

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

ソロタイプ (PRIME) 令和元年度採択課題 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

－ 目 次 －

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
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

- | | | | |
|------|------|--------|----------------|
| (1) | 代表者： | 石田 綾 | (理化学研究所) |
| (2) | 代表者： | 植松 朗 | (東京大学) |
| (3) | 代表者： | 奥村 美紗子 | (広島大学) |
| (4) | 代表者： | 久保 健一郎 | (東京慈恵会医科大学) |
| (5) | 代表者： | 澤 新一郎 | (九州大学) |
| (6) | 代表者： | 鈴木 郁夫 | (東京大学) |
| (7) | 代表者： | 高橋 重成 | (京都大学) |
| (8) | 代表者： | 西山 正章 | (金沢大学) |
| (9) | 代表者： | 森田 純代 | (群馬大学) |
| (10) | 代表者： | 渡部 聡朗 | (国立成育医療研究センター) |

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) 評価の実施時期

研究終了時に実施。

(2) 評価委員一覧

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 細胞制御工学研究センター 教授
須原 哲也	量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 量子生命科学研究所 副所長
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	徳島大学 先端酵素学研究所 教授
吉田 智一	シスメックス株式会社 取締役 常務執行役員 MR事業本部長

(所属、役職は課題評価時、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。

① 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

② 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へ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たか

③ 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)

④ 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

⑤ 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輩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

⑥ 総合評価

- ①～⑤を勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価をする。

II. 課題別評価結果

令和元年度採択研究開発課題

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

早期ライフステージにおける神経回路成熟機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

石田 綾 （理化学研究所 脳神経科学研究センター チームリーダー）

3. 事後評価結果

本研究開発において、マウス脳のマクロイメージングによる前頭前野を中心とした機能的ネットワークの定量法や、組換え狂犬病ウイルスを用い前頭皮質に inputs する神経細胞を全脳マッピングする解析法を開発し、皮質ネットワークの機能的・解剖学的解析系を確立した。また、視床前核に発現する Cbln1 と前頭前野のデルタ型グルタミン酸受容体（GluD1）に着目し、Cbln1-GluD1複合体が前頭前野の視床-皮質間シナプスの成熟と機能維持に必要であることを見出した。

前頭前野ネットワークの可視化法をはじめとする解析系を着実に構築したことは高く評価される。これらの解析系を用いた発達障害モデルマウスの研究では興味深い知見が得られており、今後の展開が期待される。また、前頭前野ネットワークの成熟を担う新規分子機構として Cbln1-GluD1複合体を同定し、マウスの行動への影響を明らかにしたことは、回路と分子と行動をつなぐ重要な成果である。さらに、独自に開発した全自動オペラント行動解析装置は、モデルの行動解析において安定したデータの取得を可能とし、医薬品開発への応用が見込まれる。今後は、独自性をもってそれぞれの研究を掘り下げ、論文発表につなげることが望まれる。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

幼若期ストレス経験による消去神経ネットワーク異常に対する治療法開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

植松 朗 （東京大学 国際高等研究所ニューロインテリジェンス国際研究機構 特任講師）

3. 事後評価結果

本研究開発において、幼若期ストレスを与えたマウスが成熟後に恐怖消去不全になるモデルを構築し、幼若期ストレスが脳の神経回路に与える影響の分子神経基盤を明らかにした。また、光遺伝学の手法で前頭前野の特定回路を操作することで、記憶の消去を制御することに成功した。さらに、幼若期ストレスによる恐怖消去には雌雄差があり、雌マウスでのみ消去不全が生じることを見出した。

光遺伝学、神経活動イメージング等の複数の高度な実験・解析技術を用いて、幼若期ストレスの消去に関する前頭前野の役割とその分子機構を明らかにした意義は大きく、PTSD の機序の解明に貢献するものである。また、PTSD の実験モデルを独自に開発し、神経回路への介入により恐怖消去に成功したことは高く評価される。さらに、恐怖体験の消去に雌雄差があるとの想定以上の知見が得られたことは重要で、恐怖消去における性差の分子機構の解明等への展開が期待される。今後は、最新技術を駆使して取得した多岐にわたる解析結果を統合的に解釈し、論文発表につなげることが望まれる。マウスで得られた知見がヒトの PTSD の臨床に資する知見に結びつくかは今後の検討課題であり、臨床研究者等との議論が必要である。

以上により、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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

光環境に応答する表現型多型の分子・神経制御機構

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

奥村 美紗子 （広島大学 大学院統合生命科学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、光環境に応答して口腔形態に表現型多型を示す線虫 *Pristionchus pacificus* をモデルとして順遺伝学スクリーニングを行い、グアニル酸シクラーゼやcGMP依存性陽イオンチャネル、GPCRキナーゼが光忌避行動に必須であることを明らかにし、cGMP経路が口腔形態決定に関与する可能性を示した。また、*Pristionchus pacificus* の遺伝子変異体の作製において、CRISPR/Cas9ゲノム編集にインジェクションマーカを導入する新規技術を開発し、変異体作製効率を飛躍的に向上させた。

光忌避行動に関与する遺伝子を見出し、機能解析を進めたことは、動物の光応答による形態・行動変化の分子機構の解明に道を拓くもので、優れた基礎研究の成果である。加えて、モデル生物においてゲノム編集技術を確立したことは大きな進歩であり、波及効果と研究の展開が期待できる。また、積極的にアウトリーチ活動を行っている点や、複数の学生を指導しその成果が受賞につながっている点は好感が持てる。一方、光が及ぼす口腔形態への影響について、いくつかの経路が明らかになったものの、光応答の生物学的意義が現時点では不明で、光に応答する部位や細胞等、光応答の細胞生物学的な検討も行い、全貌の解明につなげて欲しい。大変独自性の高い研究で論文発表等の成果を上げているが、より社会的な展開への考察を深め、応用研究に発展させることが望まれる。

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言える。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

発生・発達早期の環境要因が障害・疾患発症に結びつくメカニズムに関する研究開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

久保 健一郎 （東京慈恵会医科大学 解剖学講座 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、フラッシュ・タグ法を最適化し、簡便で効率的なマウス脳内の神経細胞ラベル方法を確立した。この方法を用いて、精神疾患との関連で注目される前障の神経細胞が、反転移動と命名した特徴的な移動を示すことを見出し、前障の発生機構を解明した。また、独自に開発した胎児期虚血モデルで妊娠早期に虚血を誘導すると、仔マウスにおいて、大脳皮質表面にくぼみが発生し、自閉スペクトラム症の症状に類似した行動変化の傾向を示すことを発見した。

フラッシュ・タグ法の最適化による解析技術の開発に加え、前障の発生機構を解明する等、基礎生物学の進歩に重要な成果をもたらしたと言える。早期ライフステージにおけるストレスが脳機能障害を引き起こす機序を探るべく、マウス胚における虚血の影響をモデルとして、脳の機能低下や顕著な脳の形態的变化を見出し、今後の研究の手がかりを得たことには大きな価値がある。また、他の研究チームの解析手法を取り入れて成果につなげた点や、着実に成果発表を行った点も高く評価される。一方、前障の構築異常や早期虚血による脳の形態変化と精神疾患の関わりはまだ不明確であり、さらに魅力ある実験手法を導入して分子・細胞レベルの解明を進展させ、波及効果の大きな成果を創出す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ていると言える。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

活性型自然リンパ球による腸管免疫寛容に関する研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

澤 新一郎 （九州大学 生体防御医学研究所 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、腸管制御性T細胞（Treg）の誘導を担う、転写因子ROR γ t陽性のミエロイド系 Lymphoid Tissue inducer（LTi）細胞とその前駆細胞を発見し、細胞分化に必須の受容体分子を同定した。また、ROR γ tをコードする *Rorc* 遺伝子の新規発現制御領域を見出し、それらが3型自然リンパ球(ILC3) 特異的にROR γ tの発現を制御することを明らかにした。

当初構想した小児期の腸管 ILC3 の機能的特徴に着目した個体レベルの研究から、分子・細胞レベルの研究に焦点を絞ったため、新たな展開とまでは言えないものの、遺伝子改変マウスを作製し免疫系への影響を詳細に解析することで、多くの基礎的な発見を成したことは高く評価される。腸管 Treg 誘導に必要なミエロイド系 LTi 細胞の前駆細胞と分化誘導因子の同定や、LTi 細胞/ILC3 のマスター制御因子である ROR γ t の発現制御機構の解明は重要な成果であり、早期の論文発表が望まれる。また、免疫寛容の成立過程に関わる分子機構の知見は、アレルギー疾患の創薬につながると期待される。一方、腸管免疫寛容におけるミエロイド系 LTi 前駆細胞の分化制御の重要性や腸内細菌叢との関係が必ずしも明確ではなく、さらに研究を進展させる必要がある。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

早期ライフステージにおけるヒト固有大脳皮質発生プログラムの解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

鈴木 郁夫 （東京大学 大学院理学系研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、類人猿との比較ゲノム解析を行い、ヒトだけが獲得した固有遺伝子を網羅的に抽出し、ヒト胎児大脳皮質の単一細胞トランスクリプトーム解析やリボソームプロファイリング解析を実施して、転写翻訳活性を持つヒト固有遺伝子を新規に1,000程度同定した。また、ヒト固有遺伝子の機能評価系として、ES/iPS細胞を用いて平面培養で脳発生をモデル化する実験系を確立し、長期間に渡り単一細胞を継続追跡することを可能にした。

従来のゲノムデータベースにはない新たなヒト固有遺伝子を同定したことは大きな進歩で、その機能について今後の解析が待たれる。種特異的な脳発達機構や形態を明らかにする可能性があり、ヒト特有の脳の発達や神経発達障害の分子機構の理解につながると期待される。また、ヒト胎児大脳皮質の神経上皮構造を二次元的な環境で再現できる培養系を構築し、個々の神経幹細胞の分裂・分化動態を長期間観察するシステムを開発しており、遺伝子や薬剤のスクリーニング、脳発達の研究に革新的な成果をもたらす可能性がある。一方、ヒト固有遺伝子の機能や発現の意義を明らかにするには、本研究開発期間内に達成できなかった異種キメラ動物の作製を含めさらなる解析が必要である。平面培養における神経分化系についても、その有効性を何らかの形で示し、論文発表につなげて欲しい。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

分子進化学的研究から迫る母体低酸素化に伴う母子疾病の発症機序解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

高橋 重成 （京都大学大学院工学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、胎生動物が進化の過程で胎盤にて酸素センサーチャネルとして機能するTRPA1を獲得したことを発見し、*Trpa1*欠損マウスの解析から、このセンサーが胎児への血流供給を制御しており、胎盤の*Trpa1*を欠損すると妊娠貧血時に出産できないことを明らかにした。また、低酸素ストレス下、TRPA1がERK1/2-p53経路の活性化を介して栄養膜幹細胞の栄養膜巨細胞への分化を誘導することで、胎盤のらせん動脈の再構築に寄与することを見出した。

酸素センシングの研究から、TRPA1が胎盤内で低酸素センサーとして機能して胎児への血液供給を増強する機序を解明し、周産期における低酸素ストレス応答機構の同定に発展したことは、極めて独創性の高い成果で、胎生動物の進化を考える上で非常に重要な基礎研究であると同時に、周産期学等の医学の進展にも大きく貢献するものである。胎盤の低酸素ストレスを検出する技術として、TRPA1を可視化するPETトレーサーの開発に踏み込んだことは高く評価され、胎盤内低酸素センサーの臨床実装に期待したい。また、領域内外の研究者と有機的なネットワークを形成している点や、アウトリーチ活動等を盛んに行っている点は好感が持てる。一方、マウスTRPA1の機能は明らかとなったが、どのようにヒトに外挿できるのかは今後の検討課題であり、臨床的な検討も望まれる。大きな意義を持つ研究成果であり、効果的に論文発表を行って欲しい。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

クロマチンリモデリングによる神経発生制御と自閉症の発症メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

西山 正章 （金沢大学 医薬保健研究域医学系 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、自閉症の原因タンパク質であるクロマチンリモデリング因子CHD8に着目し、オリゴデンドロサイト特異的*Chd8*欠損マウスは、ミエリン形成異常や神経伝導速度の低下と同時に社会的行動異常と不安様行動の増加を示し、オリゴデンドロサイトの機能異常が自閉症の一因であることを明らかにした。一方、小脳顆粒細胞特異的*Chd8*欠損マウスは、顆粒細胞前駆細胞の増殖や分化に異常をきたしてシナプス伝達機能が低下するため協調運動障害を示すものの、自閉症様行動は認められないことを見出した。

CHD8を切り口として自閉症様行動の原因となる神経細胞種を絞り込む戦略で、細胞特異的なCHD8の低下に依存して異なる表現型のマウスが出現することを示し、オリゴデンドロサイトと小脳顆粒細胞におけるCHD8の意義を明確にした。自閉症発症の分子細胞生物学的基盤の解明に迫る質の高い研究で、自閉症の複雑な病態生理を理解する上で重要な成果である。また、自閉症等の精神神経疾患との関連が注目されているオキシトシンをリアルタイムで計測できるセンサーの開発に成功し、波及効果は極めて大きく、医学応用への展開が期待される。さらに、本研究開発の成果として、複数の優れた論文を発表したことは高く評価される。今後は、CHD8の機能が自閉症における脳の発達とどのように結びつくのか、CHD8の標的遺伝子の作用も含めた解析が待たれる。

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。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

世代を超えてエピゲノムは本当に伝達されているのか？

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

森田 純代 （群馬大学 生体調節研究所 助教）

3. 事後評価結果

本研究開発において、父親の精子を介して子に伝達されるエピゲノムとしてDNAのメチル化に注目し、マウスの精子とその仔で、DNAメチル化の程度に正の相関があり、かつ空腹時血糖値との関連が示唆されるゲノム領域を見出した。この領域をターゲットとして精子のDNAメチル化を操作できるトランスジェニックマウスを作製し、エピゲノムの変化が次世代に受け継がれることを明らかにした。

食習慣やストレス等によるエピゲノム修飾変化が次世代に受け継がれる現象の解明は、研究のみならず社会的な波及効果も大きく、生殖細胞のDNAメチル化が次世代に継承されるかという重要な問題に正面から取り組んだ研究として評価できる。マウス精子で領域特異的にDNA脱メチル化操作を行った場合に、そのDNAメチル化の状態が次世代に伝搬されることを示した意義は大きく、興味深い成果である。親からエピジェネティックな情報を受け継いだ仔マウスが、親の表現型も受け継ぐのかどうか、その結果に期待したい。また、エピゲノム改変動物の知財出願に至った点は適切で、周到に準備して特許化を実現して欲しい。一方、高脂肪食摂取条件以外の環境因子にも着目した別のエピゲノム伝搬モデルの実施や、より分子基盤の解明に絞った解析を行う等、研究戦略の見直しも必要で、他の研究者とも連携し、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妥当な成果が得られていると言える。

(ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

1. 研究開発課題名：

霊長類生殖細胞形成における DNA メチル化の確立に関する研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

渡部 聡朗 （国立成育医療研究センター 研究所再生医療センター 専門職）

3. 事後評価結果

本研究開発において、正常な生殖細胞形成に必要なエピゲノム情報の一つであるDNAメチル化に着目して、マーモセットを中心に霊長類精巢のDNAメチル化解析を実施し、霊長類に特徴的なDNAメチル化の確立時期と確立パターンを解明した。また、マウスにおいてメチル化確立に働くことが知られているPIWIL4のノックアウトマーモセットを作製して、PIWIL4遺伝子は霊長類においても発生期の雄性生殖細胞のメチル化確立を担っており、DNAメチル化確立が破綻したノックアウト個体では精子が産生されず不妊となることを明らかにした。

精巢のDNAメチル化が、胎児期に起こるマウスと異なり、霊長類では生後から性成熟が起こる時期まで長期間に渡って徐々に起こる現象を発見した意義は大きい。また、PIWIL4陽性精子幹細胞が霊長類における新しいタイプの精子幹細胞である可能性を見出した点には独自性が認められる。さらに、PIWIL4ノックアウトマーモセットの不妊霊長類モデルや始原生殖細胞様細胞誘導法の開発等、霊長類の生殖研究において複数の有益な成果が得られたことは高く評価される。今後、詳細な分子機構の解明や霊長類モデルのヒトへの外挿等についてより掘り下げた研究を展開し、論文発表につなげ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ていると言える。