

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技

術シーズの創出」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

「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」

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）

- ・七田 崇 （東京科学大学 総合研究院難治疾患研究所）
- ・田久保 圭誉 （東北大学 大学院医学系研究科）
- ・武部 貴則 （大阪大学 大学院医学系研究科）
- ・村上 誠 （東京大学 大学院医学系研究科）

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

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の時空間的な理解を深めることにより、健康・医療に資する技術シーズの創出を大きく加速することを目指します。

生体は、様々な組織損傷や過重な臓器ストレスに対して、組織を適応・修復することで、その機能を維持しています。しかしながら、その制御機構が破綻すると、組織は機能不全に陥り、やがて重篤な疾患の発症に至ります。例えば、腎疾患や肝疾患、心疾患等に繋がる組織の線維化は、適応・修復機構によって組織が変性し、機能低下を招くものです。一方、組織変性によって生ずる神経変性疾患や生活習慣病の中には、炎症や他の臓器からの影響を受けて発症・増悪化するものが数多く存在することが明らかになりつつあります。このため、局所の現象に止まらず、臓器間や組織間、細胞間の相互作用も含めた生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムを解明し、その知見に基づく有効な治療法や予防法を確立することが望まれています。

しかしながら現状では、生体内外から受けた損傷に対応し、組織においてどのような細胞群がどのような機構で経時的に作用し合うのか、あるいは臓器間でどのように相互作用し、どのような変化が起こるのか、まだ十分な理解に至っていません。傷害を受けた臓器における組織幹細胞による再生や血管などのリモデリングの制御機構の解明も今後の課題です。このような極めて複雑な生命現象を理解するには、これまで免疫、発生・再生、神経、代謝、内分泌システムなど、生体制御システム分野ごとにおこなわれてきた生体組織の適応・修復機構に関わる研究を融合し、新たな研究分野としてさらに発展させることが重要となります。

本研究開発領域では、生体組織の適応・修復機構の維持・破綻メカニズムの解明に挑みます。また、その時空間的理解を深めるための解析技術の確立と活用展開、さらに本領域で得られた知見をもとにした予防・診断・治療技術シーズの創出に取り組みます。

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

- 石井 優 (大阪大学 医学系研究科 研究科長・教授)
- 今井 由美子 (徳洲会湘南鎌倉総合病院 湘南先端医学研究所 主席研究員)
- 片桐 秀樹 (東北大学 SiRIUS(医学イノベーション研究所) 所長)
- 高倉 伸幸 (大阪大学 微生物病研究所 教授)
- ◎高橋 雅英 (藤田医科大学 研究統括監理部 特命教授／統括学術プログラムディレクター／学園学術アドバイザー／国際再生医療センター名誉センター長)
- 古屋敷 智之 (東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授)
- 南野 徹 (順天堂大学 大学院医学研究科 教授)
- ※◎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。
- ・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：

脳卒中・認知症の完全回復に向けた持続可能な神経回路の再構築を実現する治療開発

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

七田 崇 (東京科学大学 総合研究院難治疾患研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

斉藤 貴志 (名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発において、持続的な脳機能回復を実現する治療法の開発と分子基盤の確立を目的に、脳梗塞モデルマウスの脳内脂質の網羅的スクリーニングをおこない、脳梗塞後の神経修復を開始させる機能的脂質としてジホモγリノレン酸と 15-HETrE を発見した。また、これらの脂質が脳梗塞周囲の神経細胞においてエピジェネティック制御因子 Padi4 の発現を増加させ、神経修復に関連した遺伝子発現を誘導することを明らかにした。さらに、修復性ミクログリアの修復機能を開始させる転写因子として YY-1 を、修復機能を失わせる転写因子として ZFP384 を同定し、ZFP384 を標的としたアンチセンス核酸により、脳損傷後の修復機能が持続的に増強されることを見出した。これらの成果はインパクトの高い国際誌に報告され、極めて高い独創性・学術的インパクト・医療応用の可能性を有することから、高く評価される。

今後は、本研究で見出された多くのメカニズムの連関やバランスがどのように保たれているのか、本メカニズムに基づく治療介入により思わぬ副作用が起こらないのかなどについて解明を進めるとともに、ヒトへの外挿や臨床実装に向けた更なる展開が期待される。

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：

加齢造血変化をもたらす代謝リプログラミングの解明と回復技術開発

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

田久保 圭誉 (東北大学 大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

山本 正道 (国立循環器病研究センター 研究所 特任部長)

吉原 利忠 (群馬大学 大学院理工学府 教授)

3. 評価結果

本研究開発において、加齢造血変化をもたらすメカニズムの解明とその回復技術の開発を目指し、造血幹細胞 (HSC) と骨髄ニッチの加齢変化を HSC 内因性代謝制御と微小環境制御の両面から解析し、造血機能低下の分子基盤を明らかにした。また、HSC のエイジング抑制に関わる FOXO3A の制御機構、加齢 HSC が獲得する代謝レジリエンスにおける SDHAF1 の機能、PIEZO1 の活性化による HSC の生着能の改善、国際特許出願にもつながった新規 HSC 増殖因子を見出すなど、移植医療や HSC 産生技術への応用が期待される学術的・社会的インパクトの高い優れた研究成果を数多く創出した。HSC 代謝と骨髄血流・力学刺激を造血機能の老化に結びつけた点は、新たな概念を与える成果であり、イメージング解析やりん光プローブ開発などをうまく研究に取り込んでいる点も高く評価される。

多くの研究実績が得られたものの、研究全体としてのまとまりが不明瞭であることから、個々の研究の位置づけを一つのグラフィックで表すようなまとめ方があっても良かったかもしれない。医療実装に向けて、骨髄再生医療、移植医療の発展につなげる今後の戦略が期待される。

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：

ヒト肝オルガノイドモデルを用いた内分泌系の破綻と炎症・線維化機構の解明

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

武部 貴則 (大阪大学 大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

新井 史人 (東京大学 大学院工学系研究科 教授)

米田 正人 (横浜市立大学 大学院医学研究科 教授)

長船 健二 (京都大学 iPS 細胞研究所 教授)

3. 評価結果

本研究開発において、代謝機能障害関連脂肪性肝炎 (MASH) の診断・治療標的の創出を目指し、多細胞ヒト肝臓オルガノイドと病態再現系を構築し、ヒト病態に即した解析基盤を確立した。また、集団肝臓オルガノイドパネルにより、遺伝的背景、代謝状態、病態表現型、臨床病態との関係を体系的に解析し、MASH の多様性を捉える方法論を提示した。さらに、疾患マルチオミクス解析、IGFALS 等のバイオマーカー候補の同定、肝線維化再現系を用いた治療標的・候補化合物の探索、zonation 制御型肝臓オルガノイド技術の創出など、多面的で独創性の高い成果が得られており、個別化医療、創薬、再生医療への波及効果が期待される。主要な成果は高インパクト誌に発表され、特許出願や臨床試験を見据えた開発にもつながっていることは高く評価される。

今後は、独自のオルガノイドを活用した肝炎・線維化増悪機構の根本的な分子機構の解明や肝線維化を抑制する化合物の探索を進めるとともに、臨床への応用に向けたさらなる研究の発展が望まれる。

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：

疾患脂質代謝に基づく生体組織の適応・修復機構の新基軸の創成と医療技術シーズの創出

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

村上 誠 (東京大学 大学院医学系研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

山本 圭 (徳島大学 大学院社会産業理工学研究部 (生物資源産業学域) 准教授)

河野 望 (東京大学 大学院薬学系研究科 准教授)

住田 隼一 (東京大学 医学部附属病院 准教授)

3. 評価結果

本研究開発において、脂質を基軸に医療シーズに資する生体組織の新たな適応・修復機構を解明するため、遺伝子改変マウス、ヒト臨床検体の解析、メタボロミクス・リポドミクス解析を統合し、PLA2 ファミリーを中心とする脂質代謝酵素群の生理的・病態生理的役割を体系的に明らかにした。また、表皮バリア異常とアトピー性皮膚炎、魚鱗癬、創傷治癒、乾癬、マスト細胞の成熟とアレルギー応答、Th17 細胞誘導と自己免疫疾患、強皮症、肺線維症、細胞外小胞の脂質修飾など、多様な生命現象・病態を制御する新規 PLA2 脂質経路を見出した。特に sPLA2 による細胞外小胞修飾を複数の生命現象・病態に共通する原理として示した点は、新たな概念を与える成果である。主要な成果は高インパクト誌に発表され、特許出願にもつながっており、免疫・アレルギー、皮膚疾患、線維化、がんへの創薬応用が期待されることから高く評価される。

遺伝子欠損マウスでの成果が中心であることから、今後はその制御や調節機構の解明へと発展することを期待する。創薬を含めた治療法開発にも積極的に取り組み、成果が上がりつつあるが、企業連携など社会実装に向けた一層の努力が望まれる。

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。