

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

「マルチセンシングネットワークの統合的理解と

制御機構の解明による革新的医療技術開発」

研究開発領域

令和3年度採択研究開発課題 中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業

「マルチセンシングネットワークの統合的理解と制御機構の解明による革新的医療技術開発」

研究開発領域

課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

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3年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・ 片山 義雄 (神戸大学 医学部附属病院)
- ・ 金井 隆典 (慶應義塾大学 医学部)
- ・ 小早川 高 (関西医科大学 附属生命医学研究所)
- ・ 日比野 浩 (大阪大学 大学院医学系研究科)
- ・ 平田 仁 (名古屋大学 大学院医学系研究科)
- ・ 古川 貴久 (大阪大学 蛋白質研究所)

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、生体感覚システムおよび末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシングシステム」の統合的な理解、および活動の可視化や制御法の開発を目標とします。

感覚器と中枢神経（脳）、身体の深部臓器（胃腸や肝臓等の内臓）とそれらに幅広く存在する末梢神経は、解剖学および機能的に連関しており、各々が協調的に作用することで生体の種々の機能維持に重要な役割を果たしています。一方、近年、加齢をはじめとする内的・外的ストレス等による感覚機能の低下や喪失、末梢神経ネットワークの障害は、単に各々の機能障害による QOL の低下だけでなく、直接あるいは間接的に生活習慣病や認知症、癌などの発症・進展に関係していることが明らかになってきました。そこで、生体感覚システム・末梢神経ネットワークを包括した「マルチセンシング」の生理機構を統合的に理解することにより、全身の様々な臓器あるいは疾患を標的とした新規治療法の開発や、QOL の向上、ひいては健康寿命の延伸が可能になると期待されます。また、マルチセンシングシステムを制御する革新的技術の創出および社会実装は、感覚代行、感覚シェアなどの実用化を通じて、より豊かで幸福な社会の実現に大いに貢献するものと考えられます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施期間

研究開発予定期間が4年を超える課題について、研究開始後3年程度を目安として実施（5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施）。

(2) 評価委員一覧

課題評価委員

岡田 随象	東京大学	大学院医学系研究科 教授
岡部 繁男	東京大学	大学院医学系研究科 教授
小川 佳宏	九州大学	大学院医学研究院 主幹教授
桜田 一洋	慶應義塾大学	医学部 教授
関谷 毅	大阪大学	産業科学研究所 教授
高井 まどか	東京大学	大学院工学系研究科 教授
竹田 潔	大阪大学	大学院医学系研究科 教授
塚田 信吾	日本電信電話株式会社	物性科学基礎研究所 NTT フェロー
平松 隆司	神戸医療産業都市推進機構	客員部長
藤山 文乃	北海道大学	大学院医学研究院 教授
◎眞鍋 一郎	千葉大学	大学院医学研究院 教授
満倉 靖恵	慶應義塾大学	理工学部／医学部 教授
米田 悦啓	阪大微生物病研究会	理事長

※◎委員長

(敬称略 50 音順)

(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 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか

イ 研究開発成果

- ・成果が着実に得られているか
- ・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ているか
- ・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るか

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るか
 - ・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るか
 - ・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ているか
 - ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
- (研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

エ 今後の見通し

- ・今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・その際にはどのように変更又は修正すべきか
- ・今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

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るか (※)
- ・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るか
- ・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）が図られているか
- ・計画の見直しが必要か
- ・中断・中止等の措置が必要か (※)

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。

(注) (※) を付した項目については、委員会としての評価結果の決定に参加する委員の半数以上が「不適切」(1点：不十分である)と判断した場合に、中止とする取扱いとする。

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)
令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

高齢者難治性骨髄疾患を担う神経ネットワークの探索と機能解析に基づく臨床応用のための技術基盤の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

片山 義雄 (神戸大学 医学部附属病院 講師)

(2) 研究開発分担者

浅田 騰 (岡山大学 岡山大学病院 研究准教授)

安倍 正博 (徳島大学 大学院医歯薬学研究部 非常勤講師／名誉教授)

原田 武志 (徳島大学 大学院医歯薬学研究部 准教授)

檜山 武史 (鳥取大学 医学部 教授)

田中 徹 (東北大学 大学院医工学研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発では、老化骨髄とこれを母地として発症する各種の造血器疾患の神経学的特徴の定量的測定法の開発とともに、薬理標的としての評価と新規治療法の開発を目的とした解析が進められている。

これまでの解析から特定の造血器疾患の病勢における神経制御機構を明らかにし、本疾患に伴う痛みの発生機構の解明にも迫りつつあるなど、臨床的にも基礎医学的にも大変興味深い、潜在的なインパクトのある成果が得られている。また、技術面では、骨髄内の神経活動由来の細胞外電位変化の測定法開発において進展が見られる。さらに、提案時には予想していなかった想定外の成果として、骨髄赤芽球における分子Xの産生現象を見出したことは評価される。

しかしながら、研究成果が幅広く得られつつあるものの、これらの成果を計画全体において、どのように統合・整理して効果的に進めるかについて検討が必要である。研究期間の後半に向け、骨髄疾患における神経活動との関連性の解明により創出される研究成果の公表・論文化と知財確保が望まれる。また、期間内に測定法を完成させ、得られた知見をヒトレベルでも検証することにより、社会実装、特に医療現場での応用に向けた展開が加速することを期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

自律神経左右非対称が創造する脳腸相関の統合的理解と電気刺激療法研究開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

金井 隆典 (慶應義塾大学 医学部 教授)

(2) 研究開発分担者

池谷 裕二 (東京大学 大学院薬学系研究科 教授)

内藤 裕二 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 教授)

高木 智久 (京都府立医科大学 大学院医学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、腸管から脳への情報伝達経路における腸内細菌－腸管免疫細胞－自律神経系－中枢神経系からなるネットワークに着目し、神経トレーシング解析や網羅的遺伝子発現解析により、消化管領域における左右非対称な迷走神経が制御する脳腸相関と生体の恒常性維持機構との連関、腸炎や神経変性疾患等の病態との関連解明に向けて研究開発が進められている。

神経変性疾患モデルマウスを用いた解析では、腸管免疫細胞が合成する特定の代謝産物を起点とする病態制御機構を見出し、腸内細菌や代謝産物が自律神経系を介して他の臓器に影響を及ぼすメカニズムの一端が示されたことから、腸内環境と神経変性疾患との関連に新たな理解が提供されると期待される。また、神経トレーシング解析により、特定の神経の中枢制御の起始点となる領域を同定し、本研究開発の根幹を成す知見が蓄積されつつある。腸管と中枢神経系との双方向での情報伝達メカニズムが明らかになることで、脳腸相関による恒常性維持機構や神経変性疾患等の新たな治療法開発に資する基盤が構築されると期待される。

研究期間の後半に向けて、神経回路の左右非対称性に着眼した新たな知見創出や、疾患モデル動物の開発を含む解析手法等の技術基盤の向上などを進めることにより、今後は研究成果の最大化に加えて、知財確保やアウトリーチ活動も望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られているといえる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

感覚創薬技術のヒト臨床実用化への理論基盤

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

小早川 高 (関西医科大学 附属生命医学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

中村 加枝 (関西医科大学 医学部 教授)

安達 宏昭 (株式会社創晶 代表取締役社長)

3. 評価結果

本研究開発では、感覚創薬技術のヒト臨床実用化に向けた理論基盤の構築を主目的に、チアゾリン類恐怖臭 (TFO) 化合物による感覚神経への作用メカニズムを分子レベルで理解し、急性期状態における臓器保護作用に着眼した新たな創薬技術基盤の構築を進めている。また、感覚神経に発現する特定の受容体を介した中枢作用メカニズムについて、構造生物学的手法を含む多角的な視座で解析を進めている。

これまでにTFO作用による感覚神経を介した臓器保護作用の観点で、低酸素脳死をモデルとして種々の生体分子の関係性を明らかにした。また、病態モデルにおいて、急性の組織障害などに対するTFO誘導の治療効果が認められたことは実用化の観点で大変重要な意義がある。さらに、特定の疾患とそれに付随する症状の治療標的としてTFO化合物を含む感覚創薬技術の知財化を進めたことは特筆される。分子レベルでの作用メカニズムの解析では、構造生物学的手法を用いて、TFO化合物と感覚神経に発現する受容体分子との結合様式の詳細な解析を進めており、受容体分子中の特定のアミノ酸残基との共有結合が存在することを見出している。興味深いことに、同一の受容体分子でも、結合するTFO類縁体化合物の種類に応じて、異なる生理的作用を示すことを見出しつつあり、詳細なメカニズムの解明が期待される。

研究期間の後半では、ヒトにおける有効性や安全性の検証など、治験に向けた非臨床データの充実化や薬事対応などが必要と考えられる。また、統計的有意性をより詳細に検討し、知財化とともに早期の論文化などを進めることも重要である。基礎的な研究成果の創出と、医療現場での実用化を見据えたより具体的なロードマップの策定などを期待する。

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いえる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

加齢性難聴の克服に資する病態解明と次世代型医療の基盤技術の創出

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

日比野 浩 (大阪大学 大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

吉川 欣亮 (東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野 プロジェクトリーダー)

由井 宏治 (東京理科大学 理学部 教授)

川野 聡恭 (大阪大学 大学院基礎工学研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発では、加齢性難聴を含む難聴発症と病因メカニズムに着目し、病態の解明とモデル動物の開発、蝸牛の物性計測が可能な新規イメージング法の構築、解析データを基盤とした次世代型のMEMS人工内耳技術の創出に向けて多角的な視座にて研究開発が進められている。

難聴の病態解明においては、難聴に抵抗性を示す遺伝子Xを見出し、難聴患者において、当該遺伝子に変異が存在することを同定した点が特筆される。さらに、遺伝子変異型のマウスを作成し、生理機能の詳細な解析を予定していることから、臨床応用に向けた重要な知見が蓄積されることが期待される。

また、特定の細胞外基質分子において難聴に関連する新規機能を解明しつつあり、当該分子の遺伝子操作マウスを用いた機能解析を進めている。さらに、物性イメージング断層振動計を用いた解析から、細胞外基質構成因子の関与によって感覚上皮帯の周波数弁別のチューニングがシフトすることを見出しており、多角的視座に基づく難聴メカニズムの解明が期待される。技術面では、加齢に伴う蝸牛体液の分子濃度変化を測定する技術や蝸牛の物理学的な特徴を解析するための基盤技術の開発において進展が見られており、モデル動物に適用することで、物理的变化と生体分子レベルでの変化を統合的に捉えることが期待される。

今後の研究計画では、工学的に新規性の高いMEMS人工感覚上皮帯のデバイス開発において、実現化に向けた開発戦略の構築は重要な視点と考えられる。ユニット内の連携をさらに深め、生理学的な研究と、分子レベルでの理解や医薬品開発研究との間にあるギャップを埋めることにより、グループ全体としてインパクトのある成果を創出することが望まれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られているといえる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

神経科学を活用する複合性局所疼痛症候群に対する intelligent neuromodulation system の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

平田 仁 (名古屋大学 大学院医学系研究科 特任教授)

(2) 研究開発分担者

下田 真吾 (名古屋大学 大学院医学系研究科 特任教授)

竹内 大 (名古屋大学 大学院工学研究科 助教)

寶珠山 稔 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

上田 彩子 (名古屋大学 大学院医学系研究科 客員研究員)

佐伯 将臣 (名古屋大学 大学院医学系研究科 特任助教)

寺前 順之介 (京都大学 大学院情報学研究科 准教授)

山川 俊貴 (奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 客員教授)

長谷川 泰久 (名古屋大学 未来社会創造機構 教授)

岩月 克之 (名古屋大学 大学院医学系研究科 講師)

徳武 克浩 (名古屋大学 大学院医学系研究科 助教)

バガリナオ エピファニオ (名古屋大学 大学院医学系研究科 准教授)

高須 正規 (岐阜大学 高等研究院 准教授)

藤原 幸一 (名古屋大学 大学院工学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、複合性局所疼痛症候群 (CRPS) を対象とし、比較的軽微な外傷を引き金として生じる、感覚・運動制御、自律神経制御、情動制御などの多系統のネットワーク障害をきたす病態に着目し、臨床例やモデル動物を用いた脳機能解析等を行い、多角的な視座で機能性運動障害等のメカニズム解明を進めている。また、数理科学的手法を用いた異常運動の検出・制御システムの開発や客観的重症度評価・治療効果判定システムの確立に向けて研究開発を進めている。

病態メカニズムの解析においては、CRPS患者の登録システムを構築し、臨床例の脳機能解析やAIによる異常運動の検出法開発を行うなどの成果が部分的に得られつつある。特に、CRPSの病態解明に寄与する数理モデルの開発が進んでおり、神経と免疫系の相互作用が発症メカニズムの一端を担うことが示唆された。モデル動物において、特定の部位に存在する免疫系細胞の除去を行うと運動失調を発症することを見出した点は興味深く、機能性運動障害のメカニズムに迫る知見が蓄積されつつあると考えられる。技術面では、CRPSに伴う異常運動のトリガーとなる筋活動を計測する方法や多極神経刺激デバイスの開発を進めており、新規医療技術の創出が期待される。さらに、脳機能の正確な計測と介入システムに各種

モデル動物を投入することで、モジュレーションシステム全体の完成度を高めている点は特筆される。

研究期間の後半では、神経所見に免疫系が関与することで病態に影響するメカニズムの詳細を明らかにし、CRPSとそれに伴う異常運動のモデルとして、組織学的・形態学的な裏付けなどが必要と考えられる。病態モデルとしての根拠を明確にし、論文等で学術報告を行うことも重要である。また、研究開発計画は多数の検討項目から構成されているが、課題の整理が必要で、それぞれがCRPSの病態・機構の解明、治療技術のどこを担っているか、各項目の仮説の検証状況、技術的な課題、項目間の相互の関連性等を踏まえて重点項目を明確化し、優先項目を確実に実施していくことが望まれる。さらに、社会実装に向けた具体的なロードマップを明確にし、医療現場での利用に向けたビジョンと臨床応用に向けた計画の構築を期待する。

以上より、当初計画に照らして部分的に妥当な成果が得られているといえる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

令和 3 年度採択課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

網膜神経回路機能に着目した脳―感覚ネットワークの統合的理解に基づく発達障害の治療戦略の構築

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

古川 貴久 (大阪大学 蛋白質研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

疋田 貴俊 (大阪大学 蛋白質研究所 教授)

小南 太郎 (名古屋大学 医学部附属病院 助教)

3. 評価結果

本研究開発では、自閉スペクトラム症を含む発達障害において、高頻度で感覚過敏や鈍麻などの感覚異常を伴うことに着目し、網膜神経回路に異常を示すモデル動物を用いた行動解析やシングルセルレベルでの遺伝子発現解析によって、発症メカニズムの解明と感覚介入による新規治療技術基盤の開発を進めている。

これまでに網膜に発現する分子Xのノックアウトにより、網膜神経回路の機能異常をきたすモデル動物を作成し、その行動・表現系解析により、視覚機能と特定の感覚機能のクロスモーダルを新たに見出しつつある。また、シングルセルレベルでの遺伝子発現解析より、特定の細胞種を介した中枢でのシナプス機能への影響が明らかとなり、自閉スペクトラム症のメカニズム一端を解明する重要な知見が示された。さらに、ヒトにおいても視覚と特定の感覚機能のクロスモーダルなメカニズムの存在や、網膜回路機能異常と特定の感覚機能異常の関連性が示唆されたことから、非侵襲的な早期診断技術の開発や従来の薬物療法に代わる発達障害改善に寄与する治療戦略構築への貢献も期待される。

今後の研究期間においては、自閉スペクトラム症と本研究で見出されつつあるクロスモーダルな異常との関連において、多因子性の病態と本メカニズムとの関連性を明らかにしつつ、病型分類などでの疾病における位置付けを示すことが重要である。また、研究開発項目を整理し、研究分担者毎の独立性は確保しつつも全体として目標への寄与の統一的な再確認は必要と考えられる。さらに、学術報告などを通して、研究成果の波及や社会的インパクトなどを創出することも期待される。

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いえる。