

戦略的創造研究推進事業  
—個人型研究(さきがけ)—

研究領域「疾患における代謝産物の解析  
および代謝制御に基づく革新的医療基盤  
技術の創出」

研究領域事後評価用資料

研究総括:小田吉哉

2019年2月



## 目 次

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 1. 研究領域の概要 .....              | 1  |
| (1) 戦略目標 .....                | 1  |
| (2) 研究領域 .....                | 4  |
| (3) 研究総括 .....                | 4  |
| (4) 採択研究課題・研究費.....           | 5  |
| 2. 研究領域および研究総括の設定について.....    | 6  |
| 3. 研究総括のねらい .....             | 8  |
| 4. 研究課題の選考について .....          | 10 |
| 5. 領域アドバイザーについて .....         | 11 |
| 6. 研究領域のマネジメントについて.....       | 14 |
| 7. 研究領域としての戦略目標の達成状況について..... | 21 |
| 8. 総合所見 .....                 | 40 |



## 1. 研究領域の概要

### (1) 戦略目標

「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」

#### ① 達成目標

疾患実態を反映する生体内化合物（二次代謝を含む代謝産物及び微生物由来・食品由来の天然有機化合物の総称）を出発点とする新たな創薬技術を確立するため、ナノテクノロジー、合成化学、工学等の我が国に強みのある分野とライフサイエンスの融合研究により、以下の目標の達成を目指す。

- ナノテクノロジー、合成化学等を活用した生体内化合物の標的分子（タンパク質等）を効率的に同定する技術の創出と高度化
- 疾患実態を反映する生体内化合物を出発点とした、創薬標的となり得る機能作用点の特定及びその制御を可能とする技術の創出
- 臨床現場での感染症、疾病等の診断への応用に向けた、疾患実態を反映する生体内化合物（バイオマーカー）を同定・検出する技術の創出

#### ② 目標設定の背景

疾患に対する従来の研究は、疾患原因をゲノム情報に求め、そのメカニズム解明を中心に進められてきた。そのため DNA の変異による RNA 発現量や配列の変化をターゲットとしたゲノム・トランスクリプトーム解析による疾患メカニズム解明、タンパク質の立体構造情報を基にした創薬開発を中心に進められてきた。

代謝産物はゲノム情報の最終的な表現型であり、疾患実態を反映するものであるが、その標的や機能の解明に向けた技術が確立されていなかったため研究が進んでこなかった。しかしながら、近年、質量分析計や NMR を用いた解析法が開発されるなど研究が可能となりつつあり、ポストゲノム研究として注目されてきている。

我が国では、これまでポストゲノム研究として平成 17 年度の戦略目標「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」等の設定により研究を進めてきた。具体的には、植物やげっ歯類などを研究対象として細胞内のある特定の代謝変化や代謝経路を解析し、代謝産物の機能メカニズムについて、原因遺伝子やシグナル分子等を生物学的に解明することにより、特定の細胞状態における代謝産物のプロファイル情報の取得や既存代謝産物のデータベース構築等を行ってきた。また、疾患コホートや網羅的な有用代謝産物の探索についても、試験的に開始しており、特定の疾患において疾患実態を反映するバイオマーカーとして有用な代謝産物の発現情報が見つかりつつある。このように代謝産物の発現計測によるバイオマーカーといった発現情報やデータベースとしての利用研究は進みつつある。

しかし、代謝産物の具体的な生理活性、病態に関与する場合の機能やその制御因子・機構の解明はまだ進んでいない部分が多く、現状でもアミノ酸，核酸類，糖類，脂質等のヒト代謝産物の約7割の機能が明らかになっていない。また、ヒトの体内には腸内細菌や皮膚常在菌等の微生物由来や食品として摂取された植物由来の天然有機化合物が存在し、生存に欠かせない役割を果たしている。

これらの生体内化合物（代謝産物及び微生物由来・食品由来の天然有機化合物の総称）について、がんや感染症等の疾患時に特異的に生成される生体内化合物は疾患のバイオマーカーとして利用でき、更に生体内で薬のように機能する分子はそのまま創薬につながる可能性を持っている。加えて、疾患等の異常状態や病原菌において必須の機能を担っている場合には、それらの生体内化合物と結合する標的分子（タンパク質等）は創薬ターゲットになり得る。このため、これらの生体内化合物を出発点とし、生体内化合物の創薬やバイオマーカーへの利用、タンパク質等の標的分子の探索・制御機構解明に向けて、これまでの研究基盤を活用して研究を進めていく必要がある。

### ③ 目標設定の社会経済上の要請

第4期科学技術基本計画では「革新的な予防法の開発」として、「臨床データ、メタボローム、ゲノム配列の解析等のコホート研究を推進し、生活習慣病等の発症と進行の仕組みを解明することで、客観的根拠（エビデンス）に基づいた予防法の開発を進める。さらに、疾患の予兆を発見し、先制介入治療（先制医療）による予防法の確立を目指す」こと、「新しい早期診断法の開発」として、「早期診断に資する微量物質の同定技術等の新たな検出法と検出機器の開発、新たなマーカーの探索や同定など、精度の高い早期診断技術の開発を推進する」こと、また「安全で有効性の高い治療の実現」として、「新薬の開発においては、動物疾患モデルやiPS細胞による疾患細胞等を駆使して疾患や治療のメカニズムを解明し、新規創薬ターゲットの探索を行う必要がある、そのために生命科学の基礎的な研究を充実、強化する」ことが重要とされている。

これらの実現には、定量的計測によるがんや感染症等の診断・進行度判定やバイオマーカーとしても使用でき、化合物として創薬シーズにもなる生体内化合物をターゲットとした研究を進めることが効果的であると考えられる。特に、革新的な創薬スクリーニング法を実現するための技術は、国内研究者、製薬企業等において国際競争力を保ち、新しい創薬シーズを生み出し続けるには必須であり、本戦略目標で狙う生体内化合物の標的分子同定技術は、その中核となり得る重要な技術として研究を進めることが必要である。

### ④ 目標設定の科学的な裏付け

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター（JST/CRDS）の報告書<sup>1)</sup>によると、生体内化合物の解析を基盤とするメタボローム研究は欧米を中心に基盤整備が進んでいる。まず、欧州では、2008年にはオランダのライデン大学にメタボロミクスセンター（5年間

で約 50 億円) が整備され、これに続き、2010 年にはドイツ、フランスでもメタボロミクスの国家プロジェクトが相次いで立ち上がっている。北米をみると、2012 年に米国で国立衛生研究所 (NIH) がメタボロームの既存 3 拠点に約 7 億円 を供給、5 年間で約 28 億円を投資する計画を発表している。また、カナダでも 2003 年に約 7.5 億円を投じてアルバータ大学にヒューマンメタボロームプロジェクトが設立されている。この他、2007 年にオーストラリアにおいて「メタボロミクス・オーストラリア」(5 年間で約 80 億円) によって 5 大学が中核拠点として整備されている。このように各国においてメタボローム研究の重要性を認識し、特に近年は、がんなどの疾患との関連に関する研究開発に注力した研究投資を積極的に行っている。

こうした背景のもと、論文の輩出状況を見ると 2012 年に「代謝(metabolo\*)」が含まれる我が国の論文シェアは米国、ドイツに次いで 3 位に位置付けられている<sup>2)</sup>。しかし、JST/CRDS の報告書<sup>1)</sup>では「日本は基礎研究分野では、質量分析等、個々の技術にこそ強みはあるものの、総体としては米国等との大きな差が確認される。この傾向は応用に向かうほどなお強く、今後競争力の低下が危ぶまれている。」とされている。

一方、メタボローム解析に基づく創薬基盤技術に関わる化学生物学(ケミカルバイオロジー)分野においても、JST/CRDS の報告書<sup>1)</sup>によると「日本は欧米の水準からかなりの距離を置かれている」のが現状である。これには幾つかの理由が挙げられるが、「日本においては各学会による縦割りの分野の分断があるため、横断的な研究を推進する地盤が築かれておらず、ケミカルバイオロジー研究を担う人材の育成がこれまで十分になされていなかったことも無視できない。」との指摘もされている。

日本は合成化学の分野において、ノーベル賞受賞等に顕著に表れているような強みを有しており、ここ数年、日本初の標的分子同定技術が大学、研究機関の合成化学の研究者により開発されてきている。このような状況を踏まえ、政策的にこれらの研究者を医学・創薬研究分野へ誘導し、化学・工学と生物学の融合研究を推進することで、我が国の製薬産業等における国際競争力を維持し得る成果を創出するとともに、人材育成を含む地盤を築くことが肝要である。

現状では、新薬の開発能力がある地域は、日米欧の 3 極のみで、アジアでは我が国だけが新薬の開発実績を有する。メタボローム解析を基盤とした研究は、一つの因子の発見によって創薬等のブレイクスルーにつながる可能性を秘めており、本戦略目標への早期の着手により成長の著しい他のアジア諸国に対する優位性をこれまで以上に保つことが期待される。

1) 独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター、『ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2012 版』, 2012

2) トムソン・ロイター「WEB OF KNOWLEDGE」<<http://wokinfo.com/>>

本戦略目標に関するキーワード「代謝(metabolo\*)」を設定し、2012 年の原著論文数を検索した結果に基づく。

## (2) 研究領域

「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」（2013年度発足）

本研究領域は創薬・診断・予防といった医療応用を見据え、生体内化合物の動態解析を出発点とした、疾患を反映する代謝産物等の探索およびその情報に基づく標的分子の分析を加速する技術の創出を目的とする。

具体的には、新規疾患関連因子の発見につながる超高感度検出技術、見出された因子の同定技術・定量計測技術、そしてこれらのスループットを飛躍的に高める技術や多種因子同時分析技術、各種情報技術等を開発する。また、既知の生理活性化合物が作用する代謝産物やタンパク質、代謝経路の特定を通じて、医療応用につなげるための標的分子を解析する一連の技術群の開発・高度化もあわせて行う。これらの成果により技術的アプローチを多様化し、医療応用を目指す上で標的となりうる生体内分子を核としたヒト疾患制御の概念実証に貢献する。

本研究領域ではナノテクノロジー、合成化学、工学等の分野とライフサイエンスの融合研究を積極的に支援し、イノベーションの源泉を涵養する。また、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域（以下「AMED-CREST 疾患代謝」と表記。）とは緊密に連携して運営する。そのため、独立した研究者として各研究課題を担うさきがけ研究者には、AMED-CREST 疾患代謝と有機的なつながりを持ったバーチャル・ネットワーク型研究所の一員としての活躍にも強く期待する。

## (3) 研究総括

小田 吉哉（エーザイ株式会社 筑波研究所 執行役員・シニアディレクター／東京大学大学院医学系研究科 リピドミクス社会連携講座 特任教授）



## (4) 採択課題・研究費

(百万円)

| 採択年度   | 研究者   | 所属・役職                           | 研究課題   | 研究費* |
|--------|-------|---------------------------------|--|------|
|        |       | 上段：研究終了時<br>下段：採択時              |  |      |
| 2013年度 | 井上 飛鳥 | 東北大学 准教授<br>東北大学 助手             | G タンパク質共役型受容体の活性化に影響を及ぼす代謝物の同定                   | 56   |
|        | 小松 徹  | 東京大学 特任助教<br>東京大学 特任助教          | タンパク質の動的機能の理解に基づく新たな疾患バイオマーカー・創薬標的分子探索法の開発       | 42   |
|        | 重永 章  | 徳島大学 講師<br>徳島大学 助教              | 創薬標的の同定・解析を可能とする革新的ツールの創製                        | 44   |
|        | 柴田 貴広 | 名古屋大学 准教授<br>名古屋大学 助教           | タンパク質分子上に形成されるアダクトーム解析法の確立                       | 54   |
|        | 杉浦 悠毅 | 慶應義塾大学 専任講師<br>科学技術振興機構 さきがけ研究者 | 代謝経路フラックスイメージング法による”局所”疾患代謝の解明                   | 55   |
|        | 西田 基宏 | 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授<br>九州大学 准教授 | 硫黄循環・代謝を基軸とした生体レドックス恒常性制御基盤の構築                   | 56   |
|        | 山田 健一 | 九州大学 教授<br>九州大学 准教授             | 脂質ラジカル選択的蛍光・質量分析マルチプローブの開発と疾患モデルへの適用             | 62   |
| 2015年度 | 伊藤 拓水 | 東京医科大学 准教授<br>東京医科大学 講師         | 代謝産物によるユビキチンリガーゼ制御工学の確立                          | 40   |
|        | 魏 范研  | 熊本大学 准教授<br>熊本大学 講師             | RNA モドミクスの確立及び神経・精神疾患への応用                        | 55   |
|        | 押海 裕之 | 熊本大学 教授<br>北海道大学 准教授            | エクソソームRNA解析によるインフルエンザの予防・診断・治療基盤技術の創出            | 50   |
|        | 加藤 洋人 | 東京医科歯科大学 助教<br>東京医科歯科大学 助教      | ヒト shRNA と微生物 cDNA を利用した機能的ゲノミクス・スクリーニングに基づく新しい代 | 43   |

|  |             |                              |                                      |     |
|--|-------------|------------------------------|--------------------------------------|-----|
|  |             |                              | 謝標的がん治療開発技術の創出                       |     |
|  | 北 将樹        | 名古屋大学 教授<br>筑波大学 准教授         | LA-LDI MS を用いた標的タンパク質の結合位置解析法の開発     | 41  |
|  | 林（高木）<br>朗子 | 群馬大学 教授<br>東京大学 特任講師         | ストレス応答代謝産物を基軸としたシナプス病態解析技術の創出        | 40  |
|  | 福田 真嗣       | 慶應義塾大学 特任准教授<br>慶應義塾大学 特任准教授 | 腸内代謝産物を標的とした疾患予防・治療基盤技術の創出           | 40  |
|  | 柚木 克之       | 理化学研究所 上級研究員<br>東京大学 助教      | トランスオミクス解析による多剤併用療法の合理的設計と多因子代謝疾患の制御 | 40  |
|  |             |                              | 総研究費                                 | 718 |

\*各研究課題とも3年間の見込み総額

2016年4月の熊本地震のため、熊本大学の2名の研究者の各研究室の機器類、備品類、消耗品類の一部が使用不能となった。そのため復興支援として、2016年度に研究費をそれぞれ増額した。

## 2. 研究領域および研究総括の設定について（JST 記載）

これまでの疾患研究はその原因の多くをゲノムの機能に求め、疾患を規定する遺伝子同定と制御技術の開発が研究開発の主流であった。一方、近年は表現型を規定する代謝産物が注目され、それらの解析結果から、関連するタンパク質や遺伝子を特定する流れが生まれつつある。特に、臨床材料の充実や質量分析計の高度化が、これらの研究を加速させ、疾患と代謝産物の相関解析による新たな創薬標的や診断技術の確立が多数報告されている。また、未同定の代謝産物も多くこれらの機能や構造解析から新たな医療技術の創出が期待されている。

本戦略目標は、このように国内外で代謝産物に関する科学的知見の蓄積や統合が進みつつあり、また、これらに基づく医療基盤技術の創出に対する社会的要請も高まりを見せている流れを踏まえ、生体内化合物の解析に基づく多様な医療技術基盤の構築を目的とするものである。

AMED-CREST 疾患代謝研究領域では、具体的には、創薬・診断・予防といった医療応用を見据えた生体内化合物の動態解析と疾患を反映する代謝産物等の探索およびその情報に基

づく標的分子の同定を加速する技術の創出を目指すものである。このため、メタボロミクスをはじめとするオミクス解析による疾患関連因子のプロファイリング、代謝産物の分析・同定に資する技術、さらには見出された因子に関係するタンパク質等の創薬標的分子を同定する技術などの革新的な基盤技術の構築や、これらを基盤とした疾患制御の概念実証等を対象としつつ、これに限定することなく、幅広い研究者層からの革新的な研究提案が対象となるよう設定されている。

本研究領域では、上記 CREST 領域が対象とする技術に対応する要素技術として、例えば、新規疾患関連因子の発見につながる超高感度検出技術、見出された因子の同定技術・定量計測技術、そしてこれらのスループットを飛躍的に高める技術や多種因子同時分析技術、各種情報技術等、さらには既知の生理活性化合物が作用する代謝産物やタンパク質と代謝経路の特定を通じて、医療応用につなげるための標的分子を解析する一連の技術群の開発・高度化などを対象とし、これらの技術を先端的な計測技術として昇華させ革新的な医療技術の創出を目指すために、個人のポテンシャルを活かした革新的・独創的なアイデアを広く募ることができるように設定されている。

上記 CREST 領域と本研究領域は、相互に連携し、複数の研究課題を共通の技術目標のもとで推進するなど、技術の構築に向けて一体的な運営を行いながら、相互の技術の向上を図ることで、戦略目標の目指す医療技術基盤構築に関する成果を最大にすることが見込まれる。

以上、上記 CREST 領域において、生物学、医学、合成化学、材料化学、工学などの異分野の研究者がチームを組んで融合的に高いレベルの研究開発を強力に推進し、本研究領域において個人研究者によって生み出される独創的な研究を推進し、さらに、両研究領域の相乗効果によって革新的な基盤技術の創出に向けた研究が飛躍的に進展することが期待できる。以上のことから、上記 CREST 領域と本研究領域は、戦略目標の達成に向けて適切に設定されている。

国際的にもポストゲノムの研究としてメタボロミクスを用いた医療応用を目指す機運が高まっており、ケミカルバイオロジーや代謝物に関する我が国の研究者の幅の広さからも、幅広い分野から優れた研究提案が多数見込まれる。

なお、成果の迅速な臨床応用に向けて、必要に応じて他の創薬関連プログラム等との連携を実施することが求められる。

小田吉哉氏は、HPLC や質量分析を用いた生体内物質の高感度分析、ナノ LC/MS や EDTA 添加法などを用いたプロテオミクスやメタボロミクス分析手法の開発、安定同位体元素標識内部標準法による高精度の定量分析法の開発、種々の質量分析計から得られる生データを自由に取り扱うことを可能にした Mass++ の開発等、細胞内の代謝産物を統合的あるいは網羅的に解析する基盤技術の確立に多大な貢献をするとともに、これらの技術を用いて薬剤のバイオマーカー解析やアルツハイマー病の新たなバイオマーカーの同定を行う等の実用性を示してきた。これらの業績に対して各種の賞を受賞しており、特に、ライフサイエンスおよび創薬に関連した独創的で実用化可能な技術を対象に贈られる Invitrogen-Nature

Award バイオテクノロジー賞の受賞歴は、これらの研究実績がイノベーション創出に資する研究成果であることを示している。また、米国スクリプス研究所およびロックフェラー大学において客員研究員を務めた経歴は、製薬企業執行役員として日米を足場に世界戦略を具現化している事実とともに、産学両面において国際的に活躍してきたことを示す証左である。これらのことから、本研究領域に関する先見性・洞察力を有していると認められる。

また、自身が所属するエーザイ株式会社においては、個別化医療のためのバイオマーカーの貢献を目指している。その手法として、自身が開発した手法も含め、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、イメージングおよび検体バンク等のあらゆるコア技術を駆使した実績を持ち、それらへの理解も非常に深い。加えて、米国および日本の大学、企業、研究所で組織を運営し成果を挙げてきた実績を有しており、代謝産物の動態解析に基づいた機能や機構解明のための医療基盤技術およびその要素技術の構築を目指す本研究領域における効果的・効率的な研究推進に向けて、自身の経験に裏打ちされた適切な研究マネジメントを行う能力を有すると認められる。

さらに、同氏はエーザイ株式会社に本務を置く傍ら、これまで複数の大学において客員教授等を歴任しており、加えて本研究領域において必須となるナノテクノロジー、合成化学、工学等の分野とライフサイエンスの融合研究の観点からも、質量分析総合討論会（日本質量分析学会主催）の実行委員長の任にあったなど、関連分野の産学双方の幅広い研究者から信頼されており、公平な評価を行いうると認められる。

以上より、小田氏は、本研究領域の研究総括として適任であると判断される。

### 3. 研究総括のねらい

本研究領域は、創薬や診断の標的分子の分析、およびそれに向けて鍵となる疾患関連因子の検出・同定・定量に関する基盤技術の開発を目的とする。特にここでは、疾患に関連する代謝産物に焦点を当て、それらの分析法の開発や関連因子（タンパク質やマイクロ RNA 等）の解析技術に関する研究開発を実施する。本研究領域は国策研究という性格上、成果の共有や社会還元を強く意識するが、さきがけ研究という特性等から研究開発は独創的である必要がある。つまり、提案のオリジナリティが高く、成果（技術）の社会実装が見込める野心的な課題を広く公募する。なお、本研究領域は同時期に発足する「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」CREST 研究領域（2015 年 4 月 1 日に国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）に移管）との連携領域のため、当該研究領域の技術課題との融合やそれによる疾患制御課題への展開により成果の最大化を目指す。

#### (1) 対象技術課題

本研究領域では疾患実態を反映するオミクス解析の結果に基づいた創薬や診断、予防につながる標的分子の分析に関する技術の開発を目的とする。

オミクス研究は、ゲノミクス、トランスクリプトミクス、プロテオミクスそしてメタボロミクスに代表されるようなオーム研究として定義されるが、近年、ゲノム情報の下流に位置し、表現型により近いメタボロミクスと疾患との相関に関する研究成果が学術誌などで報告され注目されている。特にがん分野では、解糖系などの主要な代謝系の異常が細胞の増殖と関係していることが明らかとなり、創薬や診断の標的と考えられる多数の因子が同定されている。

このような状況を踏まえ、本研究領域では、代謝産物および関連因子(タンパク質やマイクロ RNA 等)の精度の高い定量解析技術と、代謝経路に影響を及ぼす生理活性化合物を活用した医療応用につながる標的分子の同定や高感度検出技術に関する研究開発を広く募集する。提案にあたっては、その成果が社会実装への発展を見込むことを明記してもらう。具体的な展開としては、CREST 対応領域における研究開発推進への貢献のほか、機器・ソフトウェアであれば実用化に向けたプロトタイプ開発等、医療応用につながる基盤技術であればヒト試料を用いたエビデンスの取得等を期待する。

以下、それぞれ技術と提案を期待する課題について説明する。

「(A) 疾患オミクスの新規分析法」については主に、メタボロミクスやプロテオミクス、マイクロ RNA の分析に関する技術開発を行う。具体的には、新規疾患関連因子の発見につながる超高感度検出技術、見出された因子の同定技術・定量計測技術、そしてこれらのスループットを飛躍的に高める技術や多種因子同時分析技術等を対象とする。加えて、疾患関連因子のプロファイリングを加速する各種オミクス統合解析ソフトウェア等、各種情報技術の開発も対象とする。

「(B) 生理活性化合物を活用した標的分子の解析技術」については、生理活性化合物(生体内化合物、天然物、合成化合物、既存薬等)を活用した創薬や疾患関連標的分子の同定に関する技術開発を行う。具体的には、当該化合物を活用した生体内結合因子の特定(アフィニティー精製材料の高度化、解析精度の向上など)、結合因子関連分子の同定(結合因子に関連するタンパク質、遺伝子等の関連オミクスの解析技術)、標的因子の評価およびバリデーション技術、さらには疾患に関連することが見出された生体内化合物を用いて創薬や診断に応用する実用化技術開発などが公募対象となる。

なお 上記(A)、(B)のいずれについても、微量サンプルでの測定可能性、データの再現性、可搬性、汎用性、利便性といった技術の実用性も重視するので、成果の早期の実装を見据えた質の高い提案を期待する。

## (2) 対象とする代謝経路と関連疾患

上記の通り、本研究領域はオミクス解析や標的の同定や診断、予防に関する独創的な技術開発を目的とするが、成果は CREAST 対応領域へ展開し、最終的には実際のヒト疾患制御研究での活用を指向する。このため、当該研究領域が重視する疾患分野を強く意識し、特に創薬や診断、予防に直接応用可能な関連技術については、これらの疾患モデルや臨床材料を活用し

た技術を優先的に採択する。以下参考として、CREST 対応領域が焦点を当てる代謝経路と関連疾患を記す。

具体的な研究開発対象と考えているのは、近年疾患との関連の報告が多くなされているヒトの中心的な代謝経路である。すなわち糖、脂質、アミノ酸-ペプチド、核酸、二次代謝産物等の代謝経路に焦点を当て質量分析装置などを活用して疾患との相関を解析する。従って(1)に示した技術開発についても、これらの代謝産物の分析や解析技術が中心的な課題となる。

また、疾患分野は、がん、糖尿病、免疫・炎症性疾患、感染症、精神・神経疾患などにフォーカスを当てる。これらはいずれも代謝酵素や代謝産物との相関の報告がある。これらのうちがんは、肺がん、膵がん、肝がんなどのアンメットニーズが高いものや大腸がん、胃がんなどの日本人の罹患率が高い疾患に関する課題を対象とする。本研究領域では、独自で新しい診断技術や疾患制御技術の確立を目指す。

また、糖尿病についてはその合併症を中心に据える。糖尿病の合併症は罹患者のQOL(Quality of Life)や生命予後の著しい低下を招くが、根本的な治療法はない。本研究領域では、生体内の関連因子の側面から、合併症の早期診断と制御を実現する技術開発に挑戦する。

免疫・炎症性疾患は、厚生労働省が指定する難病を中心にその制御技術の開発を目指す。免疫疾患は抗体医薬の登場で、治療成績は向上したが、コストや効果の面に課題があり全ての患者さんが必ずしも満足した治療を受けているわけではない。今後も低分子化合物を含めた画期的な新薬の開発が期待されている疾患分野である。感染症に関しても二次代謝物の解析等による早期診断や病態解析を期待する。

精神・神経疾患はわが国が抱える課題の一つである。高齢社会を迎えたわが国では、認知症などの神経疾患患者が増大している。またうつ病などは全年齢層で発症者数も増加している。本研究領域ではこれらに対する早期診断や新たな治療法の開発に向けた基盤技術の構築を目指す。

#### 4. 研究課題の選考について

選考に当たっては、さきがけ共通の選考基準(下記 a~e)の他に、研究領域ごとに独自の選考の観点・方針や運営の方針(下記)や、さらに研究費の「不合理な重複」ないし「過度の集中」にあたるかどうか、選考の要素とした。

さきがけ共通の選考基準:

- a. 戦略目標の達成に貢献するものであること。
- b. 研究領域の趣旨に合致していること。
- c. 独創的・挑戦的かつ国際的に高水準の発展が見込まれる基礎研究であって、科学技

術イノベーションの源泉となる先駆的な成果が期待できること。

- d. 研究提案者は、提案研究の内容、研究姿勢や他の研究者との議論・相互触発の取り組みを通じて、当該さきがけ研究領域全体の発展ならびに関係研究分野の継続的な発展への貢献が期待できる存在であること。
- e. 以下の条件をいずれも満たしていること。
  - ・研究提案の独創性は、研究提案者本人の着想によるものであること。
  - ・研究構想の実現に必要な手掛かりが得られていること。
  - ・個人型研究として適切な実施規模であること。

研究領域ごとに独自の選考の観点・方針や運営の方針：

- ・オリジナリティが高く、成果(技術)の社会実装が見込める野心的な課題であること。
- ・創薬や診断の標的分子の分析、およびそれに向けて鍵となる疾患関連因子の検出・同定・定量に関する基盤技術の開発を目的としたもの。
- ・疾患に関連する代謝産物に焦点を当て、それらの分析法の開発や関連因子(タンパク質やマイクロ RNA 等)の解析技術に関する研究開発を実施するもの。

2015 年度においては、129 件の応募者があり、分析化学、生化学・分子生物学、計算科学、天然物化学、医薬品化学、生理学、神経科学、臨床化学などの広い専門分野の領域アドバイザーに意見を求め、それに基づく書類選考会での検討を経て、特に優れた 20 件につき面接選考を行い、7 件を採択した。2016 年度は募集を行わず、2017 年度においては、173 件の応募者があり、同様に特に優れた 20 件につきの面接選考を行い、8 件を採択した。

2015 年度の採択課題については、疾患関連因子として代謝物、脂質、タンパク質など広範な生体物質を対象としており、また手法としてイメージング、質量分析、ケミカルバイオロジー、ライブラリースクリーニングなどを駆使し、酸化ストレス研究や代謝物の動的解析、疾患や化合物メカニズムの解明など挑戦的な研究提案が選ばれた。

2017 年度の採択課題についても、疾患関連因子として RNA、代謝物、タンパク質、ワクチン、腸内代謝産物、生理活性物質(リガンド)、神経伝達物質など広範な生体物質を対象としており、また手法としてゲノミクス、メタボロミクス、トランスオミクス解析、転写後修飾、薬剤応答、流体デバイス、イメージング、質量分析、ケミカルバイオロジー、ライブラリースクリーニングなどを駆使し、ストレス応答や精神・神経系疾患に関する研究、代謝物の動的解析、疾患や化合物メカニズムの解明、診断マーカーの開発など挑戦的な研究提案が選ばれた。

## 5. 領域アドバイザーについて

領域アドバイザー(AD)については、広い専門分野から国際的にも顕著な研究業績を挙げ

られており、また研究評価や研究マネジメントにもご経験のある方々をアカデミア、産業界から人選した。

飯田 AD は分析化学の専門家で、様々な分析・計測装置や定量メタボロミクス、イメージングメタボロミクスなどについて造詣が深い。

石濱 AD はプロテオーム解析の専門家で、質量分析、微量分離分析、計算科学や細胞生物学等を駆使したプロテオーム解析の方法論開発やそれに基づく細胞機能解析や医薬品開発への応用などに挑戦している。

上杉 AD はケミカルバイオロジーの専門家で、生物やヒト細胞にユニークな効果を及ぼす独自の有機化合物を発見あるいはデザインし、それらを道具として生命現象を探究・操作する研究をおこなっている。

浦野 AD もケミカルバイオロジーの専門家で、新規光機能性プローブの開発とその細胞生命現象解析への応用、微小がんの術中迅速可視化・治療を実現する光機能性プローブの開発と新医療技術創成などの研究をおこなっている。

北野 AD は計算科学の専門家でシステムバイオロジーが関連する広範な分野で研究をおこなっている。

澤田 AD は医薬品化学の専門家で、医薬品開発およびそのマネジメントに造形が深い。

清水 AD は生理学、臨床化学、生化学・分子生物学の専門家で、生理活性脂質、膜リン脂質などのリピドミクス解析、炎症、免疫、癌、糖尿病などの疾患における脂質代謝と脂質メディエーターの研究、様々な疾患の脂質バイオマーカー探索などを行っている。

曾我 AD は分析化学の専門家で、新規代謝経路の探索、代謝調節機構の解明、遺伝子・タンパク質の機能解明などの学術研究から、がんの代謝や疾患の機序の解明、各種のバイオマーカー探索等の応用研究を展開している。

富澤 AD は生化学・分子生物学、生理学の専門家で、tRNA 修飾の生理機能と同修飾異常による疾患発症機構の解明、蛋白質導入法の応用研究（とくに iPS 細胞から膵  $\beta$  細胞分化誘導技術や抗がんペプチド開発への応用）などをおこなっている。

福崎 AD は分析化学の専門家で、メタボロミクスの解析システムの新技术を開発するとともに、新しい運用方法の開発を行っている。加えて、イメージング質量分析を新戦術とした展開を目指している。

眞野 AD は分析化学、臨床化学の専門家で、各種疾患メカニズムや病因を解明し、新たな診断や治療への展開を目指したプロテオミクス・メタボロミクスの基盤研究などをおこなっている。



| 領域アドバイザー名<br>(専門分野)               | 終了時の所属                                  | 役職                      | 任期              |
|-----------------------------------|---|-------------------------|-----------------|
| 飯田 順子<br>(分析化学)                   | 株式会社 島津<br>製作所 分析計<br>測事業部              | シニアマネー<br>ジャー           | 2013年6月～2019年3月 |
| 石濱 泰<br>(プロテオーム解析)                | 京都大学 大学<br>院薬学研究科                       | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 上杉 志成<br>(ケミカルバイオロジー)             | 京都大学 化学<br>研究所/物質-<br>細胞統合システ<br>ム拠点    | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 浦野 泰照<br>(ケミカルバイオロジー)             | 東京大学 大学<br>院薬学系研究科<br>/大学院医学系<br>研究科    | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 北野 宏明<br>(計算科学、システムバ<br>イオロジー)    | システム・バイ<br>オロジー研究機<br>構/沖縄科学技<br>術大学院大学 | 会長/教授                   | 2013年6月～2019年3月 |
| 澤田 拓子<br>(医薬品化学)                  | 塩野義製薬株式<br>会社                           | 取締役 副社長                 | 2013年6月～2019年3月 |
| 清水 孝雄<br>(生理学、臨床化学、生<br>化学・分子生物学) | 国立国際医療研<br>究センター                        | 脂質シグナリ<br>ングプロジェ<br>クト長 | 2015年6月～2019年3月 |
| 曾我 朋義<br>(分析化学、メタボローム<br>解析)      | 慶應義塾大学<br>先端生命科学研<br>究所                 | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 富澤 一仁<br>(生化学・分子生物学、生<br>理学)      | 熊本大学 大学<br>院生命科学研究<br>部                 | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 福崎 英一郎<br>(分析化学、メタボロミ<br>クス解析)    | 大阪大学 大学<br>院工学研究科                       | 教授                      | 2013年6月～2019年3月 |
| 眞野 成康<br>(分析化学、臨床化学)              | 東北大学病院<br>薬剤部                           | 教授/薬剤部<br>長             | 2013年6月～2019年3月 |

## 6. 研究領域のマネジメントについて

(1) 研究課題の進捗状況の把握と評価、それに基づく研究課題の指導(研究の把握と評価、研究課題の指導・助言・支援、研究計画の修正等が必要とされた研究課題への対応等の方針、およびその結果)

研究課題の進捗状況の把握と評価については、各研究者の研究実施場所へのサイトビジット、各課題において毎年度始めに提出される研究計画書、毎年度の上期と下期に提出される研究進捗報告者、外部発表(論文、口頭発表、招待講演、プレスリリース、著作など)の概要、6回おこなった単独領域会議での口頭発表、5回おこなった合同領域会議での口頭およびポスターでの発表、顕彰・受賞などによりおこなった。

研究課題の指導については、各個人研究者から提出された研究計画書について、研究目的、研究項目、研究実施体制、研究費使途等の観点から内容の妥当性をチェックし、一部記載が不十分なものについては修正を指示した。

サイトビジットの際の各研究課題への主な指導や助言の例について以下に簡潔に記載する。サイトビジットにより各研究者のアイデアや進捗状況の的確な把握ができ、それに基づく研究課題の遂行のための指導も円滑に行えた。

井上飛鳥研究者(課題名:Gタンパク質共役型受容体の活性化に影響を及ぼす代謝物の同定)には、リガンド不明のGPCRを集中して研究し、そのリガンドを明らかにすることを重点的に推進するのも重要なアプローチと思われることなどを伝えた。また、AMED-CREST疾患代謝の研究代表者グループ(井上研究者の上司)の研究との切り分けには注意してもらうことも伝えた。

小松徹研究者(課題名:タンパク質の動的機能の理解に基づく新たな疾患バイオマーカー・創薬標的分子探索法の開発)には、①化合物のスクリーニングにおいては、リード化合物は活性が低いので感度の高い検出方法が必要、②様々な細胞から抽出液を調製して活性測定しているが、培養細胞の分類はその由来臓器より、遺伝子発現のパターンによる分類がよいであろう、などを伝えた。

重永章研究者(課題名:創薬標的の同定・解析を可能とする革新的ツールの創製)には、①本試薬の開発では、化合物の細胞内での細胞を観察することも重要、②標的タンパク質のラベル導入部位の決定においては分析方法を工夫する必要がある、③標的タンパク質精製のためには、His(ヒスチジン)タグなども検討する価値はある、④標的モデルタンパク質 human carbonic anhydrase 1 (hCA1)のラベル化効率は約10%とのことだが、MALDI-TOF-MS(Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry)ではなくてESI-TOF MS(Electrospray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry)で分析したほうがよい、⑤モデル系で最適化するのには限界もあるので、培養細胞においてhCA1の選択的ラベル化を最適化したほうがよい、⑥aspergillide Aの標的タンパク質を同

定することを重点化するべきで、モデル系を使つての最適化には切りが無いので、深入りし過ぎないこと、などを伝えた。

柴田貴広研究者（課題名：タンパク質分子上に形成されるアダクトーム解析法の確立）には、①自己免疫疾患モデルマウスの血清のアダクトーム解析では、疾患マウスの抗体価と付加体との関係は興味深い、②ヒト自己免疫疾患のアダクトーム解析でも、抗体価や予後との関連を調べるのは大切、③血管内壁のアダクトーム解析をモデルマウスで出来れば興味深い、④ヒト赤血球におけるアダクトーム解析では炭素鎖の短い付加体に注目する必要がある、などを伝えた。

杉浦悠毅研究者（課題名：代謝経路フラックスイメージング法による“局所”疾患代謝の解明）には、①臓器の代謝異常を調べる際には正常と異常の区別・比較に注意すること、②虚血マーカーの探索では、実験動物用のMRI（Magnetic Resonance Imaging）も検討する価値はある、③薬の作用で動物に心異常を引き起こして陽性対照とする案もある、④AMED-CREST研究者と虚血実験で連携の可能性、などを伝えた。

西田基宏研究者（課題名：硫黄循環・代謝を基軸とした生体レドックス恒常性制御基盤の構築）には、①ニンニク混合餌（ポリ硫黄を含む）をマウスに与えると心不全を抑制する実験では、より効果を判定できるように、対照群として生存率にもっと差が出るような系が必要、②圧負荷モデルマウスの実験は、心毒性のある薬剤を投与して検討する、③ヒト心不全患者の静脈血漿サンプルのグルタチオンペルオキシダーゼ 3 (Gpx3) のチオール基修飾について、患者の年齢が健常者と違うので注意したほうがよい。また心不全患者における血漿 Gpx3 の修飾と心機能の相関については例数を増やす必要がある、などを伝えた。

山田健一研究者（課題名：脂質ラジカル選択的蛍光・質量分析マルチプローブの開発と疾患モデルへの適用）には、①様々なカラムや溶媒条件を大学（院）の実験室で検討するのは限界があるので、光学分割などは専門家に任せたいほうが良い、②蛍光プローブ NBD-Pen (2,2,6-trimethyl-6-pentyl-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-ylamino)piperidine-1-oxyl) の培養細胞に対する細胞毒性の検定法として MTT アッセイ（細胞増殖・生存アッセイ）以外も行ったほうがよい、③肥満症や肝癌モデルマウスの脂質ラジカル検出の実験は興味深い、最終出口・社会実装を検討する必要がある、などを伝えた。

伊藤研究者（課題名：代謝産物によるユビキチンリガーゼ制御工学の確立）によると、セレブロンタンパク質 (CRBN) の C 末端領域にサリドマイドが結合するが、ウリジン類や UDP-Glucose も結合するとのこと。UDP-Glucose 添加に依存して CRBN に結合する因子が検出されたので、これから質量分析による同定を試みるとのこと、興味深い結果が期待されることを伝えた。

魏研究者（課題名：RNA モドミクスの確立及び神経・精神疾患への応用）によると、細胞質 tRNA の塩基のメチルチオ化が欠損すると、II 型糖尿病が発症し、ミトコンドリアでのメチルチオ化の欠損でもミトコンドリア病を発症するとのこと。そこで、ルシフェラーゼタンパクコード領域に人工的に終始コドンである TAA を導入し、これを抑制出来る化合物を約

2,500種類スクリーニングして、複数のヒット化合物を見出し、これらの化合物について、少人数エントリーで治験をおこなっているとのことで、創薬に繋がることを期待すると伝えた。また、RNAが修飾された塩基については、機能が不明の場合が多いため、RNA修飾と神経・精神疾患との関連を調べている。やや課題が盛りだくさんとの印象を受けたが、パワフルに研究をしていることが把握され、顕著な成果につながることを期待すると伝えた。

押海研究者（課題名：エクソソーム RNA 解析によるインフルエンザの予防・診断・治療基盤技術の創出）の季節性インフルエンザに対する全粒子ワクチンの開発については、マウスの系で、インフルエンザ感染後に、炎症を誘導する mi-RNA がエクソソームに含まれていることが明らかとなり、興味深く、今後の展開が期待されることを伝えた。サイトビジット時は異動して約3ヶ月で、研究室の立ち上げ段階であったが、偶然にも、魏研究者と同じビルに研究室を構えたので、将来的には共同研究などお互いの研究に相乗的な効果が生まれることを期待すると伝えた。

加藤研究者（課題名：ヒト shRNA と微生物 cDNA を利用した機能的ゲノミクス・スクリーニングに基づく新しい代謝標的がん治療の開発技術に関する研究）の代謝関連遺伝子特異的 shRNA ライブラリを用いたがん治療標的候補の同定においては、まずヒト代謝関連遺伝子網羅的 shRNA ライブラリ（ノックダウン用）を、レンチウイルスを利用してヒトがん細胞株に感染させる。次にこの細胞株を、がん化の *in vivo* 検定として定石であるヌードマウス（免疫不全マウス）に皮下注射する。本 *in vivo* 検定により、遺伝子ノックダウンで胃がんの増殖が抑制された標的遺伝子候補が複数遺伝子見出された。私から、他のマウスを用いた検定も検討してはどうかとコメントした。また、微生物 cDNA ライブラリを用いた機能ゲノミクス・スクリーニングにおいては、大腸菌 cDNA ライブラリ（約4,000遺伝子）について、ヒト細胞で発現可能なレンチウイルス組換え体を作製したとのことで、精力的に実験していることが把握された。

北研究者（サイトビジット時は筑波大）（課題名：LA-LDI MS を用いた標的タンパク質の結合位置解析法の開発）は質量分析法(MS)で、ケミカルプローブを用いて、生理活性天然物の標的タンパク質同定、結合位置の解析が研究のねらいである。具体的には、LA-LDI MS の検出感度の限界に挑み、既存の MS より 10 倍高感度の 1fmol 量、含有量 0.1%以下でも特異的に MS 検出が出来るようにするとのこと。最近、アミドピレンプローブが有望であることがわかってきたので、このプローブを、従来の方法では応用出来ない標的に使えば好ましいと考えているとのこと。私より、生理活性天然物の標的タンパク質同定と結合位置同定が同時に出来れば素晴らしいが、そのためには MS/MS の鮮明なスペクトルが必要なので、アミドピレンプローブでどの程度可能かの検証は興味深いとコメントした。プローブ設計についても助言した。

林（高木）研究者（サイトビジットは群馬大）（課題名：ストレス応答代謝産物を基軸としたシナプス病態解析技術の創出）によると、神経細胞培養用の既存培地の問題点を指摘する報告があるとのこと。そこで、統合失調症モデル（糖化産物蓄積）の神経細胞の培養条件

を2016年12月頃までに検討して、化合物による蓄積抑制効果をより迅速・簡便・高感度に検出できるようにしたいとのこと。私から、培地の検討は行えばいくらでも行うことがあるが、有効成分を知るために培地についてのメタボローム解析も行ってみたいと伝えた。2光子励起顕微鏡によりシナプスの *in vivo* イメージングを行うという最先端のシステムのセットアップも順調に終わったので、今後の進展が期待出来ることが把握された。

福田研究者（課題名：腸内代謝産物を標的とした疾患予防・治療基盤技術の創出）によると腸内フローラの研究はこの10年はかなり盛んになってきて、様々な疾患と腸内細菌フローラとの関連が指摘されるようになってきているとのこと。成人の腸には10の14乗個（100兆個）の微生物（1～1.2kg）がおり、大腸と小腸の微生物フローラはかなり異なるとのこと。マウスの母親の腸内フローラが異常だと、子マウスが自閉症モデルのような行動異常を示し、臨床的には、昔から、自閉症には抗生物質が効く場合があることが知られていたとのこと。腸内細菌を小さな液滴中に分画して培養する技術開発もおこなっており、また本研究領域の小松研究者らが開発した（酵素活性を蛍光検出するための）プローブを複数種類入手して液滴中の酵素活性測定のための条件検討を共同研究でおこなっている。この系で、動脈硬化の原因となる酵素活性の一つを阻害する化合物などのハイスループットスクリーニングを計画しているとのこと。私から、研究としては興味深い、疾患予防のために何をやるのかという視点を意識することが重要である旨を伝えた。福田研究者はベンチャー企業である株式会社メタジェンの代表取締役も兼務しており、多忙であると思われるが、将来、ベンチャーの経験も活かして成果の社会実装が円滑に進むことが期待出来ることが把握された。

柚木研究者（サイトビジット時は東京大）（課題名：トランスオミクス解析による多剤併用療法の合理的設計と多因子代謝疾患の制御）には、私から、肝細胞と脂肪細胞の相互作用を解析するためのネットワークを構築する場合の方法について質問した。柚木研究者によると、それぞれの細胞における薬剤応答ネットワークを作成する必要があるとのこと。なお、研究を効率的に推進したい場合は、異動先の検討に際して、大学院生などの人材が得やすいことも考慮したほうがよい旨を助言した。

## (2) 個人型のネットワーク型研究所として、研究課題間や他の研究領域、国内外の他の研究機関、異分野との連携・協力の推進

各研究者がネットワーク型研究所の一員として共同研究を積極的に推進した。主な連携・協力について以下に記載する。

井上研究者は本研究領域の小松研究者、国内AMED-CREST研究者、他のさきがけ領域の研究者、さらに米国やカナダの研究者などとの連携・協力を行った。

小松研究者は、本研究領域の柴田研究者、福田研究者、他のさきがけ領域の研究者、AMED-CREST疾患代謝の研究者、国内の製薬企業や試薬会社などとの連携・協力を行った。

重永研究者は本研究領域の柴田研究者、国内研究機関の研究者などと連携・協力を行った。

柴田研究者は本研究領域の西田研究者や山田研究者と連携・協力を行った。

杉浦研究者は本研究領域の西田研究者、他のさきがけ領域の研究者、AMED-CREST 疾患代謝の研究者、国内研究機関の研究者などと連携・協力を行った。

西田研究者は本研究領域の魏研究者、AMED-CREST 疾患代謝の研究者、国内研究機関の研究者などと連携・協力を行った。

山田研究者は国内研究機関の研究者などと連携・協力を行った。

伊藤研究者は本研究領域の北研究者、国内研究機関の研究者、米国製薬企業などと連携・協力を行った。

魏研究者は本領域の押海研究者、国内や米国の研究者などと連携・協力を行った。

押海研究者は国内研究機関の研究者、米国の研究者などと連携・協力を行った。

加藤研究者は本研究領域の魏研究者などと連携・協力を行った。

北研究者は本領域の柴田研究者や杉浦研究者、国内研究機関の研究者などと連携・協力を行った。

林（高木）研究者は本領域の魏研究者、福田研究者、柚木研究者などと連携・協力を行った。

福田研究者は AMED-CREST 疾患代謝の研究者、他の AMED-CREST の研究者、国内研究機関の研究者、国内企業などと連携・協力を行った。

柚木研究者は AMED-CREST 疾患代謝の研究者、国内研究機関の研究者、オーストラリアの研究者、国内企業などと連携・協力を行った。

### (3) 研究費配分上の工夫(拡大、縮小等も含めて、研究領域運営上の立場から)

毎年度に通常 3 回程度、研究者が研究課題の進捗状況等を踏まえ研究費の見直しを行ない、必要があれば予算申請（研究費の追加支援、執行年度の前倒しや後ろ倒し、所属研究機関での年度繰越など）を行ない、審査を経て柔軟な予算変更をおこなった。

研究課題において現時点で目覚ましい成果・当初予期していなかった成果が出ており、今後研究計画を加速または拡大することによって、当初計画を超えた更なる成果が期待できる課題について、研究加速・発展のため追加支援を行った。

また、将来的にさきがけ研究者同士での他ファンドへの提案や、企業との共同研究につながるような課題について、フィージビリティスタディの支援を行った。現在のさきがけ研究に資するものが前提であり、追加配賦の上限は概ね 1 件あたり直接経費 100 万円程度（さきがけ研究者同士の場合は、各人 100 万円程度を上限）とした。

本研究領域内の複数の研究者から研究費増額の申請があった場合は、研究総括の判断により本研究領域内の申請優先順位を決めた。その際には、増額研究費の使途、金額の合理性、研究進捗状況、研究費の過度の集中の回避などの観点から総合的に判断した。また、異動により新たに研究室の立ち上げを行う研究者については、機器類や消耗品類の購入のための

追加支援を考慮した。

なお、2016年4月の熊本地震のため研究室の機器類や消耗品類に被害を受けた熊本大学の研究者2名については、復興支援の希望があったため、審査の結果、通常の増額とは別に、2016年度に研究費の増額を行った。

(4) 研究領域としての人材の輩出・成長の状況について(キャリアアップ、国内外の顕彰・受賞や、国際会議での招待講演の状況等)

#### ① キャリアアップ

2013年8月(採択選考中)に、九州大学大学院薬学研究員准教授から西田研究者が自然科学研究機構生理学研究所統合バイオサイエンスセンター教授に異動した。

2013年12月より、重永研究者(徳島大)が助教から講師に昇格した。

2014年7月より、井上研究者(東北大)が博士号取得にともない助手から助教となった。

2015年2月より、杉浦研究者(JST専任、慶應義塾大学)が特任講師から講師(JST兼任、慶應義塾大学)となった。

2015年9月より、西田研究者が九州大学大学院薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室・教授を兼任することとなった。勤務比率は4(岡崎):1(九州大)とのこと。

2015年11月より、押海研究者が北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター 生物製剤研究開発室 准教授から熊本大学大学院生命科学研究部免疫学分野へ教授として異動した。

2016年1月より、柴田研究者(名古屋大)が助教から准教授に昇格した。

2016年4月より、山田研究者(九州大)が准教授から教授に昇格した。

2016年4月より、伊藤研究者(東京医科大学)が講師から准教授に昇格した。

2016年4月より、林(高木)研究者が東京大学大学院医学系研究科疾患工学センター 構造生理学部門 特任講師から群馬大学生体調節研究所 脳病態制御分野の教授として異動した。

2016年9月より、井上研究者(東北大)が助教から准教授に昇格した。

2017年1月より、柚木研究者が東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻 生物情報科学科 黒田研究室の助教から理化学研究所 統合生命医科学研究センター 疾患遺伝研究チーム 上級研究員に異動した。

2017年3月より、魏研究者(熊本大)が講師から准教授に昇格した。

2017年4月より、北研究者が筑波大学 数理物質系 化学域 生物有機化学研究分野 木越研究室の准教授から名古屋大学 大学院生命農学研究科 応用分子生命科学専攻 天然物ケミカルバイオロジー研究室 教授に異動した。

#### ② 国内外の顕彰・受賞

2017 年度に、小松徹研究者が「酵素の動的機能の理解による疾患関連タンパク質の発見と機能評価」により薬学会奨励賞を受賞した。

2017 年度に、小松徹研究者が、"Development of enzymomics approach to search for disease-related alternation of enzymatic functions"により International Chemical Biology Society Young Chemical Biologist Award 2017 を受賞した。

2018 年度に、小松徹研究者が「酵素の動的機能の理解による疾患関連タンパク質の探索研究」により文部科学省 平成 30 年度 文部科学大臣表彰（若手科学者賞）を受けた。

2017 年度に、重永章研究者が「アミド結合切断反応を基盤とした生命科学指向型ツールの開発」により化学系薬学部会賞（日本薬学会化学系薬学部会）を受賞した。

2014 年度に、柴田研究者が「脂質メディエーターに関する化学生物学的研究」により、日本農芸化学会農芸化学奨励賞を受賞した。

2014 年度に、杉浦研究者が「微量生体分子のイメージング質量分析による可視化」により日本医用マススペクトル学会奨励賞を受賞した。

2014 年度に、杉浦研究者が「質量分析による代謝物イメージングの研究」により日本質量分析学会奨励賞を受賞した。

2014 年度に、西田研究者が「活性硫黄を標的とした心血管病予防治療法の開発」により公益財団法人アステラス病態代謝研究会第 25 回最優秀理事長賞を受賞した。

2018 年度に、西田基宏研究者が日本酸化ストレス学会 2018 年度学術賞受賞を受賞した。

2016 年度に、山田健一研究者が日本酸化ストレス学会学術賞を受賞した。

2015 年度に、伊藤研究者が、「免疫調節薬 (IMiDs) 標的因子セレブロン機能解析」により、第 175 回東京医科大学医学会奨励賞を受賞した。

2016 年度に、伊藤拓水研究者が日本分子生物学会年会ポスター賞を受賞した。

2017 年度に、伊藤拓水研究者が東京医科大学佐々記念賞を受賞した。

2015 年度に、魏范研研究者が「tRNA 修飾異常による X 染色体連鎖性精神遅滞の発症分子メカニズムの解析」により、第 17 回日本生理学会奨励賞を受賞した。

2017 年度に、魏范研研究者が「RNA 修飾の生理学研究」により、熊本医学会奨励賞を受賞した。

2018 年度に、加藤洋人研究者が「Discovery of Novel Tumor Antigens and Therapeutic Antibodies Based on the Genomic Pathology」により、日本病理学会学術奨励賞を受賞した。

2018 年度に、加藤洋人研究者が「がん浸潤 B 細胞の抗原受容体次世代シーケンスに基づく新規治療標的がん抗原の発見と治療抗体の応用開発」により、日本がん分子標的治療学会研究奨励賞を受賞した。

2018 年度に、加藤洋人研究者が「Immunogenetic Profiling for Gastric Cancers Identifies Sulfated Glycosaminoglycans as Major and Functional B Cell Antigens in Human Malignancies」により、東京医科歯科大学難治疾患研究所平成 29 年優秀論文賞を受賞した。



賞した。

2016 年度に、北将樹研究者が「筑波大学 2016 年度ベストファカルティメンバー」に選出された。

2015 年度に、福田研究者が「腸内フローラの機能解明を目指した基礎研究成果から、腸内環境デザインによる健康長寿社会を実現するバイオベンチャー企業の設立」により、文部科学省科学技術・学術政策研究所の「科学技術への顕著な貢献 2015 (ナイスステップな研究者)」に選定された。

2016 年度に、福田研究者が「腸内環境の最先端研究と腸内デザインベンチャーの起業」により、安藤スポーツ・食文化振興財団 第 21 回安藤百福賞発明発見奨励賞を受賞した。

2017 年度に、福田研究者が「腸内細菌叢機能の包括的理解と腸内デザインによる新規ヘルスケア産業の創出」により、バイオインダストリー協会 第 1 回バイオインダストリー奨励賞を受賞した。

### ③ 国際会議での招待講演

井上研究者 (2 件)、小松研究者 (3 件)、重永研究者 (0 件)、柴田研究者 (0 件)、杉浦研究者 (9 件)、西田研究者 (12 件)、山田研究者 (5 件)、伊藤研究者 (0 件)、魏研究者 (4 件)、押海研究者 (0 件)、加藤研究者 (0 件)、北 (4 件)、林(高木)研究者 (3 件)、福田研究者 (12 件)、柚木研究者 (0 件)

### (5) その他マネジメントに関する特記事項

一期生 (2013 年度採択) については、2014 年 5 月から 7 月にかけて全採択課題 7 件のサイトビジットを行い、研究進捗状況や研究実施体制や研究施設・設備などの確認、また当日個人研究者の上長が在室のときには挨拶等を行なった。二期生 (2015 年度採択) については、2016 年の 2 月から 8 月にかけて、二期生の全採択課題 8 件のサイトビジットを同様に行なった。

## 7. 研究領域としての戦略目標の達成状況について

### (1) 研究総括のねらいに対する研究成果の達成状況

本研究領域の成果として、研究総括のねらいに対して十分に達成できたと考えている。事例を交えて次項(2)に記述する。

## (2) 研究領域全体として見た場合の特筆すべき研究成果

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は、ヒトにおいて 800 種類以上も存在し、各々が異なる代謝物を認識して様々な生命現象や疾患に関わることが知られている。オリジナリティが高く、成果 (技術) の社会実装が見込める野心的な課題という観点から、井上研究者の研究課題「Gタンパク質共役型受容体の活性化に影響を及ぼす代謝物の同定」においては、創薬で重要な GPCR についてユニークな活性化検出法を開発して、脂質により活性化される様々な受容体を見出し、TRP チャンネルの活性化検出法も開拓した。また、検出法の改良もおこない、アッセイをハイスループット化し、より迅速・簡便・低コスト化し、アカデミアや産業界にも検出法の普及に努力した。よって、早期の社会実装への可能性が期待される。AMED-PRIME に採択されたので、さらに研究を加速してほしい。

生活習慣に起因する心血管疾患の原因として酸化ストレスが古くから指摘されているが、医療に直結する酸化還元 (レドックス) バランスの制御機構については未だ明らかにされていない。オリジナリティが高く、野心的な課題という観点から、西田研究者の研究課題「硫黄循環・代謝を基軸とした生体恒常性制御基盤の構築」では、Gタンパク質サイクルが活性イオウによっても制御されうるという発見、高血圧治療薬シルニジピン (ジヒドロピリジン系 Ca<sup>2+</sup>拮抗薬) が心筋梗塞後の慢性心不全や、ストレプトゾトシン誘発性の血糖値増加も有意に抑制するという発見がマウスでなされた。今後の臨床研究への展開が期待される。

創薬研究において、生理活性物質が標的とするタンパク質の同定や機能解明は不可欠である。また、標的タンパク質結合能の高い化合物の探索も必須となる。創薬や診断の標的分子の分析、およびそれに向けて鍵となる疾患関連因子の検出・同定・定量に関する基盤技術の開発という観点から、重永研究者の研究課題「創薬標的の同定・解析を可能とする革新的ツールの創製」においては、精製が困難なタンパク質標的の同定にユニークな転移反応を利用するものである。本研究課題でツールとしての基本的性能は達成出来たと思われるので、共同研究により、さらに完成度を向上していくことが期待される。標的が未知の薬剤は多数あることから、今後も難しい標的の同定に挑戦してほしい。

生体内には数千種類を超える酵素が存在し、これらの機能の異常が疾患と関係する例は多く知られているが、疾患との関わりや制御方法が不明の酵素は数多く存在する。小松研究者の研究課題「タンパク質の動的機能の理解に基づく新たな疾患バイオマーカー・創薬標的分子探索法の開発」においては、酵素活性の網羅的解析を実施する「enzym-omics」という概念を提唱し、これに用いる方法論を開発し、様々な疾患マーカー候補を見出した。酵素活性の異常 (亢進や抑制) が疾患の発症や病態と関連する例は今後も多数報告されると思われることから、医療・診断分野の研究者との連携が期待される。

酸化ストレスや炎症条件下において生成される酸化脂肪酸類は、タンパク質と反応し多種多様な付加体を形成する。これらの付加体は、疾患実態を反映するよい指標となるものと考えられる。疾患に関連する代謝産物に焦点を当て、それらの分析法の開発や関連因子 (タ

ンパク質やマイクロ RNA 等) の解析技術に関する研究開発の観点から、柴田研究者の研究課題「タンパク質分子上に形成されるアダクトーム解析法の確立」においては、興味深い様々な修飾付加体の存在が質量分析計により明らかとなり、高脂血症のマーカー候補としての修飾付加体の発見もあった。高脂血症患者の血清アルブミンのホモシステイン化修飾による炎症の誘導はその分子メカニズムが興味深い。

脂質過酸化物の代謝産物が、疾患に密接に関与していることが報告されているが、この代謝の開始点である脂質ラジカルは、反応性が極めて高いなどの理由により従来法では検出が困難であった。山田研究者の研究課題「脂質ラジカル選択的蛍光・質量分析マルチプローブの開発と疾患モデルへの適用」においては、蛍光団とスピン化合物を組合せてプローブを開発し、脂質ラジカルの極めて高感度な検出・同定を可能とした。また、安定スピン化合物により、様々な疾患の治療可能性がモデル動物で示唆された。ラジカル捕捉剤を治療薬に利用するというアイデアは既にあるが、ユニークな化合物に着目することで、治療法の確立されていない様々な疾患のための創薬にもつながることが期待される。

ヒト疾患治療に有用な、創薬のターゲットとなり得る異常代謝“経路”の同定には、(培養細胞ではなく)疾患モデル動物での機序解明が欠かせない。しかし、主に試料調製等の技術的な困難さから、生体臓器中での疾患代謝の実態はこれまで十分には解明されていない。杉浦研究者の研究課題「代謝経路フラックスイメージング法による“局所”疾患代謝の解明」においては、マイクロウェーブを利用した試料調製法、組織切片上における誘導体化法による高質量分解能の質量分析、安定同位体標識の化合物を活用した定量的な質量分析イメージング技術などが開発された。これにより、疾患代謝の視点から細胞レベルで高感度にイメージング出来る本ツールの利用が、広範な疾患モデル動物のより詳細な病態解析へとつながることが期待される。

オリジナリティが高く、成果(技術)の社会実装が見込める野心的な課題という観点から、伊藤研究者の研究課題である「代謝産物によるユビキチンリガーゼ制御工学の確立」においては、化合物が結合したセレブロンが基質をどのように認識するのかについて構造基盤を解明し、タンパク質分解を制御する化合物による創薬という新たな地平を開拓しつつあり、国際的にも極めて高い評価を得ている。本研究課題の成果を含む論文の引用数は、ある調査で2,000を超えるに至っている。本研究領域の評価対象課題のうちで、「代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」という目的に照らして、特に顕著な成果と思われる。

知能低下を伴う神経疾患は難治性疾患であり、適切なマーカーによる診断法の樹立及び効果的な治療薬の開発が期待されている。疾患に関連する代謝産物に焦点を当て、それらの分析法の開発や関連因子(タンパク質、tRNA、マイクロ RNA 等)の解析技術に関する研究開発の観点から、魏研究者の研究課題である「RNA モドミクスの確立及び神経・精神疾患への応用」においては、トリプル四重極質量分析計を導入し、ヒトに存在する50種類以上のRNA修飾を標的に高感度かつ迅速で汎用性の高いRNA修飾解析法を確立した。次に同方法を用いた精神遅滞の発症に関わる Ftsj1、ミトコンドリア脳筋症の発症に関わる Mtu1 や Mto1 な

どの酵素について RNA 修飾の探索を行ない tRNA の修飾様式を明らかにした。開発された技術は他大学病院からの引き合いが多数ある。また、細胞質の障害を克服できる薬剤候補の発見にも成功しており、創薬への展開が期待される。

季節性インフルエンザは、毎年数千人前後の死亡を引き起こす重要な疾患であるが、現在使用されているインフルエンザワクチンは、発熱などの副反応を引き起こさないことに主眼がおかれ、十分な免疫力を誘導できていない。解析技術に関する研究開発の観点から、押海研究者の研究課題である「エクソソーム RNA 解析によるインフルエンザの予防・診断・治療基盤技術の創出」においては、インフルエンザワクチンの副反応に焦点を絞り、副反応が生じるメカニズムを解明することで、副反応リスクを予測する検査方法を開発することを目的として研究を進めた。自然免疫応答に関する Zyxin タンパク質の機能、細胞外小胞や microRNA の機能について新たな発見があり、社会的にも大きな問題となっている「ワクチン接種後の副反応リスク」を予め調べる検査キットの開発につながることを期待される。

がんは代謝異常を包含する疾患であるが、がん細胞の「特定の代謝活性に対する依存性」という特性に着目することで、新しいがん治療法を開発することが可能だと考えられる。新課題への挑戦性の観点から、加藤研究者の研究課題である「ヒト shRNA と微生物 cDNA を利用した機能的ゲノミクス・スクリーニングに基づく新しい代謝標的がん治療開発技術の創出」においては、ヒトがん細胞の代謝ホメオスタシスに揺さ振りを仕掛けて、がん細胞の増殖を抑制するという大胆な発想が基礎段階として成功しつつある。精力的に条件検討し、エレガントな新しい機能的ゲノミクス・スクリーニング法を開発できたことが飛躍につながった。「代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」という本さきがけ領域の目的に照らして、顕著な成果と思われる。

ブレイクスルーを感じさせる研究開発という観点から、北研究者の研究課題である「LA-LDI MS を用いた標的タンパク質の結合位置解析法の開発」においては、新規なピレン誘導体を創成し「マトリックス不要のレーザー脱離イオン化質量分析法(LA-LDI MS)」を用いて、標的タンパク質とリガンドの結合位置を著しく高精細に解析出来るようになった。この手法は、分子メカニズムの基礎研究は勿論のこと、創薬のための有用な情報取得のためにも極めて重要である。また、神経毒リガンドの作用メカニズムの研究もおこなっており、将来的には創薬につながる成果も期待される。

わが国では精神疾患が最も主要な疾患となった。その病態生理として、神経細胞の接合部であるシナプスにおける糖化・酸化・小胞体ストレスがその責任病態として注目されはじめている。そこで、林（高木）研究者の研究課題である「ストレス応答代謝産物を基軸としたシナプス病態解析技術の創出」においては、シナプス変性症という疾患に着目し、世界で初めての優れた併存症マウスモデル（精神疾患と糖尿病）が開発された。また、統合失調症モデルとして確立している *in vitro* 病態モデルにつき、培養条件検討を徹底的に行い、創薬スクリーニングに耐えうる優れた培養系を確立した。このスクリーニング培養系を利用し、既知活性化化合物ライブラリー（1,280 化合物）から 1 次、2 次のスクリーニングにより、シ

ナプス保護効果があり終末糖化産物を軽減する 18 化合物を得た。現在、3 次スクリーニングが進行中である。またスクリーニング系の高効率化のため、細胞全体の表現系を自動定量するための、AI（人工知能）創薬手法の確立も試みている。

福田研究者の研究課題である「腸内代謝産物を標的とした疾患予防・治療基盤技術の創出」においては、腸内細菌叢由来の代謝物質に着目し、腸管内におけるそれらの産生量を自在に制御するための方法論の確立を、マイクロ流体デバイス技術や、メタボロミクス（キャピラリー電気泳動-質量分析計による）とメタゲノミクス（16S rRNA 遺伝子を標的としたアンプリコンシーケンスによる）を組み合わせたメタボロゲノミクスアプローチにより試みた。この成果により、腸内環境を標的とした創薬による疾患治療や、食を介した腸内環境の調節のための革新的な健康基盤技術の創出が可能になると期待される。

薬剤による代謝ネットワークへの影響は殆どわかっていない。柚木研究者の研究課題である「トランスオミクス解析による多剤併用療法の合理的設計と多因子代謝疾患の制御」においては、まず第 1 のステップとして「地図」となる多階層代謝制御ネットワークを再構築し、次いで第 2 のステップとして、得られたネットワーク情報に基づいて多因子標的を同定し、この多因子標的を制御する最適な薬剤組合せを探索するアプローチを目指した。マウス肝臓に 2 型糖尿病薬メトホルミンを投与する系を確立し、多階層代謝制御ネットワーク再構築の準備が整った。また、改良型トランスオミクス解析の手法開発、3 階層（トランスクリプトーム階層リン酸化プロテオーム階層、メタボローム階層）統合ソフトウェアの開発などもおこない、ウェット系とドライ系の両面から創薬基盤技術の確立を目指した。

### (3) 研究成果の科学的・技術的な観点からの貢献

GPCR は疾患関連代謝物の主要な標的群と想定される。井上研究者は、広範囲の GPCR に適用可能で迅速・簡便・高感度な GPCR 活性化評価系である TGF $\alpha$  切断アッセイを開発した。このアッセイ系を利用して、疾患関連代謝産物や生理活性物質の GPCR 標的同定や疾患における GPCR の機能解明を通じて、GPCR 標的代謝物の細胞応答メカニズムも明らかにした。これらの独創的・先駆的な研究成果が認められ、本研究領域内での共同研究や国際的に著名な研究グループとの共同研究にも発展し、本分野の先駆的研究者の一人として注目されるようになった。今後も、TGF $\alpha$  切断アッセイのさらなる改良をコア技術として国際的に高い水準の発展が期待できる。

小松研究者は、酵素活性の網羅的高感度検出を目的として、多種類の高感度蛍光基質を開発し、これを用いて非変性電気泳動法で分離された酵素の活性を網羅的に測定する手法により、疾患バイオマーカー・創薬標的分子探索法の開発を目指した。この挑戦的アプローチにより、薬剤の標的候補分子となりそうな臓器特異的なカルボキシエステラーゼや肺炎マーカー候補、大腸癌マーカー候補などの発見につながった。今後、ヒトでの有用性の検証が期待される先駆的成果である。国際的に高い水準の発展が期待できる。

重永研究者は、比較的低分子の生理活性化合物が結合する標的タンパク質の高効率同定のためのトレーサブルリンカー、および標的タンパク質の機能解明のための細胞内ラベル化試薬の開発をおこなった。トレーサブルリンカーについては細胞ライセート中のアルキニル化標的タンパク質の精製および選択的ラベル化に成功し、混入した非標的タンパク質と標的タンパク質の区別がラベルを指標として可能であることを実証した。他方、細胞内ラベル化試薬については、赤血球細胞中に内在する標的タンパク質の選択的ラベル化を達成した。さらに、本ラベル化試薬によるラベル化がタンパク質のリガンド結合部位近傍で進行することに着目し、D-アミノ酸酸化酵素 (DAO) 阻害剤が結合する DAO 上の新たな結合部位を明らかにした。先駆的成果である。

柴田研究者は、タンパク質修飾付加体の総体について、質量分析計を利用するアダクトーム解析法により、興味深いリジン修飾付加体を見出して構造を決定した。当該付加体は ApoE 欠損マウス血清や、ヒト高脂血症患者血清中において有意に増加していることが判明した。また、高脂血症患者血清タンパク質を解析した結果、血清アルブミンのシステイン化およびホモシステイン化が有意に増加していることが明らかとなった。先駆的成果である。

杉浦研究者は、細胞内酵素の瞬間的な熱失活により代謝物の死後分解を防止することができたことは、今後の試料調製法として広く普及する先駆的成果である。さらに、標的化合物の組織切片上における誘導体化法の開発、安定同位体標識の化合物を活用してモデル疾患動物の臓器の代謝異常を定量的にイメージングする技術の開発など、いずれもが独創的成果であり、国際的に高い水準の発展が見込まれる。

西田研究者は、G タンパク質サイクルが活性イオウによっても制御されるという非常に興味深く、先駆的な成果で、科学的・技術的に大きなインパクトが期待できる。また、Drp1 活性化を阻害する化合物として高血圧治療薬シルニジピンも同定し、臨床研究も開始された。さらに、アンジオテンシン II 誘発性高血圧のメカニズムの研究過程で、P2Y6 受容体がアンジオテンシン type1 受容体と 2 量体を形成し、高血圧リスクを高めることをマウスで見出した。いずれの成果も国際的に高い水準の発展が見込まれる。

山田研究者は、極めて反応性が高く微量な脂質ラジカルを高感度で検出できる蛍光プローブを開発した。本プローブは抽出液試料の脂質ラジカルの分析のみならず、培養細胞やミトコンドリア、疾患モデル動物の組織切片においても、画像解析により脂質ラジカルの高感度検出が可能となった。分子設計のアイデアを様々な基礎・応用分野に求めるという本研究者の柔軟な発想が実を結んだ独創的な成果であり、国際的に高い水準の発展が見込まれる。

伊藤研究者は、セレブロンに結合する天然物・関連化合物リガンドの探索を行い、新たな結合化合物を発見した。また、既知の結合化合物であるグルタルイミドについてフタルイミドやイソインドリノンなどの基質認識モイエティについての分析を行った。さらに、セレブロン結合化合物は接着剤として機能することで、基質とセレブロンの結合を仲介することを明らかにした。セレブロン (Cereblon) と CC-885, GSPT1 との結合の X 線結晶構造解析は特に顕著な成果である。サリドマイドの右手側 (R 体) は左手側 (S 体) の 6-10 分の 1 程

度の強さでセレブロンに結合することも明らかとなった。基質認識能についてもS体の方が強く、R体の活性は弱い、催奇性も存在しており、光学分割しても有用な作用と副作用を分けることはできないことが判明した。国際的に高い水準の発展が見込まれる。

魏研究者は、トリプル四重極質量分析計 (Shimazu LCMS8050) を導入し、ヒトに存在する50種類以上のRNA修飾を標的に測定パラメーターの最適化や試料処理法の最適化を図り、高感度かつ汎用性の高いRNA修飾解析法を確立した。次に同方法を用いた精神遅滞の発症に関わるFtsj1、ミトコンドリア脳筋症の発症に関わるMtu1やMto1などの酵素についてRNA修飾の探索を行ないtRNAの修飾様式を明らかにした。次に、それぞれの酵素を欠損したマウスを作製して解析し、神経細胞におけるタンパク質翻訳の低下による記憶学習障害 (Ftsj1欠損)、ミトコンドリアのタンパク質翻訳の低下による肝障害や心不全の誘発 (Mtu1欠損やMto1欠損) が見られた。これらの遺伝子欠損マウスは、ヒトの神経・精神疾患の症状と類似することから、ヒトにおいても同様な機序で疾患が発症すると推察された。国際的に高い水準の発展が見込まれる。

押海研究者は、インフルエンザワクチンの副反応に焦点を絞り、副反応が生じるメカニズムを解明することで、副反応リスクを予測する検査方法を開発することを目的として研究を進めた。自然免疫のメカニズムとして、Zyxinと呼ばれていたタンパク質が、I型インターフェロンやIL-6などの炎症性サイトカイン産生に重要な役割をすることを発見し、そのメカニズムを解明した。また、自然免疫応答に影響を与える新たな因子としての細胞外小胞に着目し、肝細胞から放出される細胞外小胞がマクロファージによるNK細胞活性化を制御することを発見した。このような細胞外小胞が自然免疫を制御するメカニズムとして、microRNAが重要な役割をすることを発見した。ヒトの血液中に含まれるmicroRNAについて網羅的に解析したところ、miR-451aと呼ばれるmicroRNAが豊富に存在し、これが、数ヶ月をかけてゆっくりと変動すること、また、細胞外小胞内のmiR-451aが生体内でのマクロファージの自然免疫応答の強さを制御することを発見した。先駆的成果である。

加藤研究者は、ヒトがん細胞の代謝ホメオスタシスに揺さ振りを仕掛ければ、がん細胞の増殖を抑制出来るのではないかという大胆な発想のもと、大腸菌cDNAとヒト代謝関連遺伝子shRNAの網羅的レンチウイルスライブラリを作製して機能ゲノミクス・スクリーニングの手法を開発し、解析をおこなった。その結果、①ヒトshRNAスクリーニングで糖鎖合成・修飾経路の遺伝子群が候補として抽出されたisogenic細胞株では、大腸菌cDNAのスクリーニングにおいても糖転移酵素がヒットしており、ある特異的な糖鎖修飾ががん細胞の悪性形質の獲得に重要な役割を果たす可能性がある。②大腸菌cDNAスクリーニングでヒトには存在しない側副代謝経路の活性化が明瞭な増殖抑制を示した細胞株では、shRNAスクリーニングでもそれと同じ代謝経路の複数の関連遺伝子がヒットしており、ある種のがん症例に対して特異的な代謝経路に介入するようながん治療法の有用性が示唆された。独創的成果である。

北研究者は、特に検出基の開発に注力することで、従来にないピレン誘導体の創成とラベ

ルペプチドの検出の顕著な高度化を達成した。この高度化とは、マトリックス不要のレーザー脱離イオン化質量分析法 (LA-LDI MS) を用いて、標的タンパク質とリガンドの結合位置を著しく高精細に解析するものである。実験手法において時として試料の脱塩が困難で、その後の解析が困難になる場合があるが、地道な努力で効率的な脱塩法も開発し、目的を達成できた。また、リジン残基-プローブ間で共有結合させた中間体に基づく covalent-Dock 計算により、プローブでラベル化されたアミノ酸残基の情報から、もとのリガンドの結合様式を精密に決定する手法を開発するなど達成した。さらに、有毒哺乳類ブラリナトガリネズミの麻痺性神経毒 BPP1, 2 の全アミノ酸一次配列を決定し、BPP 類の 3 つのジスルフィド結合の結合様式を推定するなど、研究は広範囲に展開している。国際的に高い水準の発展が見込まれる。

林 (高木) 研究者は、併存症モデルマウスを作成し、その増悪メカニズムを調べるために、縦断的行動解析、各種代謝産物の測定と *in vivo* 2 光子励起イメージングを併用した。2 光子励起イメージングという有力な解析法も活かして、代謝異常や慢性ストレスなどの摂動の前後での活動量を観察する世界で初めての優れた併存症マウスモデルが開発された。このように優れたアイデアと粘り強い努力により、科学的・技術的な観点から大きな貢献があった。また、精神疾患の原因の一つと考えられるシナプトパチー (シナプス変性症) については、単一の分子に着目した創薬戦略には限界があり、細胞の表現型 (シナプトパチーおよび糖化ストレス産物の細胞内蓄積) に着目したドラッグスクリーニングの技術開発が有効と考えた。統合失調症モデルとして確立している *in vitro* 病態モデルにつき、培養条件検討を徹底的に行い、スクリーニングに耐えうる優れた培養系を確立した。国際的に高い水準の発展が見込まれる。

福田研究者は、無菌マウスおよび腸内細菌叢を有する SPF マウスの消化管内の腸内細菌叢プロファイルおよび代謝物質プロファイルの網羅的解析をおこない、アミノ酸や糖質などの分布が消化管各部位で大きく異なり、それらと相関し腸内細菌叢プロファイルも変化することが明らかとなった。腸内環境の調節のための重要な基本情報と思われる。また、腸内環境評価手法として、腸内細菌叢のメタゲノム解析と腸内代謝物質のメタボローム解析を組み合わせたメタボロゲノミクス (メタボロミクス+メタゲノミクス) を新たに考案した。本手法で、モデル実験系として SPF マウスへの欧米食摂取試験を実施したところ、短鎖脂肪酸の一つである酪酸の産生量と酪酸産生遺伝子、および酪酸産生菌の割合が相関することが明らかとなった。また、慢性腎臓病についても、マウスモデルで腸内細菌叢由来の尿毒症物質を複数同定した。さらに、腸内細菌叢由来の代謝物質中には、慢性腎臓病を増悪する尿毒症物質に加えて、腎機能を保護する代謝物質も同時に存在する可能性が示唆された。腸管感染症と腸内細菌叢との関係においても、新生仔マウス由来の腸内細菌叢から産生されるコハク酸が、腸管内の酸素濃度を低下させることで、クロストリジウム目細菌群の腸内環境への定着を促し、結果として腸内細菌叢が成熟化することで腸管感染症への抵抗生が高まることが明らかとなった。腸管感染症に対する新たな予防・治療戦略につながる事が期待



される。先駆的成果である。また、他にも未公表の興味深い成果が多数あり、今後の展開が期待される。

柚木研究者は、多因子代謝疾患のメカニズムを解明し、疾患制御につなげるために、マウス肝臓に 2 型糖尿病薬メトホルミンを投与し、生理的応答である血糖値上昇抑制および生化学的応答である肝臓における AMPK リン酸化亢進の両者をマウスにおいて測定できる実験系を確立した。本実験系の確立には本さきがけ領域内の他の研究者の有益な助言も貢献している。調製されたマウス肝臓サンプルについては順次品質評価を行い、2018 年 12 月現在、オミクス計測に供する準備段階にある。メトホルミンの薬剤応答ネットワークは 2019 年 3 月頃の再構築完了を目指しているとのことで、その成果が期待される。また、トランスオミクス解析の拡張・改良として、これまでのメタボロームデータの代わりに炭素 13 で標識した同位体メタボロームデータを用いる改良型トランスオミクス解析の手法開発、RNA など比較の変動が遅い遺伝子発現のオミクス階層による階層縦断的代謝制御を対象とする拡張版トランスオミクス技術などを開発した。先駆的成果である。

#### (4) 研究成果の社会的・経済的な観点からの貢献

井上研究者は、開発した GPCR 研究ツールをアカデミアのみならず企業へもその導入を支援するなど、社会・経済への波及効果も大きいことが期待される。国際学会での招待講演もおこなった。コア技術の特許 (G タンパク質共役型受容体のシグナル伝達の検出方法) も成立している。今後も、ハイスループット化し、迅速・簡便・低コスト化された TGF $\alpha$  切断アッセイの手法により社会的・経済的価値の創造につながることを期待できる。

小松研究者は、本さきがけ研究の成果が認められ、主要な国内・国際学会の招待講演が増え、本分野の有力メンバーの一人として注目されるようになり、研究者としての飛躍につながった。近年、癌組織において、特定の酵素活性が亢進していることが癌の原因と考えられる症例が数多く知られるようになってきた。今後も酵素活性の網羅的解析を実施する「enzym-omics」により、新たな疾患バイオマーカーの発見や創薬標的分子の同定によって、大きな社会的・経済的貢献がなされることが期待できる。

重永研究者は、標的が未知の天然・人工の生理活性化合物や薬剤は多数あることから、さきがけ研究で培ったプローブ設計や有機合成の経験とアイデアを活かして、共同研究もより積極的におこない、創薬標的の同定・解析の成功例が増えるというインパクトが期待できる。

柴田研究者は、修飾付加体の疾患マーカーとしての利用のみならず、治療標的としての研究についても波及効果が大きい。疾患マーカーとしての応用については、医療・診断分野の研究者や企業とも連携し、ヒト血清サンプルのアダクトーム解析や迅速・簡便・低コストな検査キットの開発を効率的に進めることにより、社会的・経済的価値の創造につながる萌芽になると期待できる。

杉浦研究者は、疾患モデル動物で得られた知見を創薬に活かすべく、アカデミアや産業界との共同研究もさらに推進し、この優れたメソッドパッケージの普及の促進が期待される。また、非公開の興味深い研究成果も多数あることから、これらについても今後の発表と知財確保が期待される。

西田研究者は、本さきがけ研究領域内では、柴田研究者、富澤アドバイザーや魏研究者との研究交流の成果が新たな共同研究に発展し、社会的・経済的価値の創造につながる成果が期待される。また、非公開の重要な研究成果も多数あり、今後の学会発表や論文発表が期待される。

山田研究者は、今後も柔軟な発想で、脂質ラジカルに対するより高感度なプローブの開発、迅速・簡便・低コストな検出キットの開発、脂質ラジカルによる疾患発症の分子メカニズムの解明など広範な分野で社会的なインパクトの大きい研究を展開していくことが期待される。また、非公表の研究成果も多数あることから、これらの今後の展開（学会・論文発表、知財確保）にも期待する。

伊藤研究者は、セレブロン結合因子の解析から新たな薬剤開発および用途を見出すことも成功し、セレブロンユビキチンリガーゼの制御の理解は大幅に進んだ。現在開発が行われているセレブロン制御系薬剤（セレブロンモジュレーター・CRBN-based PROTACs）といった次世代タンパク質分解創薬において大きな貢献をした。産業界との連携も行われている。今後も様々な疾患について、ユビキチンリガーゼ制御工学を展開することが期待される。

魏研究者は、実用的な RNA 修飾分析法の実現を目標とし、普及しつつあるトリプル四重極質量分析計を導入し、システムの最適化を行った。まず、超高速液体クロマトグラフィーの最適化により、一回の分析を 15 分で完了することに成功し、多検体の迅速な処理が可能となった。また、質量分析については修飾 RNA ヌクレオシドの標準品を用いて多重モニタリング法 (MRM) のパラメーター最適化を行い、fmol レベルのヒト tRNA 修飾の検出に成功した。さらに、生体試料についても前処理の最適化を実施し、処理ステップの削減など、汎用性の高い分析法の確立に成功した。本技術は他大学病院からの引き合いが多数ある。また、細胞質の障害を克服できる薬剤候補の発見にも成功しており、創薬への展開が期待される。

押海研究者は、インフルエンザワクチンを含む不活化ワクチンによる副反応を予測する方法として、血中の細胞外小胞内 microRNA をバイオマーカーとできることを発見し特許を出願した。ワクチン接種後の副反応リスクを予め調べる検査キットにつながることを期待される。

加藤研究者が開発した新しい機能的ゲノミクス・スクリーニングは共同研究などによりさらに改良され、アカデミアや産業界の様々な研究分野で利用される可能性を秘めている。また、がん細胞の代謝ホメオスタシスに揺さ振りを仕掛ける本手法は「代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」という本さきがけ領域の目的にも合致している。

北研究者は、これまでの優れた研究成果や現時点で未発表の顕著な成果により、新規プローブや LA-LDI MS による解析手法について知的財産を確保出来る可能性が高いと思われる。

また、新規プローブの開発と LA-LDI MS 解析により、炎症や痛みの特異的に働く神経毒リガンドの作用メカニズムを解明することにより、創薬につながる成果も期待される。

林（高木）研究者は、開発したスクリーニング培養系を利用し、既知活性化化合物ライブラリー（1,280 化合物）から 1 次、2 次のスクリーニングにより、シナプス保護効果があり終末糖化産物を軽減する 18 化合物を得た。このうちの約半数は、既に神経保護作用がある（又は保護作用があることが薬理的に想定される）化合物であったが、残り約半数は神経科学領域においてほぼ無名の化合物であった。現在、3 次スクリーニングが進行中である。またスクリーニング系の高効率化のため、細胞全体の表現系を自動定量するための、AI（人工知能）創薬手法の確立も試みているとのことで、この大規模スクリーニング系が確立すれば様々な創薬研究に展開できると期待される。

福田研究者は、メタボロゲノミクス的手法開発とともに、マイクロ流体デバイス技術の開発と応用についても、本さきがけ領域内外の共同研究を積極的におこなった。また、疾患の早期診断につながる技術開発においても未公表の興味深い成果が多数あり、今後の権利化や社会実装の取り組みが期待される。

柚木研究者は、メタボロームおよびリン酸化プロテオームデータの解析ソフトウェア開発として、アカデミアや産業界の研究者がトランスオミクス解析を実施しやすくするために、グラフィカル・ユーザー・インターフェースにより解析を実行するソフトウェアの開発をおこなった。トランスクリプトーム解析ソフトウェアおよび 3 階層（トランスクリプトーム階層リン酸化プロテオーム階層、メタボローム階層）統合ソフトウェアの開発もおこなった。今後はソフトウェアの活用・普及と知的財産の確保が期待される。

#### (5) 本研究領域に続く研究資金の獲得状況

・井上 飛鳥

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：革新的先端研究開発支援事業 PRIME「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」

提案課題名：「リガンドが不要な革新的 GPCR ツールを用いた脂質関連オーファン受容体の機能解明」

研究期間：2016 年 10 月 1 日-2020 年 3 月 31 日

研究費（直接経費）：4,000 万円

研究代表者：井上 飛鳥

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：革新的先端研究開発支援事業 LEAP

提案課題名：「リゾリン脂質メディエーター研究の医療応用」

研究期間：2017年10月1日-2022年3月31日

研究費（直接経費）：0万円

研究代表者：青木 淳賢

研究分担者（主な共同研究者）：井上 飛鳥、矢富 裕、三枝 大輔

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：基盤研究(C)

提案課題名：「うつ病のグリア抗うつ薬受容体（LPA1）を基盤とした創薬・バイオマーカー研究」

研究期間：2018年4月1日-2023年3月31日

研究費（直接経費）：210万円

研究代表者：竹林 実

研究分担者：井上 飛鳥、功刀 浩

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：新学術領域研究（公募研究）「温度を基軸とした生命現象の統合的理解」

提案課題名：「脂質が制御する TRP チャネルによる温度感知システムの解明」

研究期間：2016年4月1日-2018年3月31日

研究費（直接経費）：700万円

研究代表者：井上 飛鳥

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：基盤研究(C)

提案課題名：「シグナルを基軸とした GPCR 作用薬のメカニズム解析」

研究期間：2017年4月1日-2020年3月31日

研究費（直接経費）：360万円

研究代表者：井上 飛鳥

・小松 徹

研究資金提供機関：JST

研究資金の種類：さきがけネットワーク

提案課題名：「1分子機能カウンティングから紐解く高次生命科学」

研究期間：2017年12月～2019年3月末日

研究費（直接経費）：総額1,000万円

研究代表者：渡邊 力也, 小松 徹

・重永 章

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費基盤研究（C）

提案課題名：「真に実用的なペプチド・タンパク質機能制御を可能とする刺激応答型アミノ酸の開発」

研究期間：2014年4月～2017年3月末日

研究費（直接経費）：総額 380 万円

研究代表者：重永 章

・柴田 貴広

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科学研究費補助金 基盤研究（S）

提案課題名：「摂食シグナル胆汁酸の分子栄養学的機能解析と食品成分による摂食応答制御」

研究期間：2015年5月～2020年3月末日

研究費（直接経費）：総額 1,600 万円（予定）

研究代表者：佐藤 隆一郎（東京大学）

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費新学術領域

提案課題名：「酸素受容・活性化に伴うリガンドシグナルの生成と制御」

研究期間：2014年7月～2019年3月末日

研究費（直接経費）：総額 500 万円（予定）

研究代表者：内田 浩二（東京大学）

・杉浦 悠毅

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：戦略的国際脳科学研究推進プログラム

研究期間：2018年度 二次公募（2018～2020・慶應義塾大学）

提案課題名：「抗うつ薬とモノアミンの一斉全脳マッピングによる、新しい SSRI 標的脳部位の探索」

研究費（直接経費）：総額 3,000 万円（予定）

研究代表者：杉浦 悠毅

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科学研究費助成基金助成金 若手研究(A)

提案課題名：「網羅的な神経伝達物質の可視化法開発と精神疾患研究への適用」

研究期間：2016年4月～2019年3月

研究費（直接経費）：総額2,200万円（予定）

研究代表者：杉浦 悠毅

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：老化メカニズムの解明・制御プロジェクト研究推進・支援拠点

研究期間：2017年11月～2022年3月

研究費（直接経費）：総額13,000万円（分担額、予定）

研究代表者：鍋島 陽一

研究分担者：杉浦 悠毅

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：革新的先端研究開発支援事業 インキュベータータイプ（LEAP）

提案課題名：「DOCKファミリー分子の生体機能と動作原理の理解に基づく革新的医薬品の創出」

研究期間：2015年11月～2020年3月

研究費（直接経費）：総額5,000万円

研究代表者：福井 宣規

研究分担者：杉浦 悠毅

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST

提案課題名：「腸内細菌叢制御による代謝・免疫・脳異常惹起メカニズムの解明と治療応用」

研究期間：2014年9月～2020年3月

研究代表者：Sidonia Faragasan

研究分担者：杉浦 悠毅（期間全体2,200万円）

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科学研究費補助金 新学術領域（領域提案型）

提案課題名：「癌化・老化耐性ハダカデバネズミをモデルとした低酸素適応・代謝制御機構の探究」

研究期間：2014年4月～2019年3月  
研究代表者：三浦 恭子  
研究分担者：杉浦 悠毅（期間全体1,500万円）

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）  
研究資金の種類：平成29年度感染症研究革新イニシアティブ（J-PRIDE）  
提案課題名：「病原体と宿主のエネルギー代謝系の相互作用の解析」  
研究期間：2017年4月～2020年3月  
研究代表者：城戸 康年  
研究分担者：杉浦 悠毅（期間全体1,000万円）

・西田 基宏

研究資金提供機関：日本学術振興会  
研究資金の種類：科研費基盤研究(B)  
提案課題名：「メカノ作動性分子による生体恒常性維持機構の解明と運動模倣薬のストラテジー構築」  
研究期間：2016年4月-2019年3月  
研究費：総額1,481万円  
研究代表者：西田 基宏

研究資金提供機関：日本学術振興会  
研究資金の種類：科研費基盤研究(B) 特設分野（ネオ・ジェロントロジー）  
提案課題名：「環境因子によるミトコンドリア機能変化を介する新しい老化モデル」  
研究期間：2016年4月-2019年3月  
研究費：総額1,420万円  
研究代表者：西田 基宏

・山田 健一

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）  
研究資金の種類：革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST  
研究課題名：「酸化脂質をターゲットとした疾患メカニズム解明および創薬基盤研究」  
研究期間：2017年10月～2022年3月末日  
配分額：30,000万円

研究代表者：山田 健一

研究分担者：内田 浩二（東京大学）、今井 浩孝（北里大学）

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：挑戦的研究（萌芽）

研究課題名：「新たな細胞死フェルトーシスにおける脂質ラジカルの関与」

研究期間：2017年6月～2019年3月末日

配分額：624万円

研究代表者：山田 健一

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：基盤研究（B）

研究課題名：「ラジカロミクス技術開発」

研究期間：2017年4月～2019年3月末日

配分額：1,525万円

研究代表者：山田 健一

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：新学術領域研究 公募研究

研究課題名：「生体内脂質クオリティ変化としての脂質ラジカル蛍光検出・構造解析」

研究期間：2016年4月～2017年3月末日

配分額：494万円

研究代表者：山田 健一

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：挑戦的萌芽研究

研究課題名：「還元ストレス検出蛍光プローブ開発」

研究期間：2016年6月～2017年3月末日

配分額：280万円

研究代表者：山田 健一

・伊藤 拓水

制度名：文科省科研費 基盤研究(B)

研究課題名：免疫調節薬 IMiDs の作用機構の分子基盤の解明

研究期間：2017年4月1日～2020年3月31日



研究代表者：伊藤 拓水

分担研究者：なし

申請額：直接経費 総額 1,290 万（予定）

制度名：文科省科研費 新学術領域研究（研究領域提案型）

研究課題名：ケミカルプロテインノックダウン技術の開発と細胞制御

研究期間：2018年6月29日～2023年3月31日

研究代表者：内藤 幹彦（国立医薬品食品衛生研究所 部長）

分担研究者：伊藤 拓水，出水 庸介（国立医薬品食品衛生研究所 部長），石川 稔（東京大学，定量生命科学研究所，准教授）

申請額：直接経費 総額 3,370 万円（予定）

・魏 范研

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：平成 30 年度 挑戦的研究（萌芽）

提案課題名：「硫黄代謝に基づく革新的にミトコンドリア治療薬の開発」

研究期間：2018～2019 年度

研究費(直接経費)：480 万円

研究代表者：魏 范研

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：平成 30 年度 基盤研究（B）

提案課題名：「修飾ヌクレオシドを基軸とする新規ヌクレオシドシグナルの解明」

研究期間：2018～2020 年度

研究費(直接経費)：1,350 万円

研究代表者：魏 范研

・押海 裕之

該当なし。

・加藤 洋人

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：AMED 創薬基盤推進研究事業

提案課題名：「ゲノム情報科学と機械学習にもとづく高機能抗体のデザイン開発技術に関する研究」

研究期間：2018年5月～2023年3月末日

研究費（直接経費）：923万円 ×5年（予定）

研究代表者：加藤 洋人

研究分担者（主な共同研究者）：砂子 智美

・北 将樹

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費 基盤研究(B) 海外学術調査

提案課題名：「カリブ海地域の固有・希少野生生物の生態化学的調査」

研究期間：2016年4月～2020年3月末日

研究費（直接経費）：総額 1,050万円

研究代表者：北 将樹

研究分担者：大館 智志、溝田 浩二、ラザロ・エチェニケ・ディアス

研究資金提供機関：文部科学省

研究資金の種類：科研費 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」・公募研究

提案課題名：「哺乳動物毒における化学コミュニケーションの解明」

研究期間：2018年4月～2020年3月末日

研究費（直接経費）：総額 400万円

研究代表者：北 将樹

・林（高木）朗子

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費新学術領域

提案課題名：「操作・モデリングから迫る精神病態シナプスパソロジーの多階層理解」

研究期間：2018年9月～2023年3月末日

研究費（直接経費）：総額 14,000万円

研究代表者：林（高木）朗子

研究分担者：田中 昌司

・福田 真嗣

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費新学術領域「代謝統合オミクス」公募研究

提案課題名：「腸内微生物生態系が有する代謝アダプテーション機構の解明」

研究期間：2018年4月～2020年3月末日

研究費（直接経費）：総額 790 万円

研究代表者：福田 真嗣

研究資金提供機関：日本医療研究開発機構（AMED）

研究資金の種類：AMED-CREST

提案課題名：「腸肝軸を介した腸内細菌叢が関わる肝疾患発症メカニズムの解明とその制御」

研究期間：2018年10月～2023年3月末日

研究費（直接経費）：総額 300 百万円

研究代表者：大阪市立大学大学院医学研究科 大谷直子

研究分担者（主な共同研究者）：福田真嗣、

大阪市立大学大学院医学研究科 河田 則文

研究資金提供機関：農業・食品産業技術総合研究機構

研究資金の種類：「知」の集積と活用による革新的技術創造促進事業

提案課題名：「世界の健康に貢献する日本食パターンの評価方法の確立とその応用に関する研究」

研究期間：2017年10月～2020年3月末日

研究費（直接経費）：総額 300 百万円

研究代表者：東北大学大学院医学系研究科 辻 一郎

研究分担者（主な共同研究者）：東北大学大学院農学研究科 都筑 毅、

福田 真嗣 他5名

・柚木 克之

研究資金提供機関：日本学術振興会

研究資金の種類：科研費新学術領域

提案課題名：「精神病態の分子基盤解明を可能にする次世代トランスオミクス技術の開発」  
（「マルチスケール精神病態の構成的理解」領域、林（高木）朗子代表）

研究期間：2018年8月～2023年3月末日

研究費（直接経費）：総額 3,750 万円

サブ課題研究代表者：柚木 克之

(6) その他の特記事項(終了時点では研究の途上であるが、将来性が見込まれ、大きな成果に繋がる可能性があるもの等)

重永研究者は、特定の生理活性化合物について、その未知の標的タンパク質の同定・機能解明までは残念ながら達成出来なかったが、本さきがけ研究をきっかけとして、領域内外の研究者と多くの共同研究を開始しており、今後の展開が期待される。標的が未知の天然・人工の生理活性化合物や薬剤は多数あることから、さきがけ研究で培ったプローブ設計や有機合成の経験とアイデアを活かして、共同研究もより積極的におこない、創薬標的の同定・解析の成功例を増やして欲しい。

柴田研究者は、解析が難しいため化学構造の決定には至らなかった未知の修飾付加体もあることから、今後はアダクトーム解析法をさらに発展させ、これら未知の修飾付加体の解析にも挑戦してほしい。

加藤研究者は、新規な機能的ゲノミクス・スクリーニングの確立に時間を要したが、興味深い遺伝子のヒットなど成果が出始めており、また他の未公表の興味深い成果も多数あり、今後の論文発表や研究展開が大いに期待される。

林(高木)研究者は、新規の併存症モデルマウスの作成や優れたドラッグスクリーニング方法の確立に時間を要したが、興味深い化合物候補が見つかるなど成果が出始めており、また他の未公表の興味深い成果も多数あり、今後の論文発表や研究展開が大いに期待される。

柚木研究者は、マウス実験系の確立に時間を要したが、拡張版トランスオミクス技術や新規ソフトウェアなどを開発した。今後はソフトウェアの活用・普及と知的財産の確保も期待される。

## 8. 総合所見

### (1) 研究領域のマネジメント

研究領域のマネジメントについては、各研究者の研究実施場所へのサイトビジット、各課題において毎年度始めに提出される研究計画書、毎年度の上期と下期に提出される研究進捗報告書、外部発表(論文、口頭発表、招待講演、プレスリリース、著作など)の概要、6回おこなった単独領域会議での口頭発表、5回おこなったAMED-CRESTとの合同領域会議での口頭およびポスター発表、顕彰・受賞などによりおこなった。また、毎年度に約3回の研究予算見直しがあり、その際に各研究者から提出される「研究費増額の申請書」に記載されている研究進捗状況もきめ細かなマネジメントに役だった。

単独領域会議での口頭発表に対しては、領域アドバイザーから、発表内容の詳細や説明の

仕方についてかなり厳しい指摘を受ける場合もあり、研究レベルや発表技術の向上に有用であった。また、合同領域会議でのポスター発表では、多数の研究者と直接的に議論することが出来たので、今後も共同研究に繋がることが期待される。

本研究領域の一期生はさきがけ研究期間が終了後も積極的に単独領域会議および合同領域会議に参加し、さきがけ研究がその後どのような研究に繋がっているかを発表し、二期生のモチベーションの向上にも貢献した。また、特に共同研究が広がりを見せていることも二期生にとって良い刺激となった。

各研究者へのサイトビジットにおいては、研究計画や進捗状況のみならず、実験室の安全環境や測定機器類の整備状況、さきがけ研究を補助する人員や学生の体制などを確認し、さらには各研究者の懸念事項なども確認して解決策を相談した。

各研究者の研究の進捗にともない、新たな測定機器類の導入や共同研究の設定などが必要となるが、研究総括である私や領域アドバイザーの先生方からいろいろな助言を行い、研究が円滑に進捗するように努力した。

以上のように、本研究領域のマネジメントはたいへん効果的であったと考えている。一方で、領域アドバイザーの先生方は皆さんたいへんご多忙で、残念ながら、他用務のため単独領域会議にご欠席される場合もあった。

## (2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

戦略目標は「疾患実態を反映する生体内化合物を基軸とした創薬基盤技術の創出」で、公募時に期待する課題としては、「疾患オミクスの新規分析法」と「生理活性化合物を活用した標的分子の解析技術」であった。いずれについても、微量サンプルでの測定可能性、データの再現性、可搬性、汎用性、利便性といった技術の実用性も重視し、成果の早期の実装を見据えた質の高い提案を期待した。

先に述べたように、採択された一期生7課題、二期生8課題の合計15課題の成果としては、本戦略目標の達成に大きな貢献が出来たと考えている。

井上研究者、小松研究者、柴田研究者、杉浦研究者、西田研究者、魏研究者、押海研究者、加藤研究者、福田研究者、柚木研究者らは主に「疾患オミクスの新規分析法」の発展に貢献した。

重永研究者、山田研究者、伊藤研究者、北研究者、林（高木）研究者らは主に「生理活性化合物を活用した標的分子の解析技術」の発展に貢献した。

勿論、各研究者は本研究領域内での共同研究などもおこなっており、両方への貢献も多くの研究者で見られる。

戦略目標にあるように、「疾患実態を反映する生体内化合物」の特定については、本研究領域の多くの研究者が試みた。疾患マーカーとして有望と思われる生体内化合物や疾患・病態に特徴的な生体内分布の変動が見出される化合物もあった。これらのうちのいくつかは

社会実装へと繋がることを期待している。

一方で、疾患モデル動物では有望だと思われた疾患マーカーがヒト疾患では有効とは言い難い場合もあった。また、ヒト疾患マーカーとして有望な量的変動を示す生体内化合物を見出したが、その同定が極めて困難な場合もあった。

戦略目標の「創薬基盤技術の創出」については、生体内化合物や薬剤候補の作用を迅速・簡便・低コストにあるいはハイスループットで検出可能となる試験管内実験系を確立した課題もある。薬剤候補もヒットしており、今後の大規模スクリーニングでの結果も待たれる。

### (3) 本研究領域を設定したことの意義

(研究開始以前と事後評価時点の比較を念頭において)

2003年頃～2012年頃は、主として欧米各国においてメタボローム研究の重要性が認識され、特に2015年頃にかけて、がんなどの疾患との相関に関する研究開発に注力した研究投資を積極的に行っていた。一方、「日本は基礎研究分野では、質量分析等、個々の技術にこそ強みはあるものの、総体としては米国等との大きな差が確認される。この傾向は応用に向かうほどなお強く、今後競争力の低下が危ぶまれている。」との指摘がされていた。また、「日本においては各学会による縦割りの分野の分断があるため、横断的な研究を推進する地盤が築かれておらず、ケミカルバイオロジー研究を担う人材の育成がこれまで十分にできていなかったことも無視できない。」ゆえに「日本は欧米の水準からかなりの距離を置かれている」との指摘もなされた。日本は合成化学の分野において強みがあり、よって、このような状況を踏まえ、政策的にこれらの研究者を医学・創薬研究分野へ誘導し、化学・工学と生物学の融合研究を推進することで、我が国の製薬産業等における国際競争力を維持し得る成果を創出するとともに、人材育成を含む地盤を築くことが肝要であった。

本研究領域では、ケミカルバイオロジー分野の複数の研究者が医薬・創薬分野の他の研究者と連携することが出来た。化学・工学と生物学の融合研究を推進することが出来たと思う。

### (4) 科学技術イノベーション創出に向けた、今後への期待、展望、課題

本研究領域では、採択課題数は15件であったが、戦略目標の「創薬基盤技術の創出」について多数の重要な成果が得られた。何人かの研究者は、おそらく本研究領域の成果が評価されたこともあり、既に大規模な研究予算の獲得に成功している。今後も科学技術イノベーション創出に向けた研究の発展が期待される。本研究領域で培った人脈ネットワークを活かして革新的な発見や発明を成し遂げることを期待している。

各研究者の置かれた状況として、所属研究機関の高額測定機器類の効率的運用や測定・解析拠点の全国規模での整備も課題と思われる。科学技術イノベーションの効率的創出のためにそのような体制の整備が進展することを期待している。

(5)所感、その他

本研究領域の多くの課題で、興味深い成果が得られたと思う。そのうちのいくつかについては、将来的に大きな研究分野に発展する可能性を感じさせる課題もある。一方で、かなり困難な課題に直面し、成果の一部が萌芽的段階に留まる課題もあるが、何かのきっかけで研究が大きく進展することもあるので、粘り強く研究を継続して欲しい。

各研究者は積極的に研究に取り組み、興味深い成果が多く、私自身たいへん勉強になり有意義な経験であった。本研究領域の円滑な運営にご協力いただいた領域アドバイザーの皆様、JST 関係者の皆様に感謝いたします。

以上