

さががけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」

研究領域事後評価報告書

総合所見

炎症は本来生体防御に必須の反応であるが、適切に消散せずに慢性化することで、心疾患、脳血管障害、神経変性疾患、がんの発症・重症化など種々の慢性疾患の病態形成に密接に関与している。これらはいずれも超高齢化社会を迎えた我が国の医療行政において負担が極めて大きい疾患であるが、炎症の慢性化の機構については未解明な部分が多い。したがって、炎症の慢性化機構の解明と制御は、産官学の連携を強めて早急に取り組むべき国家的課題である。

我が国は伝統的に免疫学の研究分野で世界をリードしてきており、画期的な新薬に繋がる基礎研究でも世界に貢献してきた。一方で、オートファジー機構、エピジェネティック制御、miRNA による発現調節、エクソソームを介した細胞間情報伝達など生体システムを制御する新しいメカニズムが次々と明らかになってきており、遺伝子編集技術、タンパク構造解析技術、各種イメージング技術、シミュレーション技術などの急速な進歩も踏まえて、多様な研究ツールを縦横に駆使し、慢性炎症と疾患発症・重症化のメカニズムの核心に迫る研究体制が強く求められていた。このような背景、時期において、さががけで「炎症の慢性化機構の解明と制御」、CREST で「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」が研究領域として設定されたことは、極めて適切であったといえる。

本研究領域で採択された研究課題は、多岐にわたる炎症研究をカバーするに十分な多様性に富んでいた。高津研究総括の強力なリーダーシップのもと、CREST 研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」との有機的な連携が図られるとともに、研究課題間における多くの共同研究成果が共著論文として発表されるなど、研究課題間の連携も推進されていて、研究総括の掲げた運営方針のもと、研究進捗状況の把握と評価も十分に行われていたと判断される。国際誌へ掲載された論文件数は 399 件であり、大半の研究者は著名な雑誌に多数の論文を発表し、25 名が延べ 57 件の国内外の学術賞を受賞するなど、国際的にも評価の高い研究成果をあげた。

一方で、出願された特許の約半数が国際特許であることは「さががけ」としては評価できるが、出願特許の総数は 16 件であり、知的財産権の取得が可能と思われる研究成果の幾つかが出願されていなかった点は今後の改善点である。

以上を総括し、本研究領域は総合的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 研究課題の選考方針

未解明な炎症の慢性化機構を解明するには、様々な角度からの検討が必要である。また、

当該研究分野での国際競争力を獲得するには、個人の独創性を重んじた先鋭的なアプローチを積極的に取り入れていく必要がある。こうした観点から今回の選考方針は極めて妥当であったといえる。

②領域アドバイザーの構成

12名の領域アドバイザーの構成は、本研究領域の先進性に鑑みて、十分な経験を有するメンバーであった。一方で、本研究領域の研究課題における学問分野の広さを考慮すると、領域アドバイザーの専門分野は免疫学が中心であり、がんなどに関与する専門家が不在であるなど、もう少し他の分野の研究者を加えてもよかったと思われる。

③研究領域のマネジメント

5年間に10回の領域会議が開催され、進捗状況の把握と領域アドバイザーによる指導が適切に行われた。研究開始早々にサイトビジットを行い、実際の研究環境を把握し、また研究倫理に関する意識向上を図るなど、事業全体を俯瞰して研究領域のマネジメントを堅実に進め、CREST研究領域「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」との連携を重視し、Webサイトの共有等による交流を図ったことは、研究推進事業の効果的運営の観点からも高く評価できる。

④採択研究課題

多数の応募（612件）に対して18名の外部評価者を加え、各提案について3名が査読し、面接対象者を選定後、面接選考を行った。その結果、免疫反応に関わる要素研究、モデル動物の作出、イメージング等の新技術開発のみではなく、がん、肥満・心血管障害・糖尿病、腸炎、腎炎、アルツハイマー病などの広範な疾患の発症および悪性化と慢性炎症を結びつける視点から研究課題が幅広く選ばれ、良好な研究領域の推進に繋がり、さきがけの研究期間に鑑みて十分な成果を生み出す要因になったと評価される。

⑤研究費の配分上の工夫、その他

19名の研究者がさきがけ採択後に所属が異動しているが、研究遂行に支障なく研究支援が継続的になされ、研究加速、共同研究等に対して適切に研究費が配分され、ライフイベントに応じて研究期間を延長するなど、研究の円滑な推進についても十分な配慮がなされていたと判断される。また、研究課題の遂行中に11名の教授昇進を含め、37名中30名の研究者が順調に上位職への異動を果たしていることは、さきがけ期間中にあげた研究成果が認められた証左であり高く評価できる。

以上により、本研究領域の研究マネジメントは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

個々の研究については、国際的に見ても高い水準の学術的成果を多くあげており、今後の抗炎症薬の創薬研究への寄与が期待できる成果も得られた。例えば、井垣研究者・茂呂研究者に日本学術振興会賞、七田研究者・斉藤研究者に文部科学大臣表彰・若手科学賞が授与され、有田研究者は科研費・新学術領域研究「リポクオリティ」の領域代表となっている。大谷研究者の肥満と発がんの研究、茂呂研究者の自然リンパ球の研究は当該分野の研究を国際的にも牽引している。さらに、新研究者の腸内細菌叢の研究、佐野研究者の心不全の研究、鈴木研究者の交感神経による慢性炎症制御の研究、南野研究者の肥満と糖尿病の研究など、国際的にも高い評価の成果が得られた。斉藤研究者のアルツハイマー病マウス、加藤研究者の慢性腎炎マウス、菅波研究者の非アルコール性脂肪肝炎マウス、杉浦研究者の脂質メディエーター局在の可視化技術などは、今後の抗炎症薬の創薬研究に多大な寄与が期待できる。国際誌への論文掲載は 399 件であり、被引用件数が 200 件を大きく上回る論文、ハイライト論文等も複数あるなど、注目度の高い論文が多く発表された。さらに、33 件のプレス発表、主要なものだけでも 32 件のメディアを通じた成果発信など、研究成果のアウトリーチ活動も活発に行われた。

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

2. 研究領域の活動・成果を踏まえた今後の展開等についての提言

(1) 本研究領域の活動や成果の基礎的・基盤的研究へのフィードバックと展開への方策

本研究領域の活動を通して、当該研究分野において、国内のみならず国際的にもリーダーとなりうる人材が育成されつつある。このような人材に対しては、継続して支援し、当該研究分野を一層リードしていくことが望まれる。本研究領域は今年度で終了し、同一戦略目標のもと開始され、現在は国立研究開発法人日本医療研究開発機構に移管されているAMED-CREST の研究領域も次年度で終了するが、メカニズム解明の糸口が見出せた段階であり、「炎症の慢性化機構の解明」という戦略目標は、今後も継続して取り組むべき重要な課題である。

(2) 本研究領域の活動や成果を、社会還元や産業化・実用化に向けて実現させるための方策

本研究領域では、七田研究者の脳梗塞に対する新規治療法の開発をはじめとした動物モデルでの治療効果の実証や、斉藤研究者のアルツハイマー病モデルをはじめとした創薬研究に有用な動物モデルの確立など、今後の応用が期待される成果が多く見受けられた。中江研究員は、大腸炎抑制機構に腸内細菌叢とマクロファージなど免疫担当細胞が連携して関与する重要な成果を得ており、さらに多数の共同研究を立ち上げている。これに産業界が連携すれば新しい診断法や治療法の開発につながることも可能であろう。いち早く国際特許出願し、ベンチャーを立ち上げた例、大手企業へのライセンスに至った例に加え、企業との共同研究が進行中の例も多数あり、本研究領域の成果への産業界の期待の高さが窺

える。一方で、399 件の国際誌への論文投稿に比べて特許出願数が 16 件にとどまっていることから、重要な研究成果が知財化されていない可能性が懸念される。個々の研究者、とりわけさきがけの若手研究者が知財化や産業化まで独自に対応することは困難であり、知財化のための支援、さらには産業界とのマッチングの場の提供などを、本研究領域の終了後も JST として積極的に取り組むことを検討して頂きたい。

(3) その他の提言

本研究領域の約 3/4 の研究課題は、研究期間が 3 年であった。ライフサイエンス分野の一流雑誌では、投稿後に大量の追加実験が要求されるケースが増えている。研究期間が 3 年では、投稿にたどり着いても、雑誌から要求される追加実験に対応できず、論文掲載に至らない研究課題が生じる恐れがある。全ての研究課題を 5 年で採択して、3 年目の中間評価で残り 2 年の補助を継続するか否かを判断する方式にしたほうが、質の高い研究成果がより多く得られるのではないかと思われる。

免疫炎症関連は、要素還元的な研究課題が多数提案されうる分野である。本研究領域では、基礎研究にあつては、斬新な分子メカニズムを追求するものに絞り込み、また臓器間の連関や組織を構成する細胞の相互作用などシステムに関する研究課題も選ばれた点は、評価できる。また、イメージングなど新しい測定手段に関する研究課題を取り入れたことで、研究領域全体の奥行きが増し、本さきがけを契機に事業終了後も新たな共同研究が数多く立ち上がることを予感できる。一方で、出口を指向するとどうしても特定の研究課題に集中的に資金が投入される傾向が生じるが、研究の加速化、国際競争力の強化の観点では避けがたい面もあるので、研究支援機関は他の研究プログラムの動向も注視しつつ、公平性と妥当性を持った領域設計や事業運営にあたる必要がある。