

研究領域「異分野融合による新型コロナウイルスをはじめとした感染症との共生に資する技術基盤の創生」事後評価（課題評価）結果

1. 研究領域の概要

本研究領域は幅広い分野の研究者の結集と融合により、新型コロナウイルスの感染拡大に対応する新たな戦略や、それに繋がる革新的な技術シーズの早期創出を目指します。2019年12月ごろ中国湖北省武漢市を中心に発生したとされる新型コロナウイルス感染症は、2020年3月11日には世界保健機関からパンデミックが宣言され、人々の日常や社会・経済活動に多大な影響を与えています。感染の再拡大等への懸念から社会・経済活動の長期の停滞を余儀なくされる中で、感染症危機に対して強靱な社会への構造的な変革と、それを支える科学技術イノベーションが早急に求められています。そこで本領域では、新型コロナウイルスを含む新興・再興感染症による社会・経済活動のダメージを最小限に食い止めるとともに、ウィズコロナ・ポストコロナにおける強靱な社会を創るため、あらゆる科学技術を総動員して、新型コロナウイルスをはじめとする新興・再興感染症との共生に資する技術基盤の早期構築を目指します。

2. 事後評価の概要

2-1. 評価の目的、方法、評価項目及び基準

戦略的創造研究推進事業・CRESTにおける事後評価の目的、方法、評価項目及び基準に沿って実施した。

2-2. 評価対象研究代表者及び研究課題

2020年度採択研究課題

- (1) 有田 正規（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授）
超高感度ウイルス計測に基づく感染症対策データ基盤
- (2) 井元 清哉（東京大学医科学研究所 教授）
先端ゲノム解析と人工知能によるコロナ制圧研究
- (3) 片山 浩之（東京大学大学院工学系研究科 教授）
新素材による環境中のウイルス検出・除去技術の創出
- (4) 川上 英良（理化学研究所先端データサイエンスプロジェクト チームリーダー）
Preclinical層別化に基づく新たなデータ駆動感染症制御戦略の創出
- (5) 神野 誠（国士舘大学理工学部 教授）
ウイルス変異を考慮した大量自動検査システムの研究
- (6) 千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 教授）
GTP代謝制御によるウイルス複製阻害技術の開発
- (7) 坪倉 誠（神戸大学大学院システム情報学研究科 教授／理化学研究所計算科学研究センター チームリーダー）
スパコンによる統合的飛沫感染リスク評価システムの開発と社会実装
- (8) 津本 浩平（東京大学大学院工学系研究科 教授）
Antibody-Based Molecular Designに基づくウイルスの機能制御技術およびセンシング技術の開発
- (9) 永井 健治（大阪大学産業科学研究所 教授）
感染症を在宅で簡易診断する技術基盤の開発

(10) 野田 岳志 (京都大学医生物学研究所 教授)

オルガノイドを用いた呼吸器チップの開発とウイルス病態解析への応用

2-3. 事後評価会の実施時期

2023年11月7日(火曜日)～11月8日(水曜日)

2-4. 評価者

研究総括

岩本 愛吉 日本医療研究開発機構研究開発統括推進室 室長

領域アドバイザー

浅井 潔 東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

河野 茂 長崎大学 名誉教授

小柳 義夫 京都大学国際高等教育院 副教育院長・特定教授

斉藤 史郎 (株)東芝 特別嘱託

齋藤 正男 東北大学 名誉教授

立川 愛 国立感染症研究所エイズ研究センター 室長

徳永 勝士 国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト(戸山) プロジェクト長

夏目 徹 産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門 首席研究員

西村 俊彦 スタンフォード大学創薬・機器開発研究所 ディレクター

藤巻 真 (株)AIST Solutionsプロデュース事業本部 副本部長

前田 秀雄 (公財)結核予防会 審議役

外部評価者

該当無し

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 超高感度ウイルス計測に基づく感染症対策データ基盤

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

有田 正規（情報・システム研究機構国立遺伝学研究所 教授）

主たる共同研究者

阿部 貴志（新潟大学工学部 教授）

植竹 淳（北海道大学北方生物圏フィールド科学センター 准教授）

大森 亮介（北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 准教授）

鈴木 治夫（慶應義塾大学 環境情報学部 准教授）

本多 了（金沢大学 理工研究域 教授）

松浦 俊一（産業技術総合研究所 化学プロセス研究部門 主任研究員）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|-------------|
| A+ 非常に優れている |
|-------------|

○総合評価コメント：

本研究課題は、新規の超高感度ゲノム増幅技術を活用し、様々な都市環境からのウイルス検出及びゲノム解読の技術を確立し、それらデータを公的データベースへの登録・公開を通じて広く研究者が利用しやすい環境を整備するとともに、そのデータ活用例として流行予測モデルの構築を目指した。

メソポーラスシリカにDNA増幅酵素を固定化した新規のMSE-PCR法により、1分子レベルの新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNAを増幅検出できる超高感度RT-PCR技術を開発し、現行法に対して約100倍の高感度化を達成し、論文発表及び特許出願を行った。当該技術は常温長期保管が可能で、低温管理が困難な発展途上国での感染症診断にも有用な技術として期待される。SARS-CoV-2の国内での流行を継続的にゲノムサーベイランスし、感染拡大が懸念される亜系統を対象にデルタ株AY.29やオミクロン株の4つの亜系統をPANGO命名委員会へ提案、登録した。新規亜系統をPANGO命名委員会へ提案する国内研究者は少なく、国際的な新型コロナウイルスゲノム研究コミュニティに対し、日本のプレゼンスを示す一役を担った。感染症対策にオープン・サイエンスを取り入れることができていない日本からの顕著な貢献であったと評価できる。また、地域行政と協力し、下水サーベイランスから全数把握の新規感染者数と高い相関が得られること、先取りして流行を検知可能であることなどを示し、自治体において現実的な社会実装を展開したことも高く評価できる。

研究チーム内の異分野融合や領域内外との広範な連携は特筆すべきであり、そのアクティビティを平時の臨床検査、創薬研究、環境ゲノム調査へ転用・継続し、次のパンデミック危機の到来時には、直ちに対応できる柔軟な体制として継続していくことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 先端ゲノム解析と人工知能によるコロナ制圧研究

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

井元 清哉（東京大学医科学研究所 教授）

主たる共同研究者

岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

小川 誠司（京都大学大学院医学研究科 教授）

福永 興彦（慶應義塾大学 医学部 教授）

宮野 悟（東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター 特任教授）

3. 事後評価結果

○評点：

A+ 非常に優れている

○総合評価コメント：

本課題では、感染拡大早期より呼吸器内科医が中心となってボトムアップにコロナ制圧タスクフォースを立ち上げ、120の病院や研究機関が参加する研究ネットワークに育て、国際コンソーシアム COVID-19 Host Genetics Initiative にアジア最大の cohorts として参画し、重症化に関連する15箇所のバリエーションの発見に貢献し、アジアのプレゼンスを示した。

6,400以上の感染患者検体（血漿、DNA、RNA）と臨床情報を収集し、約5,500症例の全ゲノムシーケンス、約3,000症例のRNAシーケンス、約1,400症例のプロテオーム解析、約500症例のメタボローム解析を実施し、グローバルレベルのマルチオミクス・データベースを構築した。患者群2,400名、コントロール群2,000名のGenome-Wide Association Study (GWAS) 個人別ジェノタイプデータ、患者群75名、コントロール群75名のシングルセルシーケンス元データ、それに対応したGWASデータ150名分をNBDC、EGAデータベースにて公開・共有し、オープンサイエンスを推進した。重症例約2,400症例のGWAS解析を実施し、DOCK2遺伝子の領域の遺伝子多型が65歳以下の非高齢者における重症化リスクと関連性を示すことを発見した。また、2021年に開催された第32回オリンピック及びパラリンピックの選手村において下水検査に協力し、下水中の新型コロナウイルス RNA 量と陽性確定者数との相関、下水中ウイルスRNA量の増加が個人検査による陽性者の発見より2日先行していたことなどを報告した。2021年夏の東京オリンピック前に日本国内で独自に進化したAY.29デルタ株が、20の国や地域で確認され、少なくとも55の独立した株がオリンピック開催時期に海外に流出したことを解明した。初診時の臨床情報から重症化を高精度で予測可能なAIを構築した。

実用化に向けた成果や展開としては、米国仮特許出願1件、オリパラ選手村での下水調査の技術を元に、塩野義製薬と島津製作所が公衆衛生上のリスク評価を行う合弁会社AdvanSentinelを設立した（2022年1月）。数多くの医療機関の協力を得て短期間にこれだけの成果を達成したことは特筆に値するものであり、今後も本研究で得られた臨床バイオ・データバンクを維持発展するとともに、迅速な臨床検体・情報の収集システム構築のノウハウを継承し、我が国のヒト医学研究において有効に活用されることを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 新素材による環境中のウイルス検出・除去技術の創出

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

片山 浩之（東京大学大学院工学系研究科 教授）

主たる共同研究者

加藤 隆史（東京大学大学院工学系研究科 教授）

手嶋 勝弥（信州大学先鋭領域融合研究群先鋭材料研究所 所長／教授）

仁科 勇太（岡山大学異分野融合先端研究コア 研究教授）

原本 英司（山梨大学大学院総合研究部 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

従来の水中ウイルスの測定法はエンベロープを持たないウイルスが対象であったが、本課題では、エンベロープを有する新型コロナウイルスを高感度で検出することを可能にするため、ウイルスを吸脱着する新素材の開発によって効率的な濃縮法を確立するとともに、ウイルスを高効率で除去するための新素材を開発し、優れたウイルス除去・不活化性能を実現することを目指した。

エンベロープウイルスに高い吸着性を示す、化学修飾綿ガーゼ、ビール粕ニトロセルロース膜、酸化グラフェン素材や、ウイルス除去性能を有する自己組織化液晶膜など、複数の新素材の開発に短期間で成功している。また、領域内の他研究チームと協力したオリンピック選手村での下水疫学調査、養護施設での浸漬型サンプリング法の社会実装に向けた検討も進んでおり、施設排水からのウイルスサーベイランスの実現に貢献することが期待される。さらに、都市環境工学、材料化学、感染症研究の専門家が異分野融合を構成し、計測機器や水処理メーカーなどの企業群が加わり、一体感のある運営がなされてきたことも評価できる。

ウイルス濃縮法は熱帯地域の開発途上国において実用化が期待され、成果の社会実装やグローバル展開が期待される。今後も引き続き、特許のオープン・クローズ戦略を適切に使い分けながら、企業への技術移転を進めるとともに、既存手法とのベンチマーキング、技術の標準化、評価指標の確立などに取り組んでいくことを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： Preclinical 層別化に基づく新たなデータ駆動感染症制御戦略の創出

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

川上 英良（理化学研究所先端データサイエンスプロジェクト チームリーダー）

主たる共同研究者

金田 篤志（千葉大学大学院医学研究院 教授）

佐藤 佳（東京大学医科学研究所 教授）

中岡 慎治（北海道大学大学院先端生命科学研究院 准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|-----------|
| B やや劣っている |
|-----------|

○総合評価コメント：

本課題では、大規模社会 PCR 検査システムを活用し、数千人の健常者、無症候者の唾液、鼻咽頭スワブサンプル中に含まれるヒト由来、微生物由来の DNA、RNA を網羅的に計測し、機械学習と統計・数理モデルを融合したアプローチにより、個人ごとの発症・重症化リスクの発症前に評価する方法や、発症・重症化リスクの多様性を考慮した流行動向予測モデルも開発し、個別化感染制御戦略を創出することを目指した。

次期流行株の出現をいち早く捕捉するシステムを開発し、世界に先駆けて変異株の迅速な性状解析をなしたことは、今後の新興感染症に対する初期対応において大いに貢献すると評価される。自治体や医療機関などと連携し、多数の唾液検体を収集・処理・管理するスキームを構築、3,000 を超える唾液検体と情報の収集を達成し、入院患者、発熱外来受診者、ワクチン接種者等の唾液検体を用いて各種解析を実施し、COVID-19 の病態・ワクチン副反応等に関連する因子の抽出に成功しており、唾液は非侵襲的に採取することができることから、医療現場のみならず、職場や個人での健康管理を目的とした検査検体としての活用が期待される。本研究で得た検体・情報データベースと解析手法を活用し、他感染症や疾患も視野に入れた研究を進め、特に今なお多くの感染者に影響を与えている後遺症の実態解明への発展も期待する。

一方で、当初の目的であった、唾液検体を用いた発症前の予後予測については、後に実際に発症したデータ数が限られるため、発熱の有無の予測を行うまでにとどまっており、重症化予測を精度良く行うには対象を広げてスケールするなど今後さらなる検討が必要である。

研究のアプトットに関しては特筆すべきものがあり、特に世界に先駆けた変異株解析の成果は、今後の新興感染症に対する初期対応に対して大きく貢献できる経験である。単に状況に流されることなく、状況を捉え成果を切り取った手腕は極めて優れたものである。ただし、本チームとして当初提案した目標について、成果内容の説明が十分なされたとはい判断できない。この厳しい評価結果は今後の研究への期待の裏返しと捉え、さらに発展されることを願う。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： ウイルス変異を考慮した大量自動検査システムの研究

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

神野 誠（国士舘大学理工学部 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

本課題では、新型コロナウイルスの感染拡大により明らかとなった国内のPCR検査機器、検査体制の課題を踏まえ、新たな大量自動検査システムを構築するため、ロボット研究者が直接検査現場を確認した上で、コンセプトの提示、要素技術の開発、検査情報を含めた統合システムを構築し、コンセプトの部分モデルにより、提案するシステムの有効性を検証することを目指した。しかし、大型汎用性の特に海外の機器が急速に整備され、状況に即した柔軟な目的の修正を要した。そこで、次期パンデミック対策においても主要な役割を果たすと想定される地方衛生研究所の見学やヒアリングを行い、今回のパンデミック時に検査件数が50-300件/日程度にばらつく一方、持ち込まれる検査容器が多種にわたって手作業に頼らざるを得ない状況だという課題を新たに抽出した。

見出した課題の解決に向け、規格の異なるさまざまなチューブやチップ等を自動で一括して扱う装置開発を非常に高いレベルで実現し、プロトタイプから生産型までの道筋をつけたことは高く評価できる。特に、自動マイクロチューブキャッパーはこれまで開発事例がなく、BSL4レベルから通常の実験室まで適用範囲は極めて広く汎用性を持ち、ラボラトリーオートメーションを手掛ける企業とライセンス契約を締結し、技術移転を開始していることも特筆に値する。

感染性検体を扱う上で問題となる実験者の感染リスク、サンプル間のコンタミネーションの低減などについても考慮されており、感染症診断に限らず臨床検査の現場等での活用が期待されるものであり、引き続き、本研究で開発した要素技術を用いた感染症検査システムを完成することを期待する。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： GTP 代謝制御によるウイルス複製阻害技術の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

千田 俊哉（高エネルギー加速器研究機構物質構造科学研究所 教授）

主たる共同研究者

川口 敦史（筑波大学医学医療系 教授）

佐々木 敦朗（慶應義塾大学政策・メディア研究科 特任教授）

竹内 恒（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

中川 草（東海大学医学部 准教授）

林 良雄（東京薬科大学生命科学部 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

本課題では、さまざまなウイルスの増殖に共通する宿主因子を作用点とすることで、ウイルス感染症一般に適用可能な治療戦略というユニークな構想の下、細胞内タンパク質合成のエネルギー分子であるGTPの代謝調節を標的としたウイルス増殖阻害剤の開発を行い、そのコンセプトの実証を試みると同時に、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に特異的な阻害剤も開発し、両剤の併用による相乗効果を検討すべく、異なるタイプの薬剤の開発を進めた。

GTPセンサーであるPI5P4K β やGTP合成の鍵酵素IMPDH2について構造と機能の両面から分子機序解析が進展し、GTP代謝研究にインパクトのある成果が得られている。具体的には、PI5P4K β を阻害することでSARS-CoV-2だけでなく、A型インフルエンザウイルスの感染も阻害できることを明らかにし、コンセプトの有効性を証明した。また、SARS-CoV-2に特異的な阻害剤の開発において、既存薬より強力な抗ウイルス活性を持つ3CLpro不可逆的阻害剤の開発に成功したことは評価される。ただし、3CLproは国内外の製薬企業も開発し、既承認薬が既に複数存在する。社会におけるアカデミアと企業の協力関係も視野に入れながら、今後の開発を進めて頂きたい。メタボローム解析により、ウイルス感染により生ずる細胞の代謝変化を明らかにすることにより、ウイルス学研究としても重要な基礎的知見が得られており、ウイルス複製、免疫応答/炎症反応双方でのGTP代謝の役割や制御機構を明らかにしていけば、重症化阻止を目的としたウイルス感染症治療薬としての作用点も見出せる可能性が期待される。

新規薬剤の開発状況は大きな可能性を感じさせるが、実用性の面で、GTP代謝のような基本的な細胞機能への介入においては、宿主応答に対する影響や副反応、生体内での有効濃度などが重要になるので、今後は細胞レベルに加えて動物モデルでの注意深い検証をさらに進めることが望まれる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： スパコンによる統合的飛沫感染リスク評価システムの開発と社会実装

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

坪倉 誠（神戸大学大学院システム情報学研究科 教授／理化学研究所計算科学研究センター
チームリーダー）

主たる共同研究者

飯田 明由（豊橋技術科学大学機械工学系 教授）

伊藤 一秀（九州大学大学院総合理工学研究院 教授）

鍵 直樹（東京工業大学環境・社会理工学院 教授）

山川 勝史（京都工芸繊維大学機械工学系 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

本課題では、スーパーコンピュータ「富岳」を活用し、ウイルスを含む飛沫・飛沫核の体内での発生から室内空気中での移流・拡散、さらに居住者への暴露・感染に伴う体内動態と免疫システム応答・生理反応までを包括的にシミュレーションにより解析する統合的システムの構築を目指した。

新型コロナウイルス感染症対策において最も重要な課題の一つであるエアロゾル感染とその対策について、実際のCTデータを用いたin silico気道モデルや宿主反応モデルを実装することで、予測可能なモデルの開発に成功し、総合的感染リスク評価システムとして確立したことは、今後の新興呼吸器感染症対策に大きく寄与すると評価できる。また、ゼネコン、空調メーカーなど、業界のキープレイヤーを的確に巻き込んだ産学官のコンソーシアムを形成し、社会実装に向けて着実な取り組みを進めるとともに、政府機関等の意思決定やガイドラインの策定への貢献をしたことや、マスメディアを通じて感染評価システムの動的可視化に関する情報発信を多数行ったことは、社会に大きく貢献したと評価できる。

今後は、室内感染リスク評価については実地疫学の実症例との総合的評価を行い、ウイルスの体内動態については臨床研究との連携を図ることで、より一層の進展を期待する。シミュレーションや呼吸器数値人体モデルなどについて、スパコンの利用なく、多くの研究者が利用できるように展開することも望まれる。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： Antibody-Based Molecular Design に基づくウイルスの機能制御技術およびセンシング技術の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

津本 浩平（東京大学大学院工学系研究科 教授）

主たる共同研究者

高橋 聡（東北大学多元物質科学研究所 教授）

橋口 隆生（京都大学医生物学研究所 教授）

福原 秀雄（北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所 准教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

本課題は、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）を標的としてAntibody-Based Molecular Designを実現するために、抗体エンジニアリングとしてのタンパク質工学、精密な分子メカニズムの解明と薬剤設計を可能にする構造生物学、低分子化のための有機合成化学、そして、高感度な分子動態と制御機構を解明できる一分子計測などの分光学的手法を高度に融合させ、中和抗体等機能抗体の低分子量化によってSARS-CoV-2に対する新規治療薬及び診断薬創出へ向けた技術開発を目指した。

ウイルス感染症への適用を念頭に、中和抗体の低分子量化を目指して単ドメイン化、環状化に取り組み、必要な実験条件や抗体の物性-配列-構造相関に関する新たな知見を得るとともに、抗原と中和抗体の立体構造から変異と抗体認識の関係性を明らかにした成果は高く評価できる。また、クライオ電顕やX線構造解析技術を駆使し、様々なSARS-CoV-2変異体のSタンパク質や中和抗体の構造解析を精力的に行い、中和抗体からの逃避やACE2受容体認識のバランス変化を解明した成果は、今後のウイルス変異の予測や医薬品開発に役立つ貴重な情報を提供するものである。

ただ、開発中の中和抗体を診断薬や治療薬開発に役立てるためには、低分子量化と一見相反する高親和性も達成しなければならないと思われる。この点も踏まえつつ、今後も引き続き新たなペプチド創薬の視点の開拓を期待したい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： 感染症を在宅で簡易診断する技術基盤の開発

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

永井 健治（大阪大学産業科学研究所 教授）

主たる共同研究者

西野 邦彦（大阪大学産業科学研究所 教授）

藤原 大佑（大阪公立大学大学院理学研究科 講師）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|---------|
| A 優れている |
|---------|

○総合評価コメント：

本課題では、高輝度化学発光タンパク質（eNL）と分子量の小さいHelix-Loop-Helix（HLH）ペプチドを組合せ、病原体等を特異的に検知して発光させ、スマホで撮影して診断できる簡便で迅速な分子センサーシステムの構築を目指した。血管内皮増殖因子 VEGF に結合する HLH ペプチドを用いてシステムが稼働することを証明し、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の RBD を標的とした検査システムの開発を行い、新興・再興感染症との共生に資する技術基盤の確立を目指した。

ウイルス量が少ない時でも高精度な検出を実現するため、3つのプロテアーゼが増幅カスケードとなって発光シグナルを100倍増強するという優れた着想を実験的に実証したことは高く評価される。また、RBD 特異的な HLH ペプチドについては、nM レベルのペプチドを元に pM オーダーのアフィニティーを持つプローブを単離したことは特筆に値する成果である。一方、強力な化学発光と高アフィニティーを持つ HLH プローブ、それぞれの開発については高い成果をあげたが、この2者の組合せによる統合システムの稼働については VEGF の検出に留まり、SARS-CoV-2 の検出システムの検証にまでは至っていない。また、このシステムが検査キットとして成り立ち、製品として自宅で簡単、かつ安全に使用可能なシステムとするための展望を提示できなかった。

研究開始当初に比較して様々な検査機器が開発されている状況から、社会実装に向けては感度、特異度、製造コストなどでの比較優位性を明確にしていくことに期待したい。また、今後の新興感染症対策において、スマートフォンで簡易に調べられる自己検査法は大いに期待される技術であるが、他の検査への応用の可能性についても検討を重ね、連携先企業とも協力しながら全体システムの構築に向けてさらに研究を進めて頂きたい。

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名： オルガノイドを用いた呼吸器チップの開発とウイルス病態解析への応用

2. 研究代表者名及び主たる共同研究者名

研究代表者

野田 岳志（京都大学医生物学研究所 教授）

主たる共同研究者

永樂 元次（京都大学医生物学研究所 教授）

後藤 慎平（京都大学 iPS 細胞研究所 教授）

横川 隆司（京都大学大学院工学研究科 教授）

3. 事後評価結果

○評点：

| |
|-------------|
| A+ 非常に優れている |
|-------------|

○総合評価コメント：

本研究課題では、ヒトの ES 細胞や iPS 細胞から分化誘導した鼻腔上皮・気道上皮・肺胞上皮オルガノイドを搭載した「呼吸器チップ」を開発することによって、ヒトの鼻腔から肺胞に至る気道を再現し、新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の増殖や病態発現機構を解明するとともに、様々な呼吸器ウイルス感染症の革新的な研究ツールとして展開することを目指した。

気道チップと肺胞チップを使い分け、SARS-CoV-2に対する免疫応答が気道と肺胞で異なること、SARS-CoV-2とインフルエンザウイルスでは、両チップにおける細胞傷害程度と免疫応答が異なること等を示した。その結果は、ヒトの感染から得られるエビデンスと合致するものであり、呼吸器チップが今後の感染症研究に有用な基盤技術になることが期待される。ヒトES細胞から分化誘導した鼻腔オルガノイドの感染実験により、SARS-CoV-2はまずACE2を発現する呼吸上皮に感染し、インターフェロンを発現させる。その結果、ACE2が発現誘導された嗅上皮にも感染を拡大し、嗅上皮に存在する嗅神経前駆細胞にも効率よく感染し、細胞死が誘導された。この結果は、ヒト鼻腔上皮におけるSARS-CoV-2の増殖機構と長期的な嗅覚障害の発症メカニズムの一端を明らかにしたものと考えられる。さらに、SARS-CoV-2変異株を異なる温度でヒト肺胞オルガノイドに感染させたところ、オミクロンが高温で増殖しづらい性質を持つことが示された。これは、オミクロン株の低病原性（肺炎が少ないこと）を示す要因の一つであり、オミクロン株感染患者に対する解熱剤の適切な使用法を示唆する臨床的にも重要な成果である。

特許出願2件、企業連携も豊富で、社会実装に向けて真剣に取り組んでいる。今後、より強力なサポートを得て、大量生産によるコストカット、ロボット技術と組合せることにより、この技術が社会で幅広く利用されるようになることを期待する。