

革新的先端研究開発支援事業
「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」
研究開発領域（平成 29 年度発足）
領域中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業
「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」
研究開発領域
領域評価委員会

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

本研究開発領域では、全ライフコースを対象として、個体の機能低下メカニズムを解明することにより、機能低下の評価・制御を可能とするなど、将来の健康・医療につながるシーズ創出を目指します。

生体は発生から死に至るまでの間、自らを取り巻く外部環境から様々な刺激を常に受けています。それら個体への外的要因が、内的・遺伝的な要因に影響を与え、また長い時間軸に渡って影響を及ぼすことで、結果として個体の機能低下を引き起こすことが明らかになってきました。また、それらの反応が次の世代の機能に影響を与えることも示唆されています。

しかし、外部環境からの刺激などに対する反応が、個体中でどのような因子により記憶され、また、どのようにして長い時間をかけて個体の機能に影響を与えて、個体の機能低下を引き起こすのかといった基本的なメカニズムはほとんど明らかとなっていません。

本研究開発領域では、発生、免疫、幹細胞、タンパク質品質管理機構、エピジェネティクス等の幅広い研究分野を結集して、全ライフコースを対象とした個体の機能低下のメカニズムの解明に挑み、その評価や制御のための基盤的な技術シーズの創出に取り組みます。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が5年以上を有する課題について、研究開始後3年程度を目安として実施。(5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施。)

(2) 評価委員一覧

石川 冬木	京都大学 大学院生命科学研究科 教授
稲垣 治	元)日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 幹事
佐々木 裕之	九州大学 生体防御医学研究所 主幹教授
田中 啓二	東京都医学総合研究所 理事長
西村 栄美	東京大学 医科学研究所 教授
眞鍋 一郎	千葉大学 大学院医学研究院 教授

(所属、役職は評価実施時、五十音順、敬称略)

(3) 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 研究開発領域としての研究開発領域マネジメントの状況

(i) 研究開発課題の選考方針は適切であったか

(採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等)

(ii) 領域アドバイザーの構成は適切であるか

(専門分野、所属等)

(iii) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか

(研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等)

② 研究開発領域としての研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

(論文、学会・会議における発表状況等)

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果(技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果)が期待できるか

(産業や社会への展開・実装の見通し、知的財産権取得への取組状況等)

③ 総合評価

①～②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. 領域中間評価結果

総合評価

我が国を含む先進諸国において急速に高齢化が進展する中、健康寿命の延伸は世界的に重要な課題である。健康寿命の延伸には、個々の疾患をケアし、QOL（生活の質）を向上させることが重要であるとともに、個体レベルの機能低下を先制的に抑制するような革新的アプローチが期待される。

生体は発生から死に至るまでの間、環境から様々な刺激を常に受けており、それらの外的要因が内的・遺伝的要因に対し長い時間軸に沿って影響することで個体の機能低下が生じると考えられている。この複雑な現象を理解して制御するためには、従来の疾患別、組織・臓器別の研究アプローチでは限界があり、戦略的な取り組みが必要である。

このような背景のもと、AMED-CREST/PRIME「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発領域は、(1) 個体の機能低下を引き起こす要因の同定とメカニズムの解明、(2) 個体の機能低下の評価・制御の為の基盤技術のシーズ創出、の2点を達成目標として、平成29年に設定された。

基礎研究に重点を置き、ライフコース全体における個体の機能低下メカニズムを解明することにより、機能低下の評価・制御を可能とするなど、将来の健康・医療につながり得る、革新的な研究提案を募集対象とすることを基本的方針とし、幅広い分野における独創的な研究提案を募った結果、多様な分野をカバーし、かつ、酵母や線虫、ショウジョウバエ、マウスなど多彩な生物種を扱う課題を採択できた。本研究開発領域発足後4年が経過した本時点において研究の動向を眺望すると、関連分野の優れた研究者を結集した結果、多くの学術的成果が出ていることが明瞭であり、領域は順調に進捗していると判断できる。「老化」ではなく「個体の機能低下」を対象としたことも、良い課題を幅広く集めることができた要因と言える。

運営面では、同時期に発足したAMED 老化PJ（老化メカニズムの解明・制御プロジェクト）の活用や領域内共同研究の推進を高く評価したい。本領域の掲げる老化を始めとする時間軸での影響による個体の機能低下メカニズムの解明には、時間軸での長期間の観察等、どうしても研究に時間がかかるものが多い。その中で、領域内での共同研究の推進、老化PJからの支援といった様々な工夫を講じ、多数の成果に結び付けている。老化PJとは初期に合同会議などを開催して相互に連携を深めており、良好な研究体制を築いてきたと評価できる。本領域の目標を達成するためには多面的な基礎研究が重要であるが、同時に個々人の力量を超えた連携も必要であり、本領域と老化PJが相互に連携してきたことは、意義深いと思われる。これら二つの事業は、相加的・相乗的な効果を挙げて研究が進捗しており、我が国の本領域における研究レベルは飛躍的に向上したと思われる。

個々の課題の研究進捗は素晴らしく、マウスを用いた研究を中心に、様々なかたちで研究成果活用の可能性を示すことはできているが、今後、具体的にどのような形での社会実装を目指して研究を進めていくのか、出口に向けた研究戦略の調整が行われることを期待する。また、研究開発目標に挙げられている「個体の機能低下の要因解明」については、大きな発見がかなり見受けられているものの、「機能低下の評価・制御に介入する基盤技術の創出」については、具体的な成果が乏しい。最近、進展著しいSenolysis（老化細胞の除去）等の研究をさらに推進して、高齢化社会における健康増進・寿命延伸に資する基盤技術の創出に邁進して欲しい。本領域は中間点を過ぎ、これからが実りを収穫する時期である。領域の後半において多様な研究軸をもつ本事業の

利点を生かして、研究領域/研究者間の連携を深め成果を高める運営が行われることを期待する。
以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られていると言える。

1. 研究開発領域マネジメントの状況

(1) 研究開発課題の選考方針は適切であったか（採択された課題の構成、研究者の専門分野・所属等）

基礎研究に重点を置きつつ、個体の機能低下メカニズムを解明し、その評価・制御を可能にするという基本方針は適切である。このような大型のグループ研究では、複眼的思考に基づいた多面的な選考方針が必要であり、「個体の機能低下機構」は分子的解析と個体解析の二つの要素が相互に密接に絡んでいるが、採択課題を全体的に俯瞰すると、このバランスが上手く調和していると判断できる。免疫、幹細胞、タンパク質品質管理、エピジェネティクス、細胞代謝、細胞老化、個体の臓器機能低下といった多様な研究内容になっている。また、全ライフコースを取り扱う壮大なテーマであることを鑑みると、生物の寿命に迫る研究が重要であるが、本研究開発領域では、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウスなど寿命の異なる多種類の生物を対象にし、領域全体として当初の目標を達成し得る、多彩な研究手法に長けた専門性の異なる研究者を幅広く採択できている。一方で、個体レベルで機能低下機構を評価・制御するための課題、及び女性研究者の採択は少なめであり、本領域研究を通じて、日本において手薄になっている分野を推進する研究者や女性研究者の育成を活性化することを期待する。

(2) 研究開発領域のマネジメントは適切であるか（研究開発領域の運営方針、研究進捗状況の把握と評価、それに基づく指導、課題間の連携の推進、研究開発費の配分上の工夫、人材育成等）

多様な分野で先端的研究を実施している研究者からなる研究開発領域を効果的に運営するため、研究計画書・実績報告書を詳細に点検すると共に、領域会議・サイトビジット等を適宜に実施し、PSPO、課題評価委員を含めた活発な議論のもと、改善点や研究の方向性を的確に助言・指導している。また毎年開催される領域会議に加えて「若手の会」を立ち上げ、次世代の研究者の育成を図っている。PRIME 研究者の研究活動期間は比較的短いことから、本事業の後期に AMED-CREST の若手研究者も動員して「若手の会」の拡大を目指していることは、幸便なアイデアである。本領域から既に研究開発代表者の教授昇進 5 名、准教授昇進 5 名を数え、人材育成の観点からも高く評価できる。また、課題間連携の推進に加え、AMED 老化メカニズムの解明プロジェクト支援拠点からの加齢マウスや技術支援を得られる仕組みを作っており、本領域研究の推進に大きく貢献したと考えられる。

一方、新型コロナ感染拡大後は、ほとんど全ての会議がオンライン会議となり、やむを得なかったとは言え、新たな課題間の連携の推進に支障が生じたと推察される。特に、PRIME 研究者には、多くの研究者が集う対面会議での活発な情報交換や仲間作りが大きな財産になるが、その場が十分に機能しなかった点は、少なからず悔やまれる。研究内容が多岐にわたり、多数の研究者の研究が有機的に連関することによって、さらに予期しない成果へと発展する可能性が高いため、後半期には様々な創意工夫により、課題間連携や人材交流、国際交流の取り組みが進められることを期待したい。

2. 研究開発目標の達成に資する成果

(1) 科学技術の進歩に資するという視点から見て、研究成果は国際的に高い水準が期待できるか

本中間評価の時点で、複数のチームから Nature、Cell、Science などの姉妹誌へも論文発表がなされ、国際雑誌への掲載論文数や国際会議への招待講演数は、研究レベルの高さを反映しており、生命の理解と科学技術の進歩に資する成果を出していると言える。特に遺伝子やエピゲノムの操作による老化細胞の若返り、組織幹細胞の維持機構の解明、炎症と体細胞クローンとがんの関係の解明、老化細胞除去ワクチンの開発などは特記すべき成果である。また、AMED との共同プレスリリース・マスコミ報道・市民講座/小中高校の特別授業なども活発に行われており、アウトリーチ活動も十分実施されている。

多くの課題では論文発表に到っているものの、課題によっては成果の公表まで時間を要しているように見受けられる。今後、PSPO、課題評価委員による助言や手厚い支援により、本領域における研究が、国際的にプレゼンスを高めていくことを期待したい。

(2) 医療の革新に寄与する卓越した成果（技術的・社会的に大きなインパクトを期待できる成果）が期待できるか

老化研究や健康長寿への関心が高まっており、そういった背景のなかで本領域の成果は社会的なインパクトを与えている課題が散見される。特許も多数出願され、シーズ開発を目的とする事業として十分な知的財産権取得の取組が行われている。また企業との共同研究を実施している課題も比較的多く、応用展開に向けた活動も着実である。

シーズ開発としては十分な成果が出ているものの、多数の課題が時間軸を含んだ研究内容であり、どうしても研究実施に時間が掛かること、同様にヒトでの検証にも時間が掛かることが予想され、社会実装に到るまでには、やや時間を要する可能性が高い。領域後半期では、本領域研究で得られた非哺乳類や非脊椎動物モデルにおける成果をどのようにヒトの健康・医療に活かすのか、戦略や方針を明確にすると同時に、機能低下のメカニズムを解明してそれを制御するような創薬標的の発見・食品の開発を進めて欲しい。