

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「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2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、評価委員については課題評価時、研究開発代表者については研究開発期間終了時

I. 概要

1 本課題の概要

- (1) 革新的先端研究開発支援事業
- (2) 研究開発タイプ
- (3) 研究開発領域

2 評価の概要

- (1) 評価の実施時期
- (2) 課題評価委員一覧
- (3) 評価項目

II. 課題別評価結果

令和2年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

- ・牛島 俊和 （星薬科大学）
- ・酒井 寿郎 （東北大学 大学院医学系研究科）
- ・中島 欽一 （九州大学 大学院医学研究院）
- ・長谷 耕二 （慶應義塾大学 薬学部）

I. 概要

1. 本課題の概要

(1) 革新的先端研究開発支援事業

本事業は、国が定めた研究開発目標の下で大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築し、先端的研究開発を推進するとともに、有望な成果について加速・深化することにより、革新的な医薬品や医療機器、医療技術等に繋がる画期的シーズの創出・育成することを目的とする。

(2) 研究開発タイプ

革新的先端研究開発支援事業は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、ステップタイプ (FORCE)、インキュベートタイプ (LEAP) の4つの研究開発タイプから構成される。ユニットタイプ (AMED-CREST) は、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。

(3) 研究開発領域

「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

研究開発終了後に実施。

(2) 課題評価委員一覧

- ◎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 (医療法人栄寿会 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

(五十音順、敬称略)

(3) 評価項目

(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。
- ・予定していた成果が着実に得られたか。

(イ) 研究開発成果

- ・成果は新技術の創出に資するものであるか。
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか。
- ・成果は社会的ニーズへ対応するものであるか。
- ・必要な知的財産の確保がなされたか。
- ・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。

(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 (AMED-CREST) 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。

(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（AMED-CREST）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並びに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。
- ・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。

(カ) 総合評価

- (ア) から (オ) まで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2年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

エピゲノム不安定性の機構と AYA 癌予防戦略の解明

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

牛島 俊和 (星薬科大学 学長)

(2) 研究開発分担者

本田 浩章 (東京女子医科大学 医学部 教授)

中戸 隆一郎 (東京大学 定量生命科学研究所 准教授)

3. 評価結果

本研究開発課題は、早期ライフステージにおいてエピゲノムが高可塑性であること、また慢性炎症等に曝露した場合に高可塑性が不安定性につながるという仮説に対し、高悪性度の AYA がんについて分子機構の解明と予防戦略の確立を目指している。研究開発代表者らは、幼少マウスの幽門部腺管由来のオルガノイドの解析により、慢性炎症状態において DNA メチル化状態が高いことを明らかにした。また、低コストで突然変異を検出可能な Eco-Seq 法を開発し、AYA がんは突然変異ではなく慢性炎症によるメチル化異常が重要であると示唆した点について、メチル化を制御することによりがん発症への予防に寄与できる可能性があるとして評価された。一方で、高齢者のがんと比較した際に同様のエピゲノム不安定性で説明が可能なのか、検討の余地があると考えられる。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和2年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

生活習慣病予防に働く早期ライフステージの生活環境記憶の解明

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

酒井 寿郎 (東北大学 大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

松村 欣宏 (秋田大学 大学院医学系研究科 准教授)

堤 修一 (東京大学 先端科学技術研究センター 特任准教授)

米代 武司 (東北大学 大学院医学系研究科 准教授)

山中 章弘 (名古屋大学 環境医学研究所 教授)

向井 康敬 (名古屋大学 環境医学研究所 特任助教)

永江 玄太 (東京大学 先端科学技術研究センター 特任准教授)

3. 評価結果

本研究開発課題は、受精前の父性寒冷刺激 (P-CE) に応答する細胞、シグナル、エピゲノム因子を明らかにし、ヒトにおける臨床的意義を検証することにより、この基盤的知見に基づく画期的な生活習慣病予防法と治療法の開発を目指している。研究開発代表者らは P-CE モデルマウスの作製に成功し、P-CE により RNA 転写後修飾 (RNA 安定性・翻訳効率) に関わる複数の遺伝子の発現が上昇していることを見出し、適応型熱産生を担う中枢と脂肪組織における BAT/BeAT の代謝制御がエピジェネティックな変化を介して行われることを初めて証明した。とくに、寒冷刺激の次世代への影響をマウスだけでなくヒト疫学においても追求したことで、成人期における生活習慣病リスクの低減に資することが期待できると評価された。一方で、早期ライフステージにおける多様な環境曝露が成人期の生活習慣病に与える影響について、寒冷刺激以外の要因も含めた今後の研究展開が期待される。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和2年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

環境変化誘発性精神・神経疾患の発症共通原理の解明ならびに完全非侵襲的細胞置換による治療法の創出

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

中島 欽一 (九州大学 大学院医学研究院 教授)

(2) 研究開発分担者

小泉 修一 (山梨大学 大学院総合研究部 教授)

3. 評価結果

本研究開発課題は、精神・神経疾患の発症に共通した発症機序の解明及びその機序を基盤とした治療法開発を目指し、また、異常ミクログリアの置換により疾患病態を改善するという新規治療法の開発を目標とした。研究開発代表者らは、遺伝子変異や早期ライフステージの環境要因変化による精神・神経疾患の発症に対し、ミクログリアが活性化しニューロン機能障害を修復するという仮説を検証した結果、MeCP2KO レット症候群モデルマウスおよびMIA誘導ASDモデルマウスにおいて、遺伝学的阻害、RTi投与、ミクログリア置換という複数の介入が病態改善に有効であることを示した。とくに逆転写酵素阻害剤のドラッグ・リポジショニングを提案し、ブラジルにおいてレット症候群患者を対象とした臨床試験開始へとつなげたことが評価された。一方で、ミクログリアに焦点が絞られすぎており、神経変性疾患を全般的に見た際の関連性について結果が不足していると考えられる。

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ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和2年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

母体腸管由来因子による代謝・免疫系のインプリンティング機構の解明

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

長谷 耕二 (慶應義塾大学 薬学部 教授)

(2) 研究開発分担者

登美 斉俊 (慶應義塾大学 薬学部 教授)

伊東 宏晃 (浜松医科大学 医学部 教授)

3. 評価結果

本研究開発課題は、従来、発生発達期の栄養や環境要因を中心に議論されてきた DOHaD 現象に対して、「腸内細菌を介した母子連関」という新たな概念を提示し、その分子機構を明らかにすることを目標とした。研究開発代表者らは、無菌マウス、抗生物質処理、メタボローム解析、胎盤輸送解析等による解析を組み合わせ、胎児の発達に影響を及ぼす要因として、母体腸内細菌が産生する代謝物、とくにアミノ酸が重要であることを明らかにした。また、ヒト妊婦コホートにおいて、母体血中アミノ酸の低値と、低出生体重または出生時体格が小さいこととの相関を示した。なかでも、母体の腸内細菌叢が胎児の発育や免疫系の構築のみならず、出生後の健康に関与することを明らかにした点で、妊娠期の腸内環境や栄養管理を通じた先制医療・個別化医療の発展に寄与する成果であると評価された。一方で、アミノ酸レベルと胎児発達における代謝、免疫の相関関係について妥当性の評価が不足していること、またヒトで解析するにあたって困難な研究になることが想定される。

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。