかにしたことは、基礎生命科学的にも医学的にも極めて重要な発見で、医療分野の進展にも資するものである。さらに、細胞機能ツールを開発したことは、中枢神経における免疫細胞の研究に広く貢献するものと言える。今後は、本研究の進展により精神疾患などの中枢性疾患、多発性硬化症、認知症などの発症メカニズムの解明と治療標的の創出を期待する。

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ていると言える。

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：

母性リボソームの品質管理不全による貧血発症機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

三嶋 雄一郎 （京都産業大学生命科学部 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発では、小型熱帯魚ゼブラフィッシュをモデルにして、母性リボソーム品質管理の異常が次世代の早期ライフステージに与える影響の解明を行い、リボソームの減速がmRNAの分解を引き起こすこと、初期発生過程ではリボソームの衝突が多くのmRNAで起こっており、翻訳異常が起こる可能性が高くなっていることを明らかにした。

リボソームの減速とmRNA分解との関係、Gata1の翻訳レベルの低下による貧血など、これまで知られていなかった多くの機構を示し、リボソーム品質管理にかかる基礎研究に大きな貢献を果たした。特に発生過程におけるリボソームの役割を明らかにできたことは今後の発生異常の研究に資するものと期待される。また、初期胚の翻訳動態に関して、リボソームのみならず、tRNAの化学修飾に関しての知見も得ることができ、初期胚の翻訳動態の統合的な理解に向けて前進している。今後は翻訳動態異常の評価系の構築や衝突リボソームの解消機構解明によるmRNAワクチン開発への貢献など医学への展開が見込まれる。

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。

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：

必須脂肪酸の母子間追跡と時空間的操作による精神発達基盤の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

柳田 圭介 （国立国際医療研究センター脂質生命科学研究部 上級研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、脳が急速に成長する胎児期後期から乳幼児期にかけて、母体から子の脳へ輸送されるドコサヘキサエン酸(DHA)などの必須脂肪酸の時空間的代謝経路を解析し、母体から胎児へのDHA輸送にはDHA含有リン脂質が担っていることを見いだした。また、DHAリン脂質減少が将来の不安様行動や衝動性に与える影響を明らかにした。さらに、血液脳関門の成立に必要な脂質クラスを新たに同定した。

母から胎子へのDHA輸送で、中性脂質中ではなくリン脂質中のDHAが主要であることを見いだしたのは新たな発見である。また、胎児期に特異的なDHAリン脂質欠乏が将来の行動に影響を与えることを明らかにした点は評価できる。さらに、子の脳への輸送の解析において、血液脳関門の成立に必要な脂質クラスを見出したことは、血液脳関門を通過する薬物輸送の可能性を示すものである。今後は、脳脂肪酸輸送機構の分子レベルでの理解を通じた成果の論文化が期待される。

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。

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：

冬季適応生存戦略に発達期環境が影響を及ぼす分子機序の理解

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

山口 良文 （北海道大学低温科学研究所 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、シリアンハムスターを対象に、長日温暖の夏条件と短日寒冷の冬条件での体の違いを解析した。まず、夏型と冬型の体の違いをより簡便に見分ける分子マーカーとして、夏条件では高発現し冬条件では低発現となる血中タンパク質を見出し、冬眠個体と不冬眠個体の間で、分子マーカーの発現に違いがあることを見いだした。さらに、発達期の光条件や餌の種類が、冬眠発動に影響を与えていることを見いだした。

季節に応じた体温日周リズムの変化が、体内に存在する長期計時機構に自律的に制御されることを発見するなど、ユニークな研究成果を挙げている。冬眠が冬型適応した体から夏型適応した体へと回帰する機構を含んだプログラムであるという興味深いモデルを提唱している。冬眠するシリアンハムスターは食餌中に含まれるビタミンEを肝臓や血中に多く保持する能力を有することを見出しており、臓器の長期低温保存や低体温療法時間の延長などの医療応用につながる可能性がある。今後は、将来の医療応用も見据え、分子マーカーやビタミンEを保持するメカニズムの解明などを進めることが期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な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：

環境要因によって誘導される疾患表現型の多様性の解析

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

吉田 圭介 （日本医科大学先端医学研究所 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、父親の環境ストレスが仔の腎疾患に与える影響に着目し、急性炎症を一時的に誘導した父親マウスの精巣・精子細胞のエピゲノム修飾が変化し、その影響で仔の腎臓細胞の遺伝子発現が変化することを見いだした。また、腎疾患患者の腎機能関連遺伝子上の1塩基変異を導入した腎疾患モデルマウスを作製した。

遺伝要因である「潜在的な疾患関連バリエーション」と環境要因である「親の受けた環境ストレスの遺伝による影響」の相互作用が、多因子疾患の一つとして考えられている腎疾患発症につながる可能性を検証したユニークな研究であることは評価できる。また、腎疾患患者の病態を再現する腎疾患モデルマウスは幅広い多くの研究に貢献するものである。今後は、父親のストレスによる精巣・精子細胞のエピゲノム変化を詳細に解析し、仔の腎機能低下が生じるメカニズムの解明を行い、論文化することが期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。