

令和元年度
老化メカニズムの解明・制御プロジェクト
中間評価結果

令和元年6月
老化メカニズムの解明・制御プロジェクト
中間評価委員会

— 目 次 —

I. 概要

1. 事業の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価会の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価項目

II. 課題別評価結果

1. 研究開発拠点
 - (1) 研究開発代表者： 片桐 秀樹（東北大学）
 - (2) 研究開発代表者： 原 英二（大阪大学）

2. 研究推進・支援拠点
 - (1) 研究開発代表者： 鍋島 陽一（神戸医療産業都市推進機構）

I. 概要

1. 事業の概要

急速に高齢化が進む我が国において、老化の遅延により健康寿命を延伸し、肉体的にも、精神的にも健康な老後を実現することが強く求められている。これは、高齢者自身の生活の質の向上のためのみならず、労働力人口の確保、医療や介護等の社会保障に要する費用の削減等の社会経済上も最も重要な課題の一つである。

一方、老化に関する研究は、老化制御に関与する遺伝子の発見が進むなど著しく進展しており、老化メカニズムのさらなる解明と応用研究の推進により、健康寿命の延伸につながる老化制御法の開発などの成果創出が期待されている。我が国においても、老化メカニズムや健康寿命を縮める原因疾患に関して、個別には優れた研究が実施されており、こうした我が国の基礎研究の強みを生かすため、老化に関する包括的な研究や、その成果を疾患の予防・克服や、実用化・社会実装につなげるための分野・領域を横断する体系的な取組みが求められている。

本事業では、老化そのものを様々な加齢関連疾患の基盤と捉え、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究からヒトの老化制御への応用に繋がる研究開発を包括的に推進する。また、実績を有する老化研究者の連携体制を構築することで日本の老化研究の核となる拠点の形成を目指す。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が5年以上のである課題について、研究開始後3年程度を目安として実施。

(2) 評価委員一覧（五十音順）

金井 弥栄	学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 医学部 教授
後藤由季子	国立大学法人東京大学大学院薬学系研究科 教授
高橋 良輔	国立大学法人京都大学大学院医学系研究科 教授 *
出口 昌司	塩野義製薬株式会社 医薬研究本部プロジェクトマネジメント部 部長
中尾 光善	国立大学法人熊本大学 発生医学研究所発生制御部門 教授
中山 俊憲	国立大学法人千葉大学大学院医学研究院 教授 *
西田 幸二	国立大学法人大阪大学医学部 医学研究科 主任教授
松本 邦弘	国立大学法人名古屋大学大学院理学研究科 研究員（シニア・リサーチ・フェロー） *
水島 昇	国立大学法人東京大学医学部大学院 医学系研究科 教授
望月 直樹	国立研究開発法人国立循環器病研究センター 研究所 理事・研究所長/ 国立大学法人大阪大学医学系研究科 連携大学院 招聘教授
米田 悦啓	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長 ※

吉田 稔 国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター グループ
ディレクター/国立大学法人東京大学大学院 農学生命科学研究科 教授
渡辺 雅彦 国立大学法人北海道大学大学院 医学研究科 教授

(※がある委員はPS 兼務、*がある委員はP0 兼務)

(2) 評価項目

本評価委員会においては、以下の評価項目に基づき総合的に評価が実施された。

① 研究開発進捗状況

- ・ 研究開発計画に対する進捗状況はどうか

② 研究開発成果

- ・ 成果が着実に得られているか
- ・ 成果は医療分野の進展に資するものであるか
- ・ 成果は新技術の創出に資するものであるか
- ・ 成果は社会的ニーズに対応するものであるか
- ・ 必要な知的財産の確保がなされているか

③ 実施体制

- ・ 研究開発代表者を中心とした研究開発体制が適切に組織されているか
- ・ 十分な連携体制が構築されているか

④ 今後の見通し

- ・ 今後研究を進めていく上で問題点はないか
- ・ 問題点がある場合は、研究内容等の変更が必要か
- ・ その際にはどのように変更又は修正をすべきか
- ・ 今後の研究開発計画は具体的で、明確な目標が設定されているか

⑤ 事業で定める項目及び総合的に勘案すべき項目

- ・ 生命倫理、安全対策に対する法令等を遵守しているか
- ・ 若手研究者のキャリアパス支援が図られているか
- ・ 専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表など科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか
- ・ 計画の見直し、中断・中止等の措置が必要か

⑥ 総合評価

- ①～⑤を勘案しつつ、これらと別に評点を付し、総合評価をする。

II. 課題別評価結果

令和元年度 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 中間評価結果

1. 研究開発課題名： 個体・臓器老化研究拠点

2. 研究開発代表者（研究開発代表機関）：

片桐 秀樹（東北大学 医学系研究科）

研究開発分担者（研究開発分担機関）：

西村 栄美（東京医科歯科大学 難治疾患研究所）

今井 眞一郎（神戸医療産業都市機構 先端医療研究センター 老化機構研究部）

中村 和弘（名古屋大学 大学院医学系研究科）

土居 雅夫（京都大学 大学院薬学研究科）

眞鍋 一郎（千葉大学 大学院医学研究院）

尾池 雄一（熊本大学 大学院生命科学研究部（医））

清水 逸平（新潟大学 大学院医歯学総合研究科）

柳田 素子（京都大学 大学院医学研究科）

清野 進（神戸大学 大学院医学研究科）

佐藤 俊朗（慶應義塾大学 医学部坂口光洋記念講座（オルガノイド医学））

高倉 伸幸（大阪大学 微生物病研究所）

佐谷 秀行（慶應義塾大学 医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門）

本橋 ほづみ（東北大学 加齢医学研究所）

山縣 和也（熊本大学 大学院生命科学研究部（医））

柳 茂（東京薬科大学 生命科学部）

川内 健史（神戸医療産業都市機構 先端医療研究センター老化機構研究部）

横手 幸太郎（千葉大学 大学院医学研究院）

3. 中間評価結果

○総合評価コメント

研究開発代表者のリーダーシップのもと、専門性の異なる各分担者相互の情報提供・交換や助言、若手育成等を進め、多面的なアプローチから総合的に研究を進める体制を整えた結果、拠点内、拠点間における共同研究や支援拠点による技術支援の活用など、有機的な連携が進んでいる。1年半という初期段階であるにも関わらず、実際に、その連携が優れた成果に結びついた例が始めてきており、マイルストーンは達成していると評価する。

研究成果として、神経シグナルと末梢臓器（肝臓）修復機構の解明、臓器内血管内皮幹細胞による組織の恒常性維持機構の解明等、拠点のいくつかの研究者からインパクトの大きな成果が得られている。特に、皮膚老化ダイナミクス機構の解析の成果は、加齢による競合不全が皮膚老化の原因であることを突き止め、上皮老化の原理を理解する上で重要であり、皮膚老化制御技術

として特許出願しており、医療分野の今後の進展に資するものである。

臓器連関をキーワードにした研究が進み、神経シグナルや液性因子による組織浸潤マクロファージを介した臓器老化制御の理解や組織幹細胞競合と老化の関係の理解が進む等、臓器老化に関する理解に大きく貢献する成果が数多く得られつつあり、評価できる。拠点としての研究成果は、国際的に競争力があるレベルであるといえる。

これらの成果は、新規性が高く、基礎研究や医療の革新に寄与する研究成果であり、今後、臓器幹細胞の競合的な老化幹細胞の排除による老化防止機構や、神経シグナルが末梢臓器に直接もしくは免疫細胞を介した組織の修復機構、臓器内血管内皮幹細胞による組織の恒常性維持機構など、新たな概念の創出につながるポテンシャルが出ている。ここから画期的な老化制御手法の開発や加齢性疾患への介入法が見出される可能性が期待される。

各臓器における個別の老化現象とそのメカニズム研究は大きく進み始めているが、今後、新たに見いだされた組織老化メカニズムについて、その制御法の同定、将来の応用研究や事業化のための知財出願等を進める必要がある。早老症レジストリや老化モデルマウスなどのユニークな研究アセットを活用した統合研究の成果の発展が期待される。

今後、各臓器の機能不全（疾患）の克服や医療分野への実装に向けて、さらに拠点の強みを生かした共同研究を積極的に推進されることを期待する。

以上

令和元年度 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 中間評価結果

1. 研究開発課題名： 老化機構・制御研究拠点

2. 研究開発代表者（研究開発代表機関）：

原 英二（大阪大学 微生物病研究所）

研究開発分担者（研究開発分担機関）：

西田 栄介（理化学研究所 生命機能科学研究センター）

久本 直毅（名古屋大学 大学院理学研究科）

三浦 正幸（東京大学 大学院薬学系研究科）

井垣 達吏（京都大学 大学院生命科学研究科）

石谷 太（群馬大学 生体調節研究所）

吉森 保（大阪大学 大学院生命機能研究科）

佐藤 亜希子（国立長寿医療研究センター 中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチーム）

伊川 正人（大阪大学 微生物病研究所）

三浦 恭子（熊本大学 大学院生命科学研究部）

一條 秀憲（東京大学 大学院薬学系研究科）

南 康博（神戸大学 大学院医学研究科）

中西 真（東京大学 医科学研究所）

塩見 春彦（慶應義塾大学医学部）

木村 友則（医薬基盤・健康・栄養研究所 KAGAMI プロジェクト）

濱崎 洋子（京都大学 iPS 細胞研究所）

水谷 清人（神戸大学 大学院医学研究科）

3. 中間評価結果

○総合評価コメント

研究開発代表者は、国際的にトップレベルの研究を展開している各分担者との相互の有機的な連携を構築し、1年半という初期段階であるにも関わらず、すでに複数の研究テーマにおいて、顕著な成果を挙げている。本拠点の強みの一つとして、研究開発代表者を中心として、線虫、ショウジョバエ、最も短命な脊椎動物であるターコイズキリフィッシュ、健康長寿モデル動物として知られるハダカデバネズミなど、比較生物学的なアプローチにより老化制御因子を探索できる拠点体制を構築していることである。これらの体制は、各領域のトップメンバーを集めたオールジャパン体制でしか、なし得なかったものであり、実際、種を超えて保存された老化・寿命制御の基本メカニズムの全容解明とヒト老化を制御する方法の開発を目指し、着実に成果を挙げている。

特筆すべき成果として、種々のモデル動物を使い、複数の研究テーマにおいて、オートファジー抑制因子による老化の制御メカニズムや、細胞質中 DNA 処理系の機能低下による自然免疫応答の誤作動による SASP（老化細胞が分泌する炎症性物質）のメカニズム、またインスリン様シグナル伝達経路による加齢制御などについての重要なデータが得られ、個体老化と細胞老化の連関について新たな知見が報告されている。研究者間の連携から得られた生物種に保存された老化と特有の老化に関する成果は、老化の基本メカニズムの解明に資する優れた研究の進捗と評価する。オートファジー活性回復やアポトーシスによる老化細胞の死滅は、今後の薬剤開発につながるポテンシャルが示唆され、今後の研究開発期間におけるさらなる展開が期待される。

また、拠点内の連携推進や国際シンポジウム等のアウトリーチ活動や知財活動も着実に進めており、殆ど全ての取り組みが実施されている。

これまでの研究拠点の形成、及びマイルストーンの達成状況は順調といえることから、評価されるとともに、拠点全体の目標に向けて、相乗効果が期待される。

今後は、細胞老化を基軸とした研究成果を臓器や個体の老化のメカニズムの解明へ、いかに研究を発展させていくかが課題である。そのためには、今まで解明されていなかった老化制御メカニズムと細胞老化、細胞老化と個体老化の関連解明を研究期間内に大きく進められるよう、拠点としての機能を強化し、個人研究の集合では得られない拠点ならではの相乗効果が望まれる。さらに、老化研究、老化メカニズムの解明、抗老化作用を生物に有し、これまでに知られていない老化の未踏・未知メカニズムの解明につながる研究も生み出される事を期待したい。

以上

令和元年度 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 中間評価結果

1. 研究開発課題名 老化研究推進・支援拠点

2. 研究開発代表者（研究開発代表機関）：

鍋島 陽一（神戸医療産業都市推進機構）

研究開発分担者（研究開発分担機関）：

高井 義美（神戸大学 大学院医学研究科）

尾池 雄一（熊本大学 大学院生命科学研究部（医））

豊國 伸哉（名古屋大学 大学院医学系研究科）

田村 勝（理化学研究所 バイオリソース研究センターマウス表現型解析開発チーム）

清野 進（神戸大学 大学院医学研究科）

杉浦 悠毅（慶應義塾大学 医学部）

内山 安男（順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター）

岡部 繁男（東京大学 大学院医学系研究科）

藤本 豊士（順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター）

溝口 明（三重大学 大学院医学系研究科）

高橋 智（筑波大学 医学医療系／トランスポーター医学研究センター／生命科学動物
資源センター）

清田 純（理化学研究所 医科学イノベーションハブ推進プログラム 健康医療データ
AI 解析標準化ユニット）

川上 英良（理化学研究所 医科学イノベーションハブ推進プログラム 健康医療データ
AI 解析標準化ユニット）

沖 真弥（九州大学 大学院医学研究院）

3. 中間評価結果

○総合評価コメント

研究推進・支援拠点に関する進捗は、順調である。

〔課題Ⅰ〕研究推進については、1年半の間に、リトリートや報告会等、研究プロジェクトを横断する各種会議を開催し、研究者間の情報交換・連携促進、共同研究の創出や拠点間の連携強化に大きく貢献している。さらに、産学連携コンソーシアム発足に向けて着手するなど、研究推進・支援拠点として有効に機能していると思われる。

〔課題Ⅱ〕解析支援については、研究開発拠点の多くの研究者への有意義な支援が着実に進められており、評価できる。研究開発構想に沿って、ヒトの老化研究へ展開可能な支援体制や日本

の老化研究を継続的に支援できるような拠点形成を進めていることも評価できる。

特筆すべき成果として、加齢マウス供給・寿命解析支援チームは、同一条件下で飼育された加齢マウスの作製・供給体制を構築し、すでに多くの研究者への供給を行い、支援限度を超えるほどの寿命解析を実施している。スタンダードな老化・寿命研究戦略は、2年齢マウスが準備される2019年10月以降に出る研究成果をさらに期待できる。解析支援チームは、新規解析技術の開発とともに、生理・生化学的指標解析支援、病理解析、メタボローム解析、超微細形態解析等、予想を上回る78件もの支援を実施し、研究開発拠点の研究成果創出に貢献している。特に、遺伝子改変マウスの作製は、6ヶ月以内の短期作製にも成功しており、老化動物・細胞解析技術の解析に必要な応じた支援が積極的に行われている。

また、支援拠点には、多くの優れた研究者が参画しており、支援を受けた研究者にとって価値の高い支援が提供されている。既に合同リトリートを始め、連携体制を構築しつつあるAMED-CREST/PRIME等のAMED関連事業や他分野の若手研究者等、プロジェクト外でも支援を受けたい研究者が多いと想定されることから支援の拡大を期待したい。

今後さらに、日本の老化研究拠点を目指して、進捗が著しい新たな解析技術の導入開発、及び膨大なデータを集積・活用するデータベースやIT/AI活用基盤などの重要性も考慮し、霊長類を用いた研究の進捗への発展や医療にまで発展させるための体制作りについて、さらに検討を進め、オールジャパン体制の規模で拠点が構築されていく事を期待したい。

老化研究には長期的な取り組みや視点が必要であることを踏まえ、支援拠点としては、当初の5年計画ののち、さらなる発展や恒常的支援体制のために何が必要であるかを提言できるように進めていっていただきたい。

以上