

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)

「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
「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

- ・榎本 和生（東京大学 大学院理学系研究科）
- ・高島 康弘（京都大学 iPS 細胞研究所）
- ・丸山 千秋（東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野）

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／過剰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

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	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：

痛覚感受性の組織発達制御メカニズムの包括的理解と新規研究プラットフォーム創出を目指した研究

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

榎本 和生 (東京大学 大学院理学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

竹内 昌治 (東京大学 大学院情報理工学系研究科 教授)

3. 総合評価コメント：

本研究開発課題では、早期ライフステージにおける痛覚発達メカニズムと、環境・経験や遺伝子変異が痛覚発達に変容を与えるメカニズムについて解明を行い、これまで、遺伝子Ube3aが痛覚ニューロンのシナプス除去を促進して早期ライフステージにおける痛覚発達を調整すること、脳内のグルコース感受性ニューロンが血中糖濃度上昇を感知すると下降性GABAニューロンを活動させて痛覚ニューロンの活動を抑制すること、および、皮膚の上皮細胞が痛覚刺激に直接応答して近傍の末梢痛覚ニューロンを一時的に鋭敏化させることを明らかにした。

Ube3aが微小管輸送によりシナプスに移動してシナプス除去を促進するメカニズムを明らかにしたこと、および、アンジェルマン症候群患者ではUbe3aの変異がこの輸送を阻害するためシナプス除去が進まず、痛覚過敏を引き起こす仕組みを解明したことは高く評価できる。また、一過的な糖濃度上昇がグルコース応答性の下行性神経を活性化し痛覚過敏を軽減する仕組みを解明したことは高く評価できる。研究開発代表者らが開発した改変型アデノ随伴ウイルスベクターによるニューロン特異性操作は波及性の高い技術である。これらの研究成果を着実に論文にまとめて発表していることは評価できる。今後は皮膚とニューロンの共培養システムを用いた独自の知見の創出と知財の確保を期待する。また、一過性の糖濃度上昇が痛覚過敏を軽減する仕組みと、糖尿病患者で痛覚過敏を発症する問題との関連についても研究の進展が望まれる。

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：

幹細胞を利用したヒト初期発生学の創出

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

高島 康弘 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

藤田 みさお (京都大学 iPS 細胞研究所 特定教授)

山本 拓也 (京都大学 iPS 細胞研究所 准教授)

3. 総合評価コメント：

本研究開発では、多能性幹細胞を用いて着床前から原腸陥入期初期までの発生を模倣する3次元ヒト胚モデル（二層性胚盤様オルガノイド）を開発し、これを用いて、ヒト胚では困難なゲノム編集を用いた機能的な検討を行い、これまでブラックボックスであった着床期胚発生機構の一端を明らかにした。また、ヒト胚解析データとの統合解析法を開発して、二層性胚盤様オルガノイドがヒト胚と類似することを確認した。さらに、既存の法規制が想定していないヒト胚モデルの研究開発を適切に遂行するために、国内外の規制動向を調査し、研究倫理コンサルテーション体制の構築に取り組んだ。

ヒト胚を用いずにヒト初期発生を解析できる手法を開発しており、特に、世界で初めて、着床前から原腸陥入期初期までのヒト胚発生を連続的に再現したことは高く評価できる。二層性胚盤様オルガノイドの樹立などヒト胚研究において重要な成果を上げており、新規の不妊治療法の開発や妊娠期での薬剤応答を予測することなど、医療への大きな貢献が期待される。また、胚モデルの空間トランスクリプトーム解析法を開発を進めており、今後の展開が期待できる。研究の進展に合わせたヒト胚モデル研究の倫理的な検討が同時進行で行われることが期待される。

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：

サブプレート神経活動のダイナミズムによる脳神経回路の発達機構

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

丸山 千秋 (東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野 プロジェクトリーダー)

(2) 研究開発分担者

多賀 巖太郎 (東京大学 大学院教育学研究科 教授)

吉村 由美子 (自然科学研究機構 生理学研究所 教授)

城所 博之 (名古屋大学 医学部附属病院 講師)

3. 総合評価コメント：

本研究開発課題では、サブプレートニューロン (SpN) の基本的な神経活動やそのダイナミクスの実態を明らかにし、ヒトにおけるSpNの異常と発達障害の関連について解析を行っている。まず、マウスのSpNの解析を進め、SpNには祖先型と哺乳類型が存在し、哺乳類型が脳新皮質の層構造構築に寄与した可能性を見出した。加えて、SpNの数や神経活動を制御したモデルマウスを作製し、SpNの異常と発達障害との関連を調べた。

霊長類の胎児期のSpNに関する新規マーカーを同定し、霊長類特有のSP層マーカー遺伝子を明らかにした点は重要である。また、ST18遺伝子がSP層の拡大に関与する可能性が示唆されたことは今後の研究の指針となるだろう。さらに、SpNが他の皮質ニューロンに比べてよりブロードな視覚情報への応答を示すとともに、眼優位可塑性も有することを明らかにしている。これらの成果の論文発表、プレスリリースや講演などのアウトリーチが着実に行われていることも評価できる。今後は、SpNの役割や機能を明らかにする戦略を明確にして、研究を収束させていくことが期待される。さらに、早産児、自閉症などの発達障害療育への展開の道筋を明らかに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。