

さががけ「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」
研究領域事後評価報告書

総合所見

本研究領域は、2003～2015年頃に欧米諸国で進んだメタボローム研究に対する日本国内の研究の遅れ、ケミカルバイオロジー研究者の不足、新規創薬ターゲットの発見が近年ますます困難になってきていることを背景に、新規疾患関連因子の発見という応用に直結した「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」を戦略目標として、2013年度に立ち上がった。総計302件の応募から採択された15課題が、従来の質量分析に加え、有機蛍光プローブ、タンパク質複合体、*in vivo*生体イメージングなどの多彩な挑戦的アプローチで戦略目標に向けた研究を行い、先駆的かつ将来への応用の可能性を秘めた優れた研究結果を挙げた。本研究領域の研究成果は、1) 新規疾患原因化合物(分子)や創薬標的の同定に応用可能な新規分子解析技術の開発、2) 1)を応用した新規疾患原因化合物(分子)や創薬標的の同定、3) 新規疾患原因化合物(分子)に作用する化合物の探索と作用機序の解明、に大別される。

研究総括は、創薬・診断・予防の医療応用・実装化にむけて、個人型研究者をとりまとめたネットワーク型研究を推進し、目標達成に向けて戦略性のあるマネジメントを行った。戦略目標自体はポストゲノム創薬における革新的な医療基盤構築という壮大なものであるが、代謝制御にフォーカスすることで研究統括の専門性が活かされ、達成目標が具体化された。また、領域アドバイザーについては、戦略目標にほぼ合致した専門家が幅広い分野から選出された。研究総括及び領域アドバイザーは、サイトビジットや領域会議を通じたきめ細かい研究指導、柔軟な研究資金の配分など、優れた領域マネジメントを行って領域メンバーの研究の進捗に尽力した。その結果、研究課題あたり平均20報の論文発表、27件の学会発表、2件の特許出願がなされ、国際的にも高い水準の研究成果が創出され、極めてクリエイティブな研究領域となった。また、キャリアアップ、国内受賞、国際会議での招待講演など特記すべき研究成果が数多く上げられている。今後も、構築された幅広い共同研究ネットワークを活用した高いアクティビティの研究が進み、大きな波及効果をもたらすことが期待され、戦略目標は十分達成され、極めて独創性が高く、応用への期待を抱かせる研究成果が得られた。

以上を総括し、本研究領域は総合的に特に優れていると評価できる。

1. 研究領域としての成果について

(1) 研究領域としての研究マネジメントの状況

① 戦略目標の達成に向けての研究課題の選考方針

新規疾患関連因子の発見という戦略目標に対し、従来から活用されてきた質量分析に加え、有機蛍光プローブ、タンパク質複合体、*in vivo*生体イメージングなどの多彩な挑戦的アプローチを用いた研究が採択されており、戦略目標の達成に向けた適切な選考が行われたと考えられる。採択にあたっては②で述べる専門性の高い領域アドバイザー11名(うち、女性2名)が有機的に機能し、サイエンスに加えて将来の臨床医学への応用を具体化できる研究を採択できた。

研究課題の公募は研究総括および領域アドバイザーの意向により、2015年度及び2017年度に行われた。この2年間を空けた2回の募集は本研究領域のオリジナルであり、2年間空けたことにより応募件数が増え、通常の、2年連続した募集よりも多彩な研究者の採択につながった。採択された計15課題は、小分子代謝物、脂質、タンパク質、RNA、ワクチン、腸内代謝物など、極めて広範な分子群を対象とし、また、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、ゲノミクス、メタボローム、トランスオミックス、転写後修飾、薬剤応答、流体デバイス開発などの研究手法を用いる、多岐にわたる研究計画が採択された。

採択された15名中、女性研究者が1名と少ない点がやや懸念されたが、これは女性研究者の応募数が少なかったことに起因する。

採択研究課題はポストゲノム研究の中でも日本が強みとする分析技術を基盤とし、各研究のオリジナリティの高さが考慮されたものであり、適切に選考されたと考える。

② 領域アドバイザーの構成

本研究では「疾患実態を反映する分子(生体内化合物)」を研究対象にし、「将来、創薬技術に応用可能な技術、作用点の同定」を目指す研究を行うため、対象となる疾患、分子(生体内化合物)、技術は多岐にわたる。そのため、医学、薬学、工学、情報科学など、幅広い研究分野で国際的にも顕著な研究業績を挙げ、かつ、研究評価や研究マネジメントにも経験のある領域アドバイザーが、アカデミアや産業界から配置された。現時点で企業の所属とはなっていない複数の領域アドバイザーもかつては企業に所属しており、必ずしもアカデミア色の強い領域アドバイザー構成になっているわけではない。特にオミクス解析に関して、プロテオミクス、メタボロミクス、リポドミクスの専門家に加えて、計算科学やシステムバイオロジーの専門家が領域アドバイザーに加わっていることが特徴であり、さらに、ケミカルバイオロジーの専門家が2名、医薬品開発の専門家が2名、領域アドバイザーに含まれており、領域が掲げる「創薬技術」への適切なアドバイスが行われた。さらに、実用化、ベンチャー立ち上げ、特許取得等の観点から、確立したイノベーションを創薬研究基盤としての社会実装に力点を置いた領域アドバイザーならびに特許・知財を専門とするアドバイザーがいれば、より良い助言が行えたかもしれない。

③ 研究領域のマネジメント

研究総括は、本研究分野において、日本の第一人者として認められている。研究総括による各研究課題の進捗状況の把握と評価については、1)各研究者の研究実施場所へのサイトビジット、2)毎年度始めに提出される研究計画書、3)毎年度の上期と下期に提出される研究進捗報告書、4)論文、口頭発表、招待講演、プレスリリース、著作などの外部発表の概要、5)計6回行われた単独領域会議、6)計5回行われたCRESTとの合同領域会議、での口頭・ポスター発表、7)顕彰・受賞、を通じて行われた。各研究者のアイデア、進捗管理や研究実施のための研究テーマの選択と集中、昇進時の研究環境の選択から、他研究領域との連携の提案にいたるまでの確かなアドバイスが行われた。研究者間のコミュニケーションは闊達で、多くの研究者の研究の方向性に統一感があり、研究領域が掲げる達成目標に向かっていていることから、研究総括が研究全体を適切に把握・評価し、きめ細かい指導を行っていたことがうかがえる。

④ その他、特筆すべき事項

研究課題の進捗状況を踏まえた研究費の見直しが年3回という高い頻度で行われていた。研究費の追加支援、執行年度の前倒しや後ろ倒し、年度繰り越しなどの申請を受け、審査を経た上で柔軟な予算執行を行った。また、さきがけ研究者同士での他の研究費への共同申請、企業との共同研究につながる課題については、フィージビリティスタディ支援を行った。国内外の製薬企業との連携・協力を積極的に促してきたことも評価できる。また、独立し、新しい研究室を立ち上げる研究者については、審査により認められた場合は、機器類や消耗品類の購入のための追加支援を行った。上記の結果、15名中5名が教授、1名が上級研究員(教授相当)に昇進したほか、4名が准教授、1名が講師に昇進し、領域全体で15名中11名が昇進した。これは非常にアクティブな「さきがけ」研究者が、優れたマネジメントのもとで多くの特筆すべき学術的成果を上げ、それが昇進につながったことを物語っている。

なお、2016年4月の熊本地震で研究室に被害を受けた熊本大学の研究者2名については、審査の結果、通常の増額とは別に研究費の増額(復興支援)を行った。一方、AMED-CRESTとの連携では、施設の共用など、当初期待していた連携が十分にできなかったとのことであった。JSTとAMEDの今後の連携を期待する。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは総合的に特に優れていたと評価できる。

(2) 研究領域としての戦略目標の達成状況

本研究領域の戦略目標は、①疾患実態を反映する標的分子を効率的に同定する技術の創出と高度化、②標的分子の機能作用点の特定と制御技術の創出、③臨床現場で疾患の実態を反映する生体内分子(バイオマーカー)を同定・検出する技術の創出、であるが、その目標に

対して、「疾患オミクスの新規分析法」および「生理活性化合物を活用した標的分子の解析技術」について独創的な成果が上がっている。特に①に関しては、研究総括が得意とする分野であることもあり、卓越した技術の創出がなされた。いずれの研究も、研究提案者のオリジナルな発案や基盤的実験の上に計画され、本研究領域の支援を受けて行われてきた研究である。その点で、独創性・挑戦性は極めて高いと考えられる。先駆性に関しては、研究期間が短いこともあり、現段階での判断は困難であるが、一部の研究課題については開発された技術を用いて、疾患マーカー分子や、新規創薬標的分子が同定されているため、将来的には、先駆性の高い研究と判断される。

病態代謝研究から疾患関連の内因性バイオマーカーを同定するためには、患者血液サンプルにおけるバイオリズム解明も必要になることが多い。要素技術として脂質・代謝産物・蛋白 miRNA などの先端的な高感度分析法が重要で、かつ、前処理法やスループットの改善も重要である。これらをふまえて行われた本研究の課題が、新しい創薬標的の発見につながる可能性は十分にある。特に、脂質、腸内フローラやエクソソーム研究は競争の激しい分野であるが、ブレイクスルーが期待される。特に、国産のオリジナルな基盤技術が構築され、それらがうまく連携されれば、新たな知見が次々と得られる可能性がある。

個別課題の中では、非侵襲（イメージング）や数理解析（システムバイオロジー）などの先端分野の進展を期待する。臨床においてサンプリングは患者にとって負担となるため、最小限のリキッドバイオプシーやバイオイメージングデータからの診断は重要な領域である。多階層データ解析では国産のデータ統合プラットフォーム（Garuda）を取り入れた研究もあるので、融合研究の発展も期待できる。以下に具体的な研究成果を示す。

- 1) 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を効率的に同定する技術の創出と高度化においては、小松の疾患関連酵素探索のための蛍光プローブ、重永の標的分子探索のためのクリーバブルリンカー、柴田の脂質結合タンパク質の網羅的解析 MS、杉浦の高感度イメージング MS 手法、山田の脂質ラジカル検出法、魏の RNA 修飾エピジェネティクス解析 MS などのように、多くの独創的・挑戦的・先駆的成果が得られており、科学的、技術的に大きなインパクトが期待できる。
- 2) 疾患実態を反映する生体内化合物を出発点とした、創薬標的となりう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では、特筆すべき成果として、西田の Drp1 活性化阻害薬シルニジピンの臨床研究開始が挙げられる。魏も RNA 修飾関連疾患と治療薬候補として TUDCA を見出している。制御を可能とする技術の創出には至っていないが、井上の疾患関連代謝物の標的 GPCR の探索、小松の疾患関連酵素、伊藤のセレブロン抗がん作用など、複数の研究課題で機能作用点の特定に至った。
- 3) 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を同定・検出する技術の創出では、押海のインフルエンザ副反応予測としての microRNA、魏のミトコンドリア病関連修飾 RNA などの研究成果が挙げられる。

本研究領域には融合研究を活性化させる目標もある。研究成果はまだ十分でないものもあるが、それぞれの強みを磨きながら、相互補完を可能とするネットワーク体制で研究を加速し、社会実装につながることを期待する。

一方、わずか3年間の研究期間では、社会的・経済的価値の創造につながる研究であるかどうかの判断は容易ではない。しかしながら、本研究領域では、がん、糖尿病、免疫・炎症性疾患、感染症、精神・神経疾患に加え、循環器系や生活習慣病などの診断技術や疾患制御技術につながる要素技術が開発されており、先駆的で国際的にも高い水準の研究成果が創出された、または成果創出への萌芽が認められたといえよう。社会的インパクトとしては、サリドマイド発症に関わるセレブロンのがん作用、腸内フローラに関する研究などで大きなインパクトが示された。現時点では標的分子に到達していない解析技術であっても、今後、研究対象をより幅広い疾患・疾患モデルに広げることで、標的分子の同定に到達する可能性を秘めたポテンシャルの高い研究が多い。

15名からなる本研究領域から、258編の国際誌での発表、招待講演200件を含む328件の国内学会発表、招待講演52件を含む71件の国際学会での発表、18件の表彰・学会賞受賞が行われたことは顕著な成果である（研究課題あたり平均20編の論文発表、27件の学会発表、2件の特許出願）。また、研究者の主要論文に挙げられた35報の論文のうち、本研究者が筆頭著者のものは11報であり、今後も、幅広い共同研究ネットワークの中で、アクティビティーの高い研究を進め、大きな波及効果をもたらすことが予想される。なお、3年間の公表論文数が、20～50報となる研究者と、10報以下の研究者に2極化する傾向があったが、これは、研究課題の難易度に差があることに起因するものであり、研究領域として問題はない。

特許については、研究領域として29件（うち国際特許10件）の特許出願が行われている。採択以降に、領域内で新しい発明・概念が2件生まれたことは評価できるが、国際競争力を推し量る指標として国際特許の成果を見ると、第一期6件、第二期4件と必ずしも十分とは言えない。成果発表に留まるのではなく、積極的な知財獲得が望ましい。

以上により、本研究領域としての戦略目標の達成状況は総合的に特に高い水準にあると評価できる。

2. その他

本研究領域は、新規疾患関連因子の発見を目指した領域である。加えて、疾患関連因子の作用メカニズムの解明を目指し、階層をまたいだオミクス解析研究もおこなわれた。今後は、新規疾患関連因子の作用メカニズムをシステム生物学的観点からも解明するアプローチをとることで、創薬ターゲットの実用化の可能性をさらに高めることが重要になると

考えられる。「さきがけ研究」の研究期間は約3年半と短く、期間内に実用化まで至ることは極めて困難である。本研究領域で得られた研究成果を将来の疾患マーカーや新規創薬標的として応用するためには、コアファシリティ（共同研究施設）の充実や、ヒト臨床検体の入手のサポートを行いつつ、継続的な研究支援を検討する事が大切である。

一方、社会実装の窓口の一つである製薬企業から見て、本研究領域の研究成果はポストゲノム創薬の標的の探索と言う点で大きな魅力がある。創薬研究基盤の構築が、我が国の強みである一方で、最終成果としての新薬創出に関しては、海外の製薬企業に大きな遅れをとる現状がある。この遅れを回避するためには、実用化に向けての産官学連携が不可欠である。本研究領域発の革新的医療基盤技術の確立が、国内の製薬企業を巻き込みながら行われ、本事業が志向するバーチャルネットワーク型の研究体制がわが国で根付くことを期待する。