

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ

「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 事後評価結果

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3年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関）

- ・岩槻 健 （東京農業大学 応用生物科学部）
- ・梅田 達也 （京都大学 大学院医学研究科）
- ・北西 卓磨 （東京大学 大学院総合文化研究科）
- ・久原 篤 （甲南大学 理工学部）
- ・小林 哲郎 （理化学研究所 生命医科学研究センター）
- ・芝田 晋介 （新潟大学 大学院医歯学総合研究科）
- ・榛葉 健太 （東京大学 大学院新領域創成科学研究科）
- ・竹馬 真理子（慶應義塾大学 医学部）
- ・戸田 知得 （熊本大学 大学院生命科学研究部）
- ・藤生 克仁 （東京大学 医学部附属病院）

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

ソロタイプ (PRIME)

画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人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、解剖学の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、生活の質(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。

本研究開発領域では、医学や生物学、工学、物質材料学、情報学など多様な分野の研究者が結集し、かつ有機的に連携することで、マルチセンシングネットワークの包括的理解と革新的医療シーズの創出につながる研究を推進します。また、ヒト疾患の克服に向けて、マルチセンシングシステムの機能低下が生体恒常性に与える影響を解明する研究や、個々の感覚機能が相互に絡む多感覚統合の原理を究明する研究を推進します。さらに、これらの生理機構解明のための解析技術の確立と医療応用を推進するため、異分野連携による感覚器や神経を介した新規治療法の開発、工学技術を駆使した新規デバイスによる生体シグナルの計測・制御・活用に関わる革新的な研究開発を展開します。

本研究開発領域は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）と国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）が、共通の研究開発目標「ヒトの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」のもと、4つのプログラム（AMEDにおけるAMED-CREST、PRIME、JSTにおけるCREST、さきがけ）を同時に立ち上げ、互いに連携しながら研究を進めます。AMEDでは、健康・医療への出口を見据えた基礎研究や革新的医療シーズの創出に資する研究を推進します。一方、JSTでは、基礎原理の解明および社会実装を目指した基盤・応用技術の開発を軸として、センシング機能の拡張や新たな機能の獲得などを目指します。

上記、4つのプログラムの連携としては、随時意見交換の場を設けて共同研究などの有機的連携の機会を探ります。また、4つのプログラム以外との連携としては、研究開発総括のリーダーシップの下、国内外の学会や会議、研究会などに、共同でシンポジウムやワークショップを提案・開催することや、国際学術雑誌などに本領域研究テーマの特集号を提案するなど、日本発の新しい研究領域の普及に務めると共に、海外の研究機関・組織との連携をサポートします。

さらに、ムーンショット型研究開発制度（令和2年度～11年度）目標2「2050年までに超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」、AMED 脳とこころの研究推進プログラム（精神・神経疾患メカニズム解明プロジェクト、領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト、革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト、戦略的国際脳科学研究推進プログラム、脳科学研究戦略推進プログラム）（令和3年度～令和11年度）との連携も視野に入れて活動していきます。

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

岡田 随象 (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

(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3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

ヒト味蕾オルガノイドの作製と味覚センサーの性質決定

2. 研究開発代表者名：

岩槻 健 (東京農業大学 応用生物科学部 教授)

3. 評価結果

本研究開発では、ヒトの味幹細胞を用いた「味蕾オルガノイド培養系」の確立と客観的な味覚評価方法の開発を目的として実施した。ヒト舌上皮試料から味幹細胞が集積する有郭乳頭部位を切り出し、マトリゲル包埋培養系にて味幹細胞を有する味蕾オルガノイドの長期培養系の構築を行った。また、分化誘導を行うことで、味細胞への分化条件を検討した。さらに、トランスクリプトーム解析による網羅的な遺伝子発現解析を実施し、味蕾オルガノイドに消化管Tuft細胞と類似の細胞群を同定した。

ヒト舌有郭乳頭組織から味幹細胞を含むオルガノイド培養条件を検討し、9継代・2ヶ月間以上にわたる長期培養系を世界に先駆けて確立した点は本研究開発における主要な成果である。また、分化誘導培地を用いた培養系にてII型味細胞への分化能が存在することを見出したことは極めて先導的な成果である。

さらに、1細胞トランスクリプトーム解析から、霊長類味蕾内に消化管、気道上皮等に存在するTuft様細胞を見出し、かつ、IL-4をはじめとする2型免疫応答との関連性を見出した。本知見は味覚の役割が単なる栄養摂取の起始点に留まらず、外来異物の感知を介した免疫系賦活化と維持への関与という生理的意義を示唆する成果である。

一方で、味蕾オルガノイドの長期培養法確立が長期間に及んだことから、当初計画の一部である客観的な味覚評価方法の開発は未達の部分があった。今後、味蕾オルガノイドから味細胞の完全な誘導法の確立や呈味物質に対する機能的な応答確認を行い、中枢の味覚野における味覚コーディングなどもふまえて、確立した味蕾オルガノイドが適切な味覚評価に資するか検証する必要がある。また、学術論文等を含む知見や成果の情報発信を行うとともに、再生医療分野や食品・免疫研究への展開などが期待される。

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たと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

脳の情報処理様式に基づく体性感覚 BMI の開発

2. 研究開発代表者名：

梅田 達也 (京都大学 大学院医学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、随意運動中の一次体性感覚野において体性感覚情報と同時に運動制御信号も入力されることに着目し、触覚や固有感覚などの体性感覚情報と運動情報を統合する脳内情報処理様式を解明することを目的に実施した。動きの知覚を定量化するため、三次元的な反力を仮想物体として触覚感知可能な装置を開発した。本装置を用いて、マーモセットが触覚刺激を受ける際の神経活動を解析し、仮想物体のサイズと反応の関係を心理物理曲線として定量解析する手法を確立した。さらに、超高磁場MRIを用いたマーモセット全脳の脳活動計測法を開発し、体性感覚刺激応答時の活動計測を実施した。

マーモセットでの動きの知覚を定量化するため、三次元的な力覚フィードバック装置を開発し、行動実験中の一次運動野の局所電位情報から一次体性感覚野の神経細胞発火パターンを推定することに成功した点は評価される。また、本装置の技術をヒトにも応用し、仮想物体のサイズを知覚する過程で触覚刺激には系列依存性が存在することを見出し、直前の刺激や反応が現在の知覚に与える影響の定量化に成功したことは重要な成果である。

さらに、7テスラMRI装置を用いることで、非侵襲的に指への触覚刺激に対する大脳皮質の層別応答を全脳レベルで記録することが可能となり、霊長類モデルにおいて指の体部位特異的なマッピングを世界に先駆けて実現したことは特筆すべき成果である。

これにより、感覚情報と運動情報の統合処理を脳内で再現する新たなブレイン・マシン・インターフェース (BMI) システムの基盤構築が進み、将来において、感覚障害を有する疾患症例への応用に繋がる可能性を示唆した。

今後、学術論文を含む研究成果のさらなる発信を行うとともに、体性感覚入力の随意調節や形状知覚の機能解明を進めることで、本研究から得られた知見の発展が期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

視覚から海馬空間知覚への変換をになう神経回路機構の解明

2. 研究開発代表者名：

北西 卓磨 (東京大学 大学院総合文化研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、海馬と関連脳領域に多様な空間情報を持つ神経細胞（場所細胞、格子細胞、頭方向細胞等）が存在することに着目し、視覚を起点とした脳領域間の相互作用と空間情報の生成機構の関連解明を目的に実施した。多領域にわたる大規模神経活動計測により空間情報を同時計測した。また、複合現実環境を構築し、マウスにおいて瞬時に視覚情報が変化した後の神経活動を追跡し、空間情報の生成順序を同定した。これにより、空間情報が時間順序を加味して海馬と関連領域において生成される機構の一端を解明した。

海馬と海馬台における空間情報の生成過程において、海馬台の個々の神経細胞による空間表象と細胞集団としての情報表現の関連に迫り、細胞集団の発火活動によって、空間情報が神経多様体と呼ばれる低次元構造に高密度に符号化されることを見出した点は本研究開発における重要な成果である。

また、複合現実環境下で視覚入力を瞬時に変化させる系を構築し、環境探索中のマウス海馬と嗅内野の神経発火活動計測から、視覚環境の変化から数十秒の遅延をもって空間表象が変化することを発見した。本知見は神経回路が内的に有する空間表象と変化後の視覚情報に由来する空間情報が競合する可能性を示唆しており、発展的なダイナミクス解明につながることを期待される。

今後、本研究開発で見出された知見を組み込んだ新たな神経回路モデルの構築が期待される。また、情報の生成機序とその意義についてより発展した知見の創出を期待する。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

マルチサーモセンソリー情報の統合と修飾による個体の温度適応制御

2. 研究開発代表者名：

久原 篤 (甲南大学 理工学部 教授)

3. 評価結果

本研究開発では、体内外の温度を受容するサーモセンシングとそれによる温度感覚情報処理機構に着目し、新型の温度受容体候補分子の探索と機能解明、及び末梢神経系で感知した温度情報の統合・処理による生体温度適応制御メカニズムの解析を目的に実施した。分子遺伝学と神経活動イメージング法を用いて、線虫の低温耐性・温度順化現象と関連する神経系の詳細な解析を実施した。これにより、生体が温度を受容し、環境に適応する機構の一端を解明した。

新型の温度受容体としてGタンパク質共役型受容体SRH-40を同定し、培養細胞発現系において温度応答性を見出したことは重要な成果である。また、温度順化と低温耐性に関与する温度受容ニューロンにおいて、SRH-40と既知の温度受容体であるTRP型チャネルが協調して機能し、単一細胞内において、遺伝学的にSRH-40の下流でTRP型チャネルが発現することを示唆した。

さらに、線虫において、頭部温度受容ニューロンが尾部の介在ニューロンに温度情報を伝達し、頭部の介在ニューロンへ情報をフィードバックすることで神経ペプチドが放出される回路を見出し、腸内の中性脂肪酸代謝を変化させることで個体の温度順化に機能することを発見した点は特筆すべき成果である。これにより、全身を周回する神経回路が脳-腸連関を介して低温耐性に関与することを明らかにし、環境温度感知についての理解を進める重要な観点を示すとともに、温度感受と代謝制御の連関にも迫る新たな神経回路基盤を提示するものである。

今後、本知見のさらなる発展とヒトでの生理的事象や疾患理解、医療応用に向けた基盤情報となることが期待される。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

機械的ストレスに対する皮膚センシングシステム応答機構の解明

2. 研究開発代表者名：

小林 哲郎 (理化学研究所 生命医科学研究センター 副チームリーダー)

3. 評価結果

本研究開発では、皮膚に加わる軽度の機械的刺激が皮膚恒常性を維持する免疫機構の活性化に関与するメカニズムの解明を目的に実施した。マウス皮膚への物理的ストレス付加時における、表皮組織の応答を解析した。すなわち、ライブイメージングを用いて機械的刺激直後の上皮細胞におけるATP放出を可視化し、ATPが関与する分子機構を解析することにより、ATPを介して特定のサイトカイン産生を誘導することを見出し、物理的環境情報を感知する皮膚の免疫センシングシステムを発見した。

マウス皮膚上部の角層への機械的刺激によって、表皮ターンオーバーの加速と角層の脱落誘導を見出し、この応答に皮膚常在型の1型自然リンパ球(ILC1)が関与することを見出した点は重要な成果である。また、機械的刺激時に上皮ケラチノサイトからATPが放出され、ILC1のP2RX1受容体を介して表皮ターンオーバーを促進する分子メカニズムを解明した。これら一連の非炎症性応答は皮膚免疫機構による免疫センシングシステムという新たな概念を提示する成果である。

また、皮膚常在型ILC1はATP感受性にP2RX1の下流でAREGを選択的に発現することを見出し、炎症応答にとどまらない上皮恒常性制御への関与についても示唆した。さらに、AREGが基底層ケラチノサイトの細胞増殖と分化を促進し、同時に特定の分子誘導を介した角層剥離を制御することも見出しており、このターンオーバーによる皮膚バリア恒常性を維持する新たな機能を実証したことは本研究開発における重要な成果である。

今後、本知見に基づいた学術論文等の成果創出や発信とともに、アトピー性皮膚炎や掻破行為に起因する皮膚障害の修復メカニズム解明に発展させ、ヒトにおける新たな治療標的創出につながる基盤情報とな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たと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

ヒト iPS 細胞由来の神経オルガノイドを用いた新しい疼痛評価システムの確立

2. 研究開発代表者名：

芝田 晋介 (新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発では、モデル動物を用いて生体内での「痛み」の発症メカニズムの解明と体外デバイスを用いた痛みの定量的な評価系の新規確立を目的に実施した。痛みを強く感じるモデル動物を作成し、標的分子のスクリーニングを実施した。脳・脊髄・末梢組織等を用いた組織学的な分子局在の評価を行った。また、癌性疼痛の発症メカニズム解明のため、癌性疼痛モデル動物を開発し、末梢神経回路網の変化を含む詳細な解析を実施した。さらに、体外において疼痛を定量評価するため、感覚神経オルガノイドを用いた特殊培養デバイスにてヒト腫瘍細胞との共培養系を構築した。

マウスを用いた動物実験において、痛みを受容し、末梢から脳へ伝達する神経回路の形成に重要な特定の遺伝子群の同定に成功した。当該遺伝子の欠損によって、神経回路に異常が生じていることが見出され、痛みの発生メカニズムの一端解明に寄与した。本知見はヒトの異痛症の原因に迫る可能性も示唆しており、重要な成果である。

さらに、ex vivoで疼痛を定量評価するため、電極付きマイクロ流体デバイスの内部でヒトiPS細胞由来の感覚神経オルガノイドを長期培養し、感覚神経細胞の活動強度や頻度を経時的に取得する系を確立した。この系にてヒト腫瘍細胞を共培養することで、神経細胞から伸長する神経突起に腫瘍細胞が浸潤する際に生じる変化を経時的に観察することが可能となり、動物モデルを用いない、新たな疾患評価モデルの開発に成功した点は高く評価される。

今後、感覚神経オルガノイドで観測された事象とヒト個体での主観的な痛みとの関連を結び付ける方法論を確立することで、本研究で得られた知見のさらなる展開と新たな疼痛制御治療薬の開発に向けた基盤情報となることが期待される。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

体性感覚神経系チップの開発と疼痛制御法への応用

2. 研究開発代表者名：

榛葉 健太 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、痛みが生じる場所や伝達、感知のメカニズムに着目し、体性感覚の情報伝達に関連する神経系をin vitroで再構成することで、疼痛感知の定量的解析に資する体性感覚神経系チップ開発を実施した。感覚神経—脊髄—中枢神経の三重共培養チップの構築と外部刺激の影響評価を実施した。細胞集団同士の相互作用について評価することで神経同期活動における個々の細胞とネットワークの相互作用解析、培養系における跳躍伝導などの再構築を行った。

高密度電極アレイチップ上でヒトiPS細胞由来の神経細胞を用いて、感覚神経—脊髄—中枢神経の三重共培養を行うことで、神経活動の同時活動計測に成功した。また、光遺伝学手法を組み合わせることで1細胞に対する光刺激・応答計測法を開発し、培養神経ネットワークにおいて同期活動を発生させるリーダーニューロンを特定したことは本研究開発における主要な成果である。さらに、同期活動に伴い細胞間の信号伝達遅延が変化することを示唆し、ネットワークレベルの神経活動と細胞間相互作用を見出した。

開発した培養系に空間トランスクリプトーム技術であるHybISSを適用することで、個々の細胞活動と遺伝子発現を組み合わせることで解析することが可能となり、共培養チップ上の100以上の神経細胞を同時に評価する手法を構築したことは重要な成果である。

本培養系を用いて、感覚神経細胞におけるシュワン細胞の機能的な髄鞘形成条件を特定し、有髄軸索の跳躍伝導を多点計測で検出する手法を確立したことは優れた成果である。本手法で跳躍伝導の空間パターンが得られたことから、今後、脱髄過程等を高い精度で評価することが可能となり、神経系ネットワークの新たな知見創出につながることを期待される。また、実用化に向けて、長期的な培養条件の最適化と検証を進め、疼痛制御法の確立に向けた神経伝達・医薬候補の評価系等に資する基盤システムへの発展が期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

皮膚の湿度受容体を介した全身の湿度ストレスセンシング制御機構の解明

2. 研究開発代表者名：

竹馬 真理子 (慶應義塾大学 医学部 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、皮膚が低湿度ストレスを感知し、全身の制御に波及するメカニズム解明を目的に実施した。皮膚の表皮細胞において低湿度の感知と応答に関与する遺伝子を同定し、当該分子のノックアウトマウスを作成して低湿度ストレスの感知・応答・伝達の分子機構を解析した。RNAシーケンス解析およびWestern blotting等を用いて、低湿度刺激時の遺伝子群の発現変動と細胞内シグナル等を解析した。

ヒト表皮細胞から構成される三次元皮膚モデルを用いて、低湿度暴露時に変動する因子を探索した結果、Transient Receptor Potential Vanilloid 4 (TRPV4)が低湿度の感知と応答に関連することを見出した。生体での機能を解析するため、表皮細胞特異的なTRPV4欠損マウスを樹立し、低湿度刺激時の遺伝子発現プロファイルの変化を解析した結果、MAPKシグナルが活性化されることを見出した点は本研究の主要な成果である。

また、低湿度環境下での表皮層の水分動態および細胞膜構造の変化に伴い、TRPV4の活性化が誘発されることを示唆し、今後、多角的な検証を行い発展させることで、炎症性皮膚疾患等の乾燥に伴う疾病の新たな治療標的探索の基盤情報となることが期待される。

一方で、本知見を基にして研究を発展させる中で、学術論文等の成果創出と発信が必要である。また、TRPV4が湿度を感知する際、浸透圧や物理センサー以外の機能が存在するか、今後の研究の中でより詳細に解析されることが望まれる。低湿度は様々な皮膚での変化を誘導すると考えられることから、細胞内の特定のシグナル活性化や遺伝子群の発現変動等は多角的な検証が必要である。

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たと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

脳の体内エネルギー恒常性維持機構の破綻メカニズム解明および治療法の開発

2. 研究開発代表者名：

戸田 知得 (熊本大学 大学院生命科学研究部 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、脳における末梢組織からの多様な情報受容・統合において、体内エネルギーの恒常性を維持するメカニズムの解明を目的に実施した。マウスを用いて、食事やストレス負荷刺激時に活性化される特定の神経細胞を標識し、人工的に活性化または抑制した状態での行動を解析した。また、*in vivo* カルシウムイメージングにて神経細胞の活動をリアルタイムに記録した。うつ病モデルマウスを用いて、精神的なストレスや肥満に伴う神経活動変化を解析した。さらにバーチャルリアリティ（VR）を用いることで、ヒトにおける食後血糖変動や糖代謝調節機構の解明に迫る解析を実施した。

肥満に伴う脳のグルコースセンシング神経の機能低下において、特定の分子が関与することを同定した。この分子が視床下部でのWNTシグナルを増幅させ、神経回路に変化を与えることで糖代謝調節に関与することを見出した点は重要な成果である。

また、視床下部背内側核において、食後に活性化する神経細胞の一群を発見し、化学遺伝学的に活性化すると食餌量が低下し、逆に抑制すると食餌量が増加することを見出し、食欲調節における重要な役割を果たす神経集団が存在することを示唆した。この神経細胞の投射先の候補も見出していることから、今後の研究展開における重要な基盤情報となることが期待される。さらに、ヒトにおいてVRを用いた解析から、食物摂取予測が糖代謝に影響を与える際に扁桃体の神経活動が頭相反応に関与することを見出した。

社会的敗北ストレスによるうつ病モデルマウスを用いた解析において、糖代謝が悪化する際に異常な活動を示す脳領域を同定し、2型糖尿病の発症に関与することを明らかにした点は評価される。

今後、これらの成果に基づいたさらなる研究展開とともに、画期的な発見については知財化を進め、将来における新たな医療戦略・治療標的開発の基盤構築に資する発展を期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ (PRIME)
令和3年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

心血管ストレスの新しい感知・統合機構による恒常性維持機構とその破綻機序の解明

2. 研究開発代表者名：

藤生 克仁 (東京大学 医学部附属病院 特任教授)

3. 評価結果

本研究開発では、心不全が再発を繰り返すことに着目し、心不全患者が複数の疾患に罹りやすい状態（多病）を引き起こすメカニズム解明を目的に実施した。マウスを用いて、心不全後の骨髄由来造血幹細胞（HSC）を正常マウスに移植し、心機能を解析した。HSCの分化動態についてRNAシーケンスを用いて詳細に解析することにより、心臓におけるマクロファージの分化誘導変化と骨髄内での特定のシグナル経路の抑制を見出し、心不全に起因する多病のメカニズムの一端を解明した。

心不全によるストレスがHSCで長期的に記憶され、心臓でのマクロファージ分化バランスを崩すことで、心不全再発と多病を引き起こすことを見出した。HSCのクロマチンアクセシビリティが変化し、ストレス記憶がエピゲノムレベルで保持されることで、慢性的な炎症傾向をもつ免疫細胞を各臓器に供給するという新たな病態機構を発見し、心不全を起点とした全身性疾患の理解に大きな進展をもたらしたことは重要な成果である。

また、心不全後のHSCを用いた骨髄移植実験により、心臓のみならず腎臓や骨格筋にも炎症・線維化・再生不全が生じることを実証し、HSCによるマクロファージの分化バイアスが多臓器に波及することで、心不全関連多病の誘導機構と臓器連関の存在を明らかにした点は評価される。

さらに、ATAC-seqとscRNA-seqを統合解析し、HSCのエピゲノム変容を高精度に同定しており、特定のシグナル経路の低下とストレス記憶の関連性を見出した。これにより、心不全による血液細胞の記憶化現象を分子レベルで診断・分類するAIベースのエピゲノム診断につながる応用基盤の構築が成されたことは特筆すべき成果である。

今後、マウスで見出された本知見をさらに発展させ、ヒトでも同様のメカニズムの検証を進めるとともに、個別化医療につながる技術基盤の創出と新たな診断や治療・予防的アプローチの開発に資する成果展開が期待される。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。