

革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)

令和 6 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
ステップタイプ (FORCE)
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 本課題の位置づけ

- (1) 革新的先端研究開発支援事業
- (2) 研究開発タイプ

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6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）

- ・ 有本 博一 （東北大学 大学院生命科学研究科）
- ・ 石井 健 （東京大学 医科学研究所）
- ・ 大谷 直子 （大阪公立大学 大学院医学研究科）
- ・ 中津 史 （新潟大学 医歯学系）

I. 概要

1. 本課題の位置づけ

(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。FORCE は、AMED-CREST や PRIME 等の終了課題のうち、ヒト疾患サンプル等を用いた疾患関連性の検証や、開発した分析法や測定機器の汎用性の検証を行うことを目的として、追加支援により大きな成果展開が期待できる研究を推進する。

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

- 泉 陽子 (東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 副機構長/教授)
- ◎今村 健志 (愛媛大学 大学院医学研究科 教授)
- 岩田 想 (京都大学 大学院医学研究科 教授)
- 小川 公一 (塩野義製薬株式会社 創薬研究本部 主幹研究員)
- 小比賀 聡 (大阪大学 大学院薬学研究科 教授)
- 竹内 理 (京都大学 大学院医学研究科 教授)
- 土肥 多恵子 (慶應義塾大学 薬学部 客員教授)
- 野地 博行 (東京大学 大学院工学系研究科 教授)
- 真鍋 一郎 (千葉大学 大学院医学研究院 教授)
- 山内 敏正 (東京大学 大学院医学系研究科 教授)
- 山梨 裕司 (東京大学 医科学研究所 教授)
- ※◎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。
- ・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。
- ・ 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。
- ・ ヒト疾患との相関性を示す成果が得られたか。
- ・ 医療につながる分析技術の汎用性を示す成果が得られたか。
- ・ 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ステップタイプ (FORCE)
令和6年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

神経変性疾患の新たな選択肢：AUTACs によるオートファジー活性化

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

有本 博一 (東北大学 大学院生命科学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

月田 貴和子 (自治医科大学 医学部 特命助教)

3. 評価結果

本研究開発では、神経変性疾患の新たな創薬シーズの創出を目指し、オートファジー誘導型分解薬 (AUTAC) 技術を活用した標的タンパク質分解剤の開発を行った。その結果、脳内鉄蓄積を伴う神経変性疾患SENDA/BPANにおけるフェリチン分解のため、DNA-Encoded Libraryを用いた数十億化合物のスクリーニングにより、フェリチンに結合する新規バインダーを複数同定した。AUTAC、PROTACの分解タグ、リンカー、バインダーの組み合わせ等を種々検討し、目的とするフェリチン分解を促進する化合物を見出した。また、神経変性疾患に関わるタンパク質凝集体を標的としたAUTACの高活性化合物を取得するため、凝集体をELISAで定量する独自評価系を構築し、90種類以上のAUTACをスクリーニングした結果、高活性を示す化合物を9種類見出した。

AUTAC技術の有効性をフェリチンおよびタンパク質凝集体という2つの重要標的で検証し、高活性化合物や新規バインダーを獲得するなど、新規創薬モダリティとしての有望性を示した。また、ベンチャーキャピタルや創薬専門家との連携、知財戦略や事業化戦略の検討も積極的に進められており、社会実装を強く意識した研究運営は高く評価できる。今後の薬物動態改善と動物モデル等での検証を通じて神経変性疾患治療への展開が期待される。

一方で、フェリチンやタンパク質凝集体を標的としたAUTAC化合物等は取得出来たが、病態モデルマウス等を用いた有効性検証には至らなかった。現時点では主として細胞レベルでの概念実証段階にあり、in vivoモデルでの有効性や開発候補化合物の確立に向けたさらなる検証が今後必要である。企業への直接導出には技術のさらなる裏付けが必要であり、先行する薬剤等に対する優位性を説明するデータの取得を期待する。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られていると言える。

革新的先端研究開発支援事業ステップタイプ (FORCE)
令和6年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

生体ナノ粒子多次元解析による新規診断・治療効果評価法の開発

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

石井 健 (東京大学 医科学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

阪本 考司 (名古屋大学 医学部附属病院 病院講師)

橋本 直純 (藤田医科大学 呼吸器内科学 教授)

近藤 康博 (愛知医科大学 医学部 特命教授)

3. 評価結果

本研究開発では、細胞外微粒子 (EPs) の多次元 1 粒子解析技術を基盤として、肺疾患を中心とした疾患の新規な診断・治療評価法を開発すべく、臨床検体を用いた本解析手法の定量性検証等を行った。その結果、100nm サイズの細胞外微粒子を高感度に検出可能なフローサイトメトリー技術と、多分子種 (核酸・脂質・糖鎖・タンパク質) を同時解析可能なマルチカラー染色法を統合し、EPs の多次元 1 粒子解析基盤を確立した。また、非侵襲的に採取可能な呼気凝縮液中の EPs を対象とした多次元解析により、肺がん患者に特異的に増加する EPs 集団の存在を示唆した。さらに、複数の市販セルソーターを用いた解析系の構築と、血清を含む多様な臨床検体への適用検証により、本技術の汎用性と定量性を示した。

呼気という非侵襲的検体を対象とし、EPs の不均一性を直接捉える新たな解析パラダイムを提示するものであり、シングルセル解析に続く「1 粒子生物学」として国際的にも先導的な意義を有すると考えられる。研究開発計画の主要項目は概ね計画通り実施され、当初設定したマイルストーンも達成されている。特に、多施設からの大規模検体収集と解析基盤の標準化が着実に進展した点は評価できる。また、肺がん患者特異的 EPs 集団の同定など臨床応用への可能性も大きい。研究開発代表者を中心とした研究開発体制が十分に構築され、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。知財確保やベンチャー展開の検討も進められており、社会実装を見据えた研究開発として意義が大きい。

一方、肺がんなどのバイオマーカーとして、既存の方法と比べた本技術の優位性の実証等はこれからの課題であり、さらなる検体数の積み増しが必要と思われる。また、実用的な診断技術として発展させるためには、疾患関連粒子群を規定する分子実体の解明が重要である。同定しているバイオマーカーの生物学的意義や、バイオロジーの理解に関してもより深い検討が望まれる。また、機械学習を活用した診断モデルについては、測定機器や測定条件の違いに対する頑健性の検証が今後の課題である。

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ステップタイプ (FORCE)
令和6年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

腸内細菌叢由来因子による肝がん微小環境の形成メカニズムの解明と予後予測・予防・治療への応用

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

大谷 直子 (大阪公立大学 大学院医学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

河田 則文 (大阪公立大学 大学院医学研究科 特任教授)

福田 真嗣 (慶應義塾大学 先端生命科学研究科 特任教授)

鈴木 健大 (理化学研究所 バイオリソース研究センター 研究員)

3. 評価結果

本研究開発では、肝がん進行に關与する腸内細菌種の同定と予後・転帰予測、腸内細菌関連因子による肝がん微小環境の変容メカニズムの解明とバイオマーカー同定、腸内細菌関連物質の肝移行を促進させる原因となる腸管バリアや肝類洞バリアの傷害を修復・改善するシーズの研究開発を実施した。その結果、肝がん患者の腸内細菌叢データを用いたエネルギーランドスケープ解析により、肝がん患者の腸内に存在し、非ウイルス性肝がんの進行に關係する腸内細菌種を同定した。また、肝がんにおいて、所属リンパ節から疲弊前駆 T 細胞が担がん肝臓組織へ動員され、高度疲弊へ進行する過程の変化を明らかにした。さらに、疲弊前駆 T 細胞で発現する分子 X が T 細胞疲弊と腫瘍形成を促進する因子であることを見出し、脂肪性肝疾患特有の組織環境が早期から T 細胞疲弊を誘導する可能性を示した。さらに、腸管バリアを修復する機能を有するペプチドが、高脂肪食の長期摂取による脂肪性肝炎背景の肝類洞内皮細胞のフェネストラの変化を正常化することを見出した。

FORCE が重視するヒト検体を用いた解析を幅広く実施し、数理モデル応用による予後転帰予測や、ノトバイオームを用いた機能検証、MONSTAR Screen コホートによるバリデーション等の多岐にわたる計画を着実に遂行したことは高く評価できる。肝がん微小環境における T 細胞疲弊のメカニズムの解明や肝類洞バリアの修復に寄与するペプチドの開発と作用機序解明など優れた成果を上げている。いずれの研究項目も医療への貢献を見据えて設定されており、成果は医療分野の進展に資する新知見であり、また研究計画を超えた展開が見られる。研究開発代表者を中心とし、研究開発分担者との十分な連携体制が構築されていたと言える。

一方で、創薬シーズや診断技術の萌芽的成果は得られたものの、知財出願はなく、臨床応用や社会実装に向けた検証は今後の課題として残されている。また、予後予測や免疫チェックポイント阻害剤に関する検体収集に遅れがあり、今後の加速を期待する。

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ステップタイプ (FORCE)
令和6年度採択 研究開発課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

悪性リンパ腫における細胞内脂質輸送制御破綻の検証

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

中津 史 (新潟大学 医歯学系 教授)

(2) 研究開発分担者

棗田 学 (新潟大学 脳研究所 准教授)

岡田 正康 (新潟大学 脳研究所 特任准教授)

立石 健祐 (横浜市立大学 生命医科学研究科 准教授)

3. 評価結果

本研究開発では、細胞内脂質輸送に関与する分子に着目し、その機能異常と中枢神経系原発悪性リンパ腫 (PCNSL) の病態との関連を明らかにすることを目的として、患者検体解析、モデル系解析、分子機能解析等を統合的に進めた。その結果、ヒト検体および培養細胞を用いた解析を中心に、高感度かつ高特異性を有する検出系を活用して当該分子の機能状態を可視化し、また、近接分子の検出や空間的情報取得に関する条件最適化を進め、ヒト検体への応用に向けた解析系を整備した。これらの解析から、PCNSLにおいて従来主に注目されてきたシグナル異常に加え、細胞内脂質輸送制御の破綻という新たな観点が病態に関与する可能性を示した。

細胞内脂質輸送制御分子の機能異常が BCR-NF- κ B 経路活性化に関与する可能性を示し、PCNSL 病態を脂質輸送異常の観点から捉える新たな仮説を提示した点は評価できる。市販の抗体が使えないなどの問題はあったが、当該分子に対する抗体や PDX モデルなど、今後の研究展開に有用な解析基盤を構築した。機能解析については、今後につながる新たな知見を得ることが出来ている。基礎研究者と臨床研究者の協力体制が形成されたことも、今後の成果展開に重要であると考ええる。

一方で、遺伝子変異と患者予後や腫瘍進展との関連は明確でなく、臨床的有用性は現時点では十分示されていない。脂質輸送異常そのものが病態の直接原因であることは未解明であり、創薬標的やバイオマーカーへの展開にはさらなる検証が必要である。また、PDX モデルの樹立や遺伝子発現解析は進捗したが、当該分子を標的とした抗腫瘍効果の検証や新たな治療開発戦略への展開・発展には至らなかった。研究期間内に全ての解析が完了していないものの、データの取得や系の構築は進んでいるため、今後これらの解析が進展しさらなる展開につながることを期待したい。

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。