

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ

「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 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

### 研究開発代表者名（研究開発機関）

- ・石黒 啓一郎（熊本大学 発生医学研究所）
- ・井上 梓（理化学研究所 生命医科学研究センター）
- ・鎌田 信彦（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター）
- ・木村 元子（千葉大学 大学院医学研究院）
- ・楠山 譲二（東京科学大学 大学院医歯学総合研究科）
- ・久保 亮治（神戸大学 大学院医学研究科）
- ・佐藤 尚子（理化学研究所 生命医科学研究センター）
- ・篠原 亮太（神戸大学 大学院医学研究科）
- ・塚崎 雅之（昭和大学 歯学部）
- ・三原田 賢一（熊本大学 国際先端医学研究機構）

## 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減少、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（QOL）向上に寄与すると考えられます。しかしながら、対象の複雑さ、アプローチの難しさ、研究に一定の時間を要すること等の要因により、早期ライフステージにおける生体応答に関する研究はこれまで十分に行われてきませんでした。

一方、オミクスやイメージング技術の高度化、発生・代謝・免疫・神経等の各研究分野の進展は目覚ましく、また、国内外における各種モデル生物の基盤情報やヒト出生コホート情報・検体が体系的に収集されつつあり、早期ライフステージの生命現象の解明や早期ライフステージから次世代に至るまでの環境要因の影響を一気通貫に研究する基盤が整いつつあります。

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、生物学や医学、農学、理工学、情報学など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、早期ライフステージに関わる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

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	(東京科学大学 総合研究院 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：

疾患モデル動物を用いた生殖可能ライフスパンに関する研究開発

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

石黒 啓一郎 （熊本大学 発生医学研究所 教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、不妊の原因解明と生殖可能ライフスパンの理解を目的に、減数分裂開始を制御するMEIOSIN-STRA8複合体の標的となる未解析遺伝子群を調査し、雌雄で異なる減数分裂制御機構の一端を明らかにした。また、胎児期卵巣における減数分裂開始と卵子休眠との遺伝学的なリンクを発見し、雌に特異的な制御様式が存在を示した。

減数分裂や卵子休眠に関わる新規遺伝子の同定に成功し、特に、精巣で発現するヒートショック転写因子HSF5や卵子に特異的な*Osyp1*遺伝子などが、減数分裂に必須であることを明らかにしたことは評価できる。また、MEIOSIN-STRA8複合体による遺伝子制御や、RBタンパク質との相互作用による細胞周期の調整など、性差に基づく分裂制御機構の理解が進んだ。さらに、エキソーム解析と動物モデルを組み合わせた検証により、診断マーカーや治療標的の開発に資する成果が得られた。国際誌への論文発表、学会発表、報道など研究の発信力も高く評価できる。今後これら成果をもとにした臨床への展開が期待される。

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：

経世代ヒストン修飾を介した疾患素因の形成機構

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

井上 梓                      （理化学研究所 生命医科学研究センター チームリーダー）

3. 評価結果

本研究開発課題は、妊娠前の母性環境が非ゲノム要因により次世代の代謝疾患リスクに与える分子機構を解明するため、卵母細胞に蓄積されるヒストン修飾H3K27me3に着目し、マウスモデルを用いて解析した。母体の栄養状態や卵巣内環境が卵のH3K27me3に与える影響と、胎盤を介した胎児の発育や代謝への関与を検証し、「卵－胎盤－胎児」という新たな遺伝的カスケードの存在を示した。

卵子のヒストン修飾の異常により生じる胚・胎盤形成異常の鍵となる原因刷り込み遺伝子を同定したことは高く評価できる。また、老化卵のH3K27me3異常と転写産物の因果関係を明らかにし、「転写がエピゲノムを制御する」という、既成概念とは逆の発見や、老化による転写不活性化現象の発見も高く評価できる。これらは流産や代謝疾患リスクの予防・治療に直結し、国際誌発表や共同研究も活発であり、学術的・臨床的にも高く評価されており、今後の展開が期待される。さらに、卵のH3K27me3に影響する天然化合物スクリーニングは今後の期待される。

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：

新生児期腸内細菌叢に存在する免疫寛容誘導細菌の同定

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

鎌田 信彦           （大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 特任教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、新生児期に特異的に存在する細菌叢のうち炎症性腸疾患リスクの低減に関わる細菌の同定とリスク低減に関わる免疫細胞などの解明を目的に、IL-10欠損マウスを用いて新生児腸内細菌の炎症抑制効果と免疫寛容誘導を解析した。また、母親の口腔細菌が子の腸炎リスクに及ぼす影響についても解析を行った。

炎症性腸疾患に対する免疫寛容誘導細菌の同定に対して、細菌叢・免疫細胞・母子間細菌移行の三つの視点から多角的にアプローチしたことは評価できる。特に、IgA依存的制御機構や自然免疫細胞誘導の新知見を得たことは注目される。また、母親の口腔細菌の乱れが子の腸内細菌構成や炎症性腸疾患リスクに影響することを明らかにし、母子間の細菌移行の重要性を示した。今後、責任細菌の同定、ヒトでの検証、そして創薬標的の探索を通して、研究のさらなる発展が期待される。

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：

早期ライフステージ特異的に産生される Neonatal T 細胞の胸腺内分化機構の解明とその長期モニタリングによる機能解析

#### 2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

木村 元子 （千葉大学 大学院医学研究院 教授）

#### 3. 評価結果

本研究開発課題は、早期ライフステージに産生される特有の細胞群、Neonatal T細胞の分化と、その一生涯を通じた機能を解析するために、Neonatal T細胞の分化機構と機能の解明と、母体環境がNeonatal T細胞に与える影響の解明を行った。

Fate-mappingマウスを用いてNeonatal T細胞をin vivoで長期的に追跡・解析可能とするラベリングシステムを構築して独自の解析を行っており、特に、肝臓に常在するNeonatal T細胞を同定し、他臓器とは異なる表現型や抗腫瘍性を有することを明らかにしたことは新規性が高い。また、母体の栄養状態などの環境要因がNeonatal T細胞の分化・機能に与える影響を検討し、妊娠期の環境と免疫系発達の関連に切り込んだ点も注目される。さらに、ヒト検体研究への展開や共同研究の開始など、戦略的な研究体制の構築を進めた。本研究課題の成果、構築した研究体制を基に今後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：

次世代への運動情報伝達器官としての胎盤機能の新定義

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

楠山 譲二 （東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 テニユアトラック准教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、妊娠期の母体運動が胎盤を介して子の糖代謝機能を改善するメカニズムの解明を目的に、胎盤を中心とした情報伝達経路を解析した。胎盤から分泌されるSOD3が母体運動の効果を子に伝える因子であることを確認し、胎盤のビタミンD受容体（VDR）が運動応答性の中枢であることを明らかにした。また、母体脂肪組織がSOD3誘導因子の供給源であること、さらに、SOD3は母体下垂体のエピジェネティクスを改変し、母子関係の確立に寄与することを示した。

マウスモデルを用いて、母体脂肪組織由来のTGF $\beta$ 2が胎盤のVDRを介してSOD3分泌を誘導する経路を同定し、胎盤が運動情報を処理・伝達する臓器であることを示したことは高く評価できる。また、SOD3が母親の養育行動、子の抗肥満効果や認知機能に影響すること、乳酸がヒストンラクチル化を介して胎児脳に作用することなど、運動の世代間効果を分子レベルで解明したことも評価できる。著名誌への発表もあり、研究の新規性・独創性が高く評価されていることがわかる。ヒト妊婦コホートとの連携などヒトでの検証がさらに進めば、臨床応用への展望も期待できる。

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：

若年期体細胞モザイクの発生要因・拡大原理の解明とその制御による新規治療基盤の創出

#### 2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

久保 亮治 （神戸大学 大学院医学研究科 教授）

#### 3. 評価結果

本研究開発課題は、若年期の皮膚モザイク疾患を解析モデルとして、体細胞モザイクの発生・拡大メカニズムを解明して疾患の病態理解と治療法開発に貢献することを目的に、母斑と線状汗孔角化症の若年期体細胞モザイク疾患を解析し、汗孔角化症の原因遺伝子の同定、エピゲノム変異モザイクという新たな疾患概念の提示を行なった。さらに、発生期のエピゲノム変異モザイクが成人後の病型となる病態メカニズムを明らかにした。

発生期におけるエピゲノム変異による疾患形成メカニズムの解明は画期的であり、遺伝子*FDFT1*のエピジェネティックサイレンシングがモザイク病変を形成するという疾患概念の新規性は高い。また、抗がん剤によるセカンドヒットが疾患発症に関与することを示し、予防・治療法開発への展望を開いた。さらに、スタチン／コレステロール外用療法の有効性を実証し、臨床応用への可能性も示した。細胞競合やクローン性増殖の解析を通じて、がん研究にも示唆を与える成果となっており、基礎から臨床への橋渡しが期待される。

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：

早期ライフステージにおける胃の細菌叢と誘導される自然リンパ球による疾患制御に関する研究

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

佐藤 尚子           （理化学研究所 生命医科学研究センター 理研 ECL 研究ユニットリーダー）

3. 評価結果

本研究開発課題は、小児期にしか感染しないピロリ菌感染が、小児期にはがん化・炎症などの疾患を引き起こさず、成人後に疾患発症する原因を究明し、小児期のピロリ菌感染と予防に寄与することを目的に、哺乳期、離乳期、成体期の胃の免疫応答の違いと細菌叢変化を解析した。

自然リンパ球（ILC2）が生後早期から存在していること、若齢期と成体期で異なる胃の細菌叢構成が免疫応答に影響することを示し、特にS24-7科菌が若齢期の胃に定着し、ILC2誘導やピロリ菌へのIgA反応に関与することを示したことは高く評価できる。また、胃におけるILC2のサイトカインIL-33応答の生理的意義やメカニズムを解明できたことの意義は大きい。これら成果の着実な論文公表を通して、ILC2を標的とした抗体医薬の開発や、IL-33の制御による治療応用などの臨床への展開が期待される。

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：

ストレスレジリエンスの個体差を生み出す分子・神経回路基盤の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

篠原 亮太           （神戸大学 大学院医学研究科 准教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、心理的ストレスへの耐性（レジリエンス）に関わる神経回路基盤およびレジリエンスの個体差を生み出す分子・神経回路基盤の解明を目的に、ストレスを与えたマウスの行動変容試験、解剖学的解析を行い、さらに神経回路の因果的役割の検証を行った。

慢性社会ストレスが神経回路の構造的再編と持続的な行動変容を引き起こすことを明らかにした点が高く評価される。また、幼少期ストレスモデルを確立し、レジリエンス形成に重要な期間を特定したことは評価できる。さらにリン脂質代謝物がストレスによる炎症や血液脳関門の破綻を抑制して行動変容を予防すること等を明らかにした。今後ヒトでの検証などを通して、精神疾患の新たな治療戦略やバイオマーカー開発への貢献が期待される。

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：

早期ライフステージにおける骨成長の維持及び破綻機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

塚崎 雅之 （昭和大学 歯学部 教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、骨格形成の制御機構の解明を通じて、骨疾患の新規治療戦略の基盤を構築することを目的に、骨膜幹細胞が骨成長因子Ihhを発現して骨成長を制御する役割を明らかにし、腫瘍近接時に骨膜が肥厚して腫瘍浸潤を抑制する新たな抗腫瘍機構「SDAC」を提唱した。さらに、骨細胞による損傷情報の伝達や、骨芽細胞・線維芽細胞におけるサイトカインシグナルの役割を解明した。

骨膜幹細胞による骨成長制御機構の解明を中心に、幹細胞間クロストークや非免疫系による腫瘍抑制機構「SDAC」の提唱など、多様な知見をもたらした点は高く評価できる。特に、骨膜幹細胞が産生するIhhが成長板幹細胞を遠隔制御するという新概念や、プロテアーゼ阻害因子TIMP-1による骨膜肥厚を介した腫瘍進行抑制の発見は骨格系の理解を深化させた。また、マスターサイトカインRANKLの発現制御機構や血管石灰化に関する知見は、臨床応用につながる成果であり、複数の特許出願も行っている。さらに、国際誌への論文発表、招待講演、共同研究の活発さなど、基礎から臨床への展開を行い評価できる。

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：

母体胆汁酸による胎児臓器形成制御機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

三原田 賢一      （熊本大学 国際先端医学研究機構 特別招聘教授）

3. 評価結果

本研究開発課題は、妊娠期に母体から供給される胆汁酸が胎児臓器の発生において担う役割とその分子機序を明らかにすることを目的に、遺伝子 *Cyp27a1* を欠損した母親マウスを用いた解析を行った。

母体での胆汁酸合成異常によって胆汁酸中間代謝物である  $7\alpha$ -HC が蓄積され、胎児の肺胞上皮細胞分化異常を惹起して胎仔死や呼吸窮迫症候群の原因となることを示し、さらに  $7\alpha$ -HC を用いた病態再現や救済実験により分子機構の実証まで行ったことは優れた研究成果である。これら研究成果の着実な論文公表、さらにヒトでの検証を通して、不育症の新たな原因解明に貢献し、母体血中代謝物の測定によるリスク予測や創薬標的の開発など、医療応用への展開が期待される。

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。