

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「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

令和元年度採択 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 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

(1) 研究開発タイプ

(2) 研究開発領域

2 評価の概要

(1) 評価の実施時期

(2) 評価委員一覧

(3) 評価項目

II. 課題別評価結果

令和元年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関）

- ・ 梶島 健治（京都大学 大学院医学研究科）
- ・ 澤本 和延（名古屋市立大学 大学院医学研究科）
- ・ 高柳 広 （東京大学 大学院医学系研究科）
- ・ 柳田 素子（京都大学 大学院医学研究科）

I. 概要

1. 研究開発タイプ及び研究開発領域の概要

(1) 研究開発タイプ

ユニットタイプ (AMED-CREST)

画期的シーズの創出に向けて、国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット（研究者集団）で研究開発を推進する。

(2) 研究開発領域

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めます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

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 研究科長／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 SiRIUS(医学イノベーション研究所) 所長)

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／学園学術アドバイザー／国際再生医療センター名誉センター長)

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

(五十音順、敬称略)

(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)
令和元年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

多細胞間相互作用による皮膚バリアの適応・修復機序の解明

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

梶島 健治 (京都大学大学院医学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

岡田 峰陽 (理化学研究所生命医科学研究センター チームリーダー)

佐伯 和子 (順天堂大学大学院医学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発において、皮膚を構成する多細胞間相互作用、とりわけ表皮角化細胞と末梢神経との相互作用に注目し、様々な動物モデルを駆使したメカニズム解明により、細胞内カルシウム変動と細胞死、バリア維持に関わるケラトヒアリン顆粒の放出制御を明らかにした。また、TRPV1 陽性神経細胞のバリア修復への寄与、ソマトスタチンによるフィラグリン誘導を見出した。さらに、サルコイドーシス病巣マクロファージにおけるペントースリン酸経路の亢進と同経路阻害薬による肉芽腫形成抑制を明らかにするなど、学術的に新規性の高い、創薬標的提言にも繋がる重要な知見を積み上げたことは高く評価される。

しかしながら、提案時に挙げていた「皮膚バリアの適応・修復機序の解明」という観点からは、十分に進捗しなかった項目もある。表皮ケラチノサイトのカルシウム動態や皮膚感覚神経の詳細な解析、皮膚バリアのリピドーム解析などについては興味深いデータが得られていることから、今後の論文化が望まれる。皮膚バリアの恒常性に関する研究成果の更なる発展と、新しい制御分子の発見・概念の確立、自ら見出した制御分子に関する臨床還元を期待する。

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)
令和元年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術

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

澤本 和延 (名古屋市立大学大学院医学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

野住 素広 (新潟大学大学院医歯学総合研究科 講師)

藤本 仰一 (広島大学大学院統合生命科学研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発において、3次元電子顕微鏡解析、シングルセル空間トランスクリプトーム解析、およびプロテオミクス解析により、移動する新生ニューロンと足場細胞群の相互作用を網羅的に解析することで、脳障害後に起きる新生ニューロンの移動や、成長円錐の形態制御、成熟における新規メカニズムを明らかにした。また、新生ニューロンの移動および脳機能回復を促進するノイラミニダーゼ阻害剤の効果を確かめるとともに、放射状グリアを模倣した新規の人工足場の開発に成功した。いずれの成果も学術的に重要性が高く、高インパクト誌に報告され、新規の創薬戦略および再生医療技術に大きく貢献するものであり高く評価できる。

非常に多くの成果が得られた一方で、やや総花的、散発的で成果間の相互の関連性が見えにくく、課題全体の統合的なストーリーの明確化が望まれる。得られた知見をもとに共同研究をより進展させ、ヒトの脳障害に対する治療応用研究に着実につなげるにより社会実装に進めていくことも期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

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

1. 研究開発課題名：

組織修復型免疫細胞の解明とその制御による疾患治療の開発

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

高柳 広 (東京大学大学院医学系研究科 教授)

研究開発分担者

3. 評価結果

本研究開発において、骨格筋損傷モデルや神経損傷モデルを用いた解析により、損傷応答、修復に関わる特異的な免疫細胞を同定するとともに、慢性関節リウマチにおける線維芽細胞の役割を見出した。また、骨膜細胞が TIMP1 を産生し、コラーゲンからなる防壁を形成することで腫瘍の骨浸潤を防御するメカニズムを明らかにするなど、独創性の高い研究を展開し、多様な組織における免疫細胞と構成細胞の動的相互作用を解明した。得られた成果は、学術的に大きな進歩であるとともに、様々な疾患における創薬標的の提言に繋がるものであり、波及効果も大きく、トップジャーナル誌に多数報告された点からも極めて高く評価できる。

骨・神経・胸腺・腫瘍といった複数の臓器・病態を対象としたことで、研究全体としてのフォーカスがやや分散していることから、研究の方向性が絞られても良かったかもしれない。動物モデルで明らかになったメカニズムをもとに、ヒト疾患の新たな治療法の開発に展開することを期待する。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和元年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

腎臓病において組織障害と修復を制御する微小環境の解明と医学応用

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

柳田 素子 (京都大学大学院医学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

榎本 篤 (名古屋大学大学院医学系研究科 教授)

杉浦 悠毅 (京都大学大学院医学研究科附属がん免疫総合研究センター 特定准教授)

菅波 孝祥 (名古屋大学環境医学研究所 教授)

村川 泰裕 (京都大学高等研究院 教授)

3. 評価結果

本研究開発において、慢性炎症下の組織で形成される異所性のリンパ組織である三次リンパ組織に着目し、シングルセル解析や質量分析イメージング、広域電顕、空間トランスクリプトミクスといった先端技術を駆使した、基礎と臨床を融合させた解析により、三次リンパ組織の形成過程に関わる分子機序を解明した。また、老化関連 T 細胞と老化関連 B 細胞の相互作用が果たす役割から、抗 CD153 抗体の有用性を見出し、新規の慢性腎不全に対する治療薬としての可能性を示した。さらに、ATP イメージングやシングルセル解析技術の開発により、臓器障害や免疫疾患の病態解明に大きく貢献したことは高く評価できる。

腎臓病における三次リンパ組織の病原性や老化関連 T 細胞の病態への関与については未だ不明な点があり、三次リンパ組織内の線維芽細胞におけるエリスロポエチンの発現など、その生物学的意義を明瞭に示すことが出来なかった点については今後も解析を進めることが望まれる。また、臨床応用の具体化を期待する。

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言える。