

水島パネル

・中間評価（ステージゲート審査）の実施時期

2023年11月18日、12月2日

・評価者

創発PO

水島 昇 東京大学 大学院医学系研究科 教授

創発AD

乾 隆 大阪公立大学 大学院農学研究科 教授

大戸 茂弘 九州大学 大学院薬学研究院 教授

大場 雄介 北海道大学 大学院医学研究院 教授

糸 昭苑 東京工業大学 生命理工学院 教授

後藤 典子 金沢大学 がん進展制御研究所 教授

竹田 潔 大阪大学 大学院医学系研究科 教授

土居 久志 大阪公立大学 研究推進機構 特任教授

中山 啓子 東北大学 大学院医学系研究科 教授

深水 昭吉 筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授

南 康博 神戸大学 大学院医学研究科 教授

梁 明秀 国立感染症研究所 ウイルス第三部 部長

所属・役職は評価時点のもの

五十音順

・研究課題別中間評価（ステージゲート審査）結果

1. 研究課題名： 生体親和性分子が担う環境ストレス応答医農薬品の創生

研究代表者： 有澤 美枝子（九州大学 大学院農学研究院 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、認識部として剛直な環構造と柔軟なリンカー部を併せ持つ構造が高い生体親和性を有することを基盤に構造展開を行い、実社会のニーズに応える特徴的な医農薬品を開発することを目的としている。

フェーズ1では、ロジウム触媒を用いた非対称ウレア化合物の合成法やペプチドジスルフィド開裂・挿入反応の開発を行い、さらに、これらの独自の反応を基に、生物活性を有する有機小分子を創製している。特に、多数の農薬や創薬の候補化合物の有機小分子の設計と合成に成功している。フェーズ2の研究計画は妥当であり、創発らしくさらに大胆に挑戦し、独自の有機合成化学と分子設計による医薬品や農業薬剤の開発を大きく期待する。

2. 研究課題名： RNA 修飾が創発する生命原理の理解と応用

研究代表者： 魏 范研（東北大学 加齢医学研究所 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、細胞外修飾ヌクレオシドの産生・排出機序の解明と修飾ヌクレオシドの生理作用の解明を行い、修飾ヌクレオシドによる疾患治療及び診断への応用を目的としている。

フェーズ1では、「修飾ヌクレオシド生理学」の創発を目指して、修飾ヌクレオシドの産生・排出機構、作動原理・生理機能、疾患応用の観点で展開した。修飾ヌクレオシドの蓄積機構を見出してその病態学的意義について明らかにした点は高く評価できる。フェーズ2の研究計画では、さらなる掘り下げとマウスモデルや患者検体を用いるなどによって、より病態生理に迫り、修飾ヌクレオシドの細胞外での役割・機能解明に加えて疾患やバイオマーカーへの応用を期待する。

3. 研究課題名： 骨・免疫・がん連関に基づく、がん骨転移の病態理解と制御
研究代表者： 岡本 一男（東京大学 大学院医学系研究科 特任准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、骨転移誘導に関わる骨環境形成、及び骨構成細胞、がん細胞、免疫細胞の三者関係の理解に基づいた骨転移巣の腫瘍微小環境を解明し、がん骨転移の予防・治療法を開発することを目的としている。

フェーズ1では、骨転移における RANKL の機構解明、マクロファージが T 細胞活性化抑制と腫瘍進展を促すことなど、様々な骨転移機構を明らかにした。これまでの骨免疫学の研究経験も生かして成果を上げている。フェーズ2の研究計画では、骨組織微小環境の形成に関わる因子群の同定と分子機序の解明を予定しており、骨構成細胞による新規の転移制御機構や、造血障害と転移との関連について、独自性・独創性の高い研究展開を期待する。

4. 研究課題名： 直接リプログラミングによる長期生存能を持つメモリーT細胞の誘導
研究代表者： 籠谷 勇紀（慶應義塾大学 医学部 先端医科学研究所 がん免疫研究部門 教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、未分化メモリー形質を有する T 細胞に特徴的な転写ネットワークを、終末分化状態に陥った T 細胞に再構築することで、長期生存能を再獲得させることを目指している。

フェーズ1では、T細胞リプログラミング法を探索し、3つの転写因子のノックアウトにより、セントラルメモリー形質の再獲得が起こることを見出した。目標達成に向けて精力的に取り組んでおり、成果も十分に得られている。フェーズ2の研究計画において、一過性遺伝子抑制による抗腫瘍効果の上昇が見出せれば、さらにブレークスルーとなる。フェーズ1の研究の成果をさらに発展させ、臨床応用まで進めるとともに、共同研究（PI ポリアミドによる転写活性阻害やアンチセンスオリゴ DNA による翻訳阻害）の発展を期待する。

5. 研究課題名： 胎児医療に向けた神経発達障害発症機構の解明
研究代表者： 笠井 淳司（大阪大学 大学院薬学研究科 准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、対症療法しか選択肢がない発達障害、特に自閉スペクトラム賞（ASD）において、発症機構を明らかにし、モデル動物の介入実験による検証を通じて胎児医療を実現するための道筋を示して根本的な精神疾患治療（原因療法）に繋げることを目指している。

フェーズ1では、ヒト型 ASD モデルマウスの社会性行動時の全脳イメージング・全脳活動マッピングを行い、視覚皮質や帯状皮質の特定の脳領域の神経活動が行動異常に関連している可能性を見出している。フェーズ2の研究計画では、関係する脳の領域の解析を進めるなど、焦点を絞って研究を進めることで、神経発達障害発症機構の解明が進展することを期待する。

6. 研究課題名： がんに起因する宿主の多細胞連関の異常に関する統合的研究
研究代表者： 河岡 慎平（東北大学 加齢医学研究所 准教授 / 京都大学 医生物学研究所 特定准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、がん悪液質の病態解明を目指し、がん悪液質における宿主病態生理のメカニズムを明らかにして、がん悪液質を強力に抑制する方法を見つけることを目的としている。

フェーズ1では、ヒト肝臓のゾネーションの破綻や、ニコチンアミド-N-メチルトランスフェラーゼががん依存的なウレア回路の異常（肝臓代謝変容）に関与していることを発見した。また、マウスモデルだけでなく、乳がん患者のがん転移時の CD169+マクロファージの減少や低アルブミン状態と免疫抑制も明らかにしており、評価できる。フェーズ2の研究計画において、がん悪液質の発症機構を明らかにすることが重要なポイントであり、研究の幅を広げる一方、独自性を失うことにならないよう、悪液質に軸足をおきつつ研究を展開されることを期待する。

7. 研究課題名： 非感染性自然免疫活性化機構の全貌解明
研究代表者： 倉石 貴透（金沢大学 医薬保健研究域薬学系 准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、感染非依存的な自然免疫活性化の分子メカニズムを解明するために、つまむ刺激から抗菌ペプチドの発現・自然免疫活性化の機構解明に挑むことを目的としている。
フェーズ1では、つまみ刺激による抗菌ペプチド Drosomycin の発現誘導に関わる構成因子 Bap60 を見出した。非感染性自然免疫活性化に関連する分子や経路を明らかにしつつ多面的なアプローチで研究を進めており、新たな因子の同定が見込まれる。目標達成に向けて精力的に取り組み、成果も十分に得られている。フェーズ2の研究計画において、つまむ刺激を感知する非感染性自然免疫センサーを同定することを主要な目標としている。また、つまむ刺激以外に非感染性自然免疫を誘導する刺激の探索も計画に盛り込まれており、適切な計画となっている。つまむ刺激以外の他の刺激との共通性を見出すことで生理的な意義や新たなセンサーを見出して行くことを期待する。

8. 研究課題名： がん細胞誕生時の生体内反応の解明
研究代表者： 昆 俊亮（東京理科大学 生命医科学研究所 講師）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、正常間質からがん間質へと遷移する「がん臨界」の分子実体を明らかにすることを目的としている。
フェーズ1では、マウス腸管より直接的に発がんするマウスモデルを用いて、超早期の発がんモデルのイメージングから、リンパ管内皮細胞では EndMT（Endothelial-to-Mesenchymal Transition）のマーカー分子の発現が増加することを見出した。フェーズ2の研究計画では、がんにおける揺らぎの仮説を実証し、がん微小環境を標的とした新たな治療法・予防法の開発に結びつく成果を期待する。

9. 研究課題名： EMM アセンブリーアッセイによるグラム陰性菌制御法の創出
研究代表者： 塩田 拓也（宮崎大学 フロンティア科学総合研究センター 准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、EMM（E.coli Microsomal Membrane）アセンブリーアッセイにより、グラム陰性菌の外膜タンパク質の50%以上を構成するバレル型膜タンパク質を標的とした、グラム陰性菌の制御法を確立することを目的としている。
フェーズ1では、外膜タンパク質に存在する特徴的な局在化シグナル「Internal signal」の発見、その分子機構解析、標的部位探索、in silico スクリーニング等の研究成果を上げている。また、他の創発研究者との共同研究も精力的に行い、興味深い成果につなげている。フェーズ2の研究計画では、大腸菌以外の様々なグラム陰性菌（ヘリコバクター・ピロリ菌等）を対象としたアセンブリー解析が計画されており、将来的な薬剤耐性菌の治療等への応用を期待する。

10. 研究課題名： プロリン異性化による立体的ヒストンコードの解明
研究代表者： 島田 緑（名古屋大学 大学院医学研究科 教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、タンパク質のプロリン異性化という観点からヒストンの立体性に着目し、その遺伝子発現制御の実証や生物学・医学的意義の解明を目的としている。
フェーズ1では、ヒストンのプロリンの異性化が遺伝子発現を調整することを見出しており、着実な成果を上げている。フェーズ2の研究計画においては、構造解析、機能解析、創薬など挑戦的な内容となっている。FKBP52 はほとんどのがんで高発現していることから、がん等の病態との関連や FKBP52 の活性制御機構などについての成果を期待する。

11. 研究課題名： 休眠が惹起する低代謝適応のメカニズムの解明とヒト組織への実装化
研究代表者： 砂川 玄志郎（理化学研究所 生命機能科学研究センター チームリーダー）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、哺乳類の休眠中の低代謝適応機構の分子基盤を明らかにし、ヒト iPS 細胞由来組織への実装に着手することで、低代謝機構の臨床応用への道筋をつけることを目的としている。
フェーズ1では、QIH マウスモデルを用いた網羅的遺伝子解析と遺伝子改変マウスを用いた関連因子の探索、QIH の腎虚血時の病態の進行抑制について検証を行った。QIH 中で発現が上昇する 29 遺伝子を抽出してそのロックアウトマウスを作製するなど精力的に取り組み、時間がかかる研究にも関わらず、丁寧に計画し進捗している。フェーズ2の研究計画では、低代謝適応の基本原理の解明と疾患や老化のコントロール等、応用研究における成果を期待する。

12. 研究課題名： 幼少期の社会的環境が成熟後の生きやすさに及ぼす影響
研究代表者： 高柳 友紀（自治医科大学 医学部 講師）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、幼少期の社会的環境による社会性やレジリエンス（困難や逆境を乗り越える力）の発達に着目し、これに関連する分子と神経回路を網羅的に探索して同定することを目的としている。
フェーズ1では、タモキシフェン存在下で神経活動依存的に Cre が機能する FosTRAP ラットや、オキシトシン受容体-Venus-Flippase ノックインラットを作成し、各種遺伝子改変動物モデルを用いた行動評価系を構築するなど、意欲的に取り組んでおり、派生的なデータも得られている。また、複雑な社会行動の自動解析システムと音源定位システムの融合には独自性がある。フェーズ2の研究計画では、ラットの集団行動の自動解析システムの完成、幼少期の社会的環境によるオキシトシン神経回路の可塑的变化や糖鎖修飾の意義、及びそれらの解明を期待したい。

13. 研究課題名： 非天然核酸による損傷 DNA シーケンシング技術の創成
研究代表者： 谷口 陽祐（九州大学 大学院薬学研究院 准教授）
中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、遺伝子の情報を蓄えている DNA 損傷の一つである、酸化損傷塩基を認識可能な人工核酸を合成し、「損傷核酸の損傷 DNA シーケンシング（損傷核酸の位置の特定）技術」の創成を行うことを目的としている。
フェーズ1では、8-oxo-dG や 2-OH-dA の損傷核酸に特異的な人工核酸リガンドを、精緻な分子設計と熟練の化学合成により開発している。さらにトリリン酸の 位アミド化反応を開発し、8-oxo-dG を検出できるプライマー伸長反応・Pdap 増幅反応を実証化した。また、優れた論文発表していることも評価できる。フェーズ2の研究計画では、さらなる新規誘導体開発、人工改変ポリメラーゼの作成・機能評価や核酸クロマト検出への展開が予定されており、将来的には各種疾患の診断等へ応用されることを期待する。

14. 研究課題名： 抗腫瘍免疫応答に重要な真のネオ抗原の同定と発がんとの関係解明

研究代表者： 富樫 庸介（岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、抗腫瘍免疫応答に重要な真のネオ抗原の同定と発がんとの関係解明に挑み、治療応用及びがんの予防方法への応用を目的としている。

フェーズ1では、プロテオゲノミクス的手法を用いて新規のがんネオ抗原候補を見出すとともに、疲弊T細胞の新たなサブセットの発見や腫瘍浸潤リンパ球（TIL）におけるミトコンドリアの異常など、当初計画にはなかった成果も出ており評価できる。フェーズ2の研究計画では、ネオ抗原が実際の治療に応用可能なものであるかがキーになると思われる。発見したネオ抗原候補が真のネオ抗原なのか追求することで、がん治療に繋がることを期待する。

15. 研究課題名： ウイルス感染における宿主因子の動態と分子機能の解明

研究代表者： 三宅 康之（名古屋大学 大学院医学系研究科 特任准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、エンドサイトーシスにより細胞内へ侵入したウイルスのエンドソームからの脱殻反応を試験管内再構成系で確立し、宿主因子とウイルス因子のタンパク質間相互作用を明らかにすることで、創薬研究に繋げることを目的としている。

フェーズ1では、インフルエンザウイルス、コロナウイルスを対象に宿主細胞でのリボヌクレオタンパク質複合体（vRNPs）の構造・機能の解析を行い、8分節ゲノムの集合体を見出している。しかし、これまでに同定した分子の機能解析の域を出ないと思われる。フェーズ2の研究計画では、どのように研究を大きく展開させようとしているのか不明瞭である。どこに注力すると独創性が生まれるのか、これまで同定した宿主因子とは異なる新たなメカニズムの解明にどのようにつなげるのかなど、研究のゴールを見定めて、具体的な研究計画の立案・遂行に注力いただきたい。

16. 研究課題名： 細胞運命を制御する空間トランスクリプトミクス

研究代表者： 山本 拓也（京都大学 iPS細胞研究所 准教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、細胞内 RNA 局在制御機構の全体像を解明し、それら制御機構が細胞運命変換過程でどのような役割を担うのかを明らかにすること、RNA 局在制御機構が破綻した場合に生じる生物機能変化を解析して RNA 局在の生物学的意義を探究すること、さらに、RNA 局在を人工的に操作することによる生物機能の制御を目指すことを目的としている。

フェーズ1では、APEX-seq（APEX：ダイズ由来の改変型アスコルビン酸ペルオキシダーゼ）やHybISS（Hybridization-based In Situ Sequencing）を活用して、多能性幹細胞の分化過程でRNAの細胞内局在を観察する手法を開発するとともに、開発した技術を用いた共同研究も広く展開した。フェーズ2の研究計画では、3次元空間における解析法の確立とRNA細胞内局在の生物学的意義を見出して開発した技術を世界に広く発信すること、及び共同研究先への技術提供のみでなく、自らのサイエンスを大きく展開することも期待する。

17. 研究課題名： 次世代型免疫細胞サブセット解析手法の開発とその実装

研究代表者： 山本 雅裕（大阪大学 微生物病研究所 教授）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、様々なマウス疾患モデルを用いた疾患特異的免疫細胞サブセットを同定し、その役割を明らかにすることを目的としている。

フェーズ1では、理論上任意の細胞集団を2つの遺伝子座に制限をかけた上で標的化できる新規遺伝子改変（VeDTR）マウスを用い、Th1型制御性T細胞（Th1-Treg）が腫瘍に蓄積すること、Th1-Tregを除去すると腫瘍増殖が抑制されTh1型の免疫応答が増強することを見出した。Th1-Tregマウスを解析できる系を構築し、Th1-Tregとがんや実験的アレルギー脳脊髄炎（EAE）との関連などを見出し、今後の発展が見込める。フェーズ2の研究計画では、疾患モデルの研究も拡張予定であり、ヒト疾患検体を用いた考察や新たな病態解明と治療法の開発につながる成果を期待する。

18. 研究課題名： がん細胞外小胞の臨床応用へ向けた基盤技術開発研究

研究代表者： 横井 暁（名古屋大学 医学部附属病院産科婦人科 病院講師）

中間評価（ステージゲート審査）コメント

本課題は、エクソソームをはじめとする細胞外小胞（Extracellular Vesicle:EV）に着目し、徐々に明らかになるEVの可能性を大きく臨床応用へと進めるための礎となる革新的技術開発を実施することを目的としている。

フェーズ1では、革新的ながんEV解析法の開発に取り組み、ポリケトン鎖修飾ナノワイヤ、EVシートの開発に成功し、共同研究を積極的に進めることで大きな成果を上げている。疾患特異的なEVマーカーの探索やDNA-EVの解析など従来のEV研究を大きく進展させる可能性がある。フェーズ2の研究計画では、新規EV解析デバイスを活用した新たな病態解明及び治療への応用、バイオマーカーの開発、及び解析技術の開発を進めることで、実用化に向けた成果を大きく期待する。

所属・役職は評価時点のもの

五十音順