

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年度採択ユニットタイプ（AMED-CREST）研究開発課題
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
課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は課題評価時

－ 目 次 －

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
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. 平成29年度採択研究開発課題
 - (1) 代表者：上村 匡 (京都大学)
 - (2) 代表者：影山 龍一郎 (京都大学)
 - (3) 代表者：村田 茂穂 (東京大学)
 - (4) 代表者：山田 泰広 (東京大学)
 - (5) 代表者：吉田 松生 (基礎生物学研究所)

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になっていません。

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

一條 秀憲	東京大学 大学院薬学系研究科 教授
今井 俊夫	株式会社カン研究所 代表取締役社長
倉永 英里奈	東北大学 大学院生命科学研究科 教授
竹田 潔	大阪大学 大学院医学系研究科 教授
松崎 文雄	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
柳田 素子	京都大学 大学院医学研究科 教授
横手 幸太郎	千葉大学 大学院医学研究院 教授

(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
- ・当初計画では想定されていなかった新たな展開やそれによる成果が得られているか
- ・成果は、科学技術上のインパクト、国内外の類似研究と比較した際のレベルや重要度などの点で、質的に高いものであるか
- ・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
- ・成果は研究開発目標の達成に貢献し、社会的なインパクトを与えるものであるか
- ・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
- ・ユニットタイプについては、研究開発分担者を置いている場合は、十分な連携体制が構築されているか
- ・国内外の研究者や臨床医、産業界等との連携によるネットワーク形成がなされているか
- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか
(研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか)

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
- ・ユニットタイプについては、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
- ・計画の見直しが必要か
- ・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

平成29年度採択研究開発課題

(ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：

成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

上村 匡 (京都大学 大学院生命科学研究科 教授)

研究開発分担者

丹羽 隆介 (筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授)

成 耆鉉 (理化学研究所 開拓研究本部 協力研究員)

姜 時友 (山形大学 大学院理工学研究科 助教)

櫻井 望 (国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ センター 特任准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、全身性のTGF- β /ActivinシグナリングとヒストンH3K9メチル基転移酵素が、成長期での餌中の炭水化物の比率に応じた代謝の恒常性維持に働くことを発見し、精巣でのTGF- β /Activinシグナリングがオスの生殖能力維持に機能することを示した。また、加齢に伴って減弱する生殖能力とエネルギー代謝の制御に関わる臓器連関を明らかにした。さらに、ショウジョウバエの成長に要する時間や成虫の寿命を、個体ごとに高精度・低コスト・低労力・ハイスループットで自動測定できるハードウェアと解析ソフトのパッケージを開発することに成功した。

研究は概ね計画通り進行しており、当初計画では想定されていなかった新たな成果も創出され、論文発表にも着実に結実している。成長期に多量の長鎖脂肪酸を摂取することが寿命にネガティブな影響を与えるという発見は興味深く、今後、その分子機構の解明が待たれる。また、モデル生物としてのショウジョウバエの利点を活用した個体別活動測定システムおよびアルゴリズムを構築できたことは大きな成果と言える。本システムを活用した研究成果の創出が期待される。これまで、分担して進めてきた課題それぞれから優れた成果が得られており、今後、これらを統合して大きな成果としてほしい。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：

成体脳神経幹細胞の機能低下メカニズムの解明と再活性化に向けた技術開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

影山 龍一郎（京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、成体期神経幹細胞におけるプロニューラル因子Ascl1の光遺伝学による人工的な発現振動を誘導したところ、1ヶ月程度の神経幹細胞の活性化に成功した。さらに、胎生期神経幹細胞で高発現する遺伝子の強制発現および成体期神経幹細胞で高発現する遺伝子のノックダウンを組み合わせたところ、より高い効率でより長期間にわたって老化神経幹細胞を活性化することに成功した。また、この方法によって老化マウスの認知機能が改善したことから、老化神経幹細胞を再活性化させることにより、脳機能の改善を可能とすることを明らかにした。

老化神経幹細胞の活性化というチャレンジングな課題に取り組み、着実に成果を挙げている。加齢個体における老化神経幹細胞の活性化と認知機能改善が得られたことは顕著な成果であり、細胞自律的に神経幹細胞を長期間活性化させる方法の発見であると言える。また、本成果については特許の出願もなされており、神経変性疾患の新たな治療法開発に向け、企業との共同研究も進めている。今後、発現振動誘導による老化神経幹細胞の活性化以外の変化の検証や、本システムが引き起こす現象に対するさらなるデータ取得、およびAscl1の発現が回復するメカニズムの解明が望まれると同時に、疾患モデルマウスや霊長類を用いた検証を進め、臨床応用に繋がる社会的インパクトの大きい成果を創出することを期待する。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：

プロテアソーム機能調節介入による健康寿命の延長

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

村田 茂穂 (東京大学 大学院薬学系研究科 教授)

研究開発分担者

佐伯 泰 (東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野 プロジェクトリーダー)

3. 中間評価結果

本研究開発において、細胞を用いた解析により、プロテアソームの発現を制御する因子、プロテアソーム機能低下時の代償機構、核内異常タンパク質の分解の場としてのプロテアソーム液滴の発見など、介入点候補を多数同定することに成功した。また、プロテアソーム機能増強/低下・活性可視化マウスの樹立に成功した。

核内における異常蛋白分解の場の発見といった非常に根幹的な発見から、プロテアソームの個体内の可視化、さらにはプロテアソーム活性化剤のスクリーニングなど、オリジナルの解析やスクリーニングによって多層的な優れた研究成果が多数得られている。また、プロテアソーム阻害剤とO-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) 転移酵素阻害剤の併用によって相乗的な細胞死を誘導することも明らかにしており、プロテアソーム機能亢進病態であるがんに対する新しい治療戦略となることが期待される。領域内外での共同研究等の連携に関しても、十分に実施されている。研究開発期間前半は培養細胞を用いた分子メカニズム解明を中心に進められており、プロテアソーム機能低下と個体レベルの機能低下・老化との関連性を検証する準備が整えられている。研究開発期間後半で、これまでの細胞レベルでの研究で得られた知見を個体レベルで検証、操作する展開を期待したい。

以上より、当初計画に照らして極めて優れた成果が得られていると言える。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：

時空間老化制御マウスを用いた細胞老化が及ぼす個体生命機能の理解

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

山田 泰広 (東京大学 医科学研究所 教授)

研究開発分担者

山本 拓也 (京都大学 iPS 細胞研究所 准教授)

3. 中間評価結果

本研究開発において、生体内細胞初期化システムを駆使し、膵がんの発生に細胞の脱分化が重要であることを示すとともに、細胞老化の誘導が細胞の種類を規定するエピゲノム制御に依存し、細胞老化による発現抑制機構が個体レベルでも重要であることを明らかにした。また、個体発生時期の膵島細胞の増殖に *Myc* 遺伝子が重要であることを見出し、*Myc* の発現誘導により膵島細胞の転写状態を若返りさせ、自己複製能を有さない膵島細胞の増殖を誘導することに成功した。さらに、iPS細胞を駆使し、細胞老化の誘導が細胞の種類を規定するエピゲノム制御に依存することを示し、細胞老化による発癌抑制機構が重要であることを個体レベルで明らかにした。

いずれの成果も高い技術力と優れた観察に裏打ちされたオリジナリティの高い研究結果であり、著名なジャーナルに複数の論文を発表できている。その中でも、*Myc* の発現誘導による膵島細胞の増殖誘導は、1型糖尿病患者を主体とする膵島移植治療への応用のみならず、インスリン投与を必要としている2型糖尿病患者のQOL改善、合併症の発症予防にも貢献する可能性があり、その社会的インパクト、経済的波及効果は大きいと考えられる。時期特異的、臓器特異的に細胞老化を誘導することのできるマウスモデルの作製にも成功しており、今後の解析を進めるための準備は整っている。今後、細胞老化が及ぼす個体生命機能を理解するために、これまでの細胞レベルでの検証から個体レベルでの検証への展開を期待する。

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。

(ユニットタイプ) 研究開発課題別中間評価結果

1. 研究開発課題名：

精子形成を支える幹細胞のホメオスタシスと機能低下

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

吉田 松生（自然科学研究機構 基礎生物学研究所 教授）

研究開発分担者

木村 啓志（東海大学 工学部機械工学科 准教授）

原 健士朗（東北大学 大学院農学研究科 准教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、精子幹細胞が細胞外の自己複製因子を消費することでお互いに競合することが、幹細胞数を一定に保つための重要なメカニズムであることを見出し、mitogen competition modelとして提唱した。また、精子幹細胞が、異なる遺伝子発現を示す複数の状態の間を確率的に転換し、不均一な集団を形成してホメオスタシスを維持することを見出した。さらに、マウス個体を用いた約10日の精巣内生体イメージングや精巣器官培養マイクロ流体デバイスを用いた25日以上連続イメージングなど、超長期ライブイメージング技術確立した。

独自のイメージング技術と数理モデルを融合させた独創的な研究開発であり、精子幹細胞のホメオスタシス維持機構における分子メカニズムの解明、ライブイメージングを基盤とした数理モデルによる解析等、着実に成果が出ている。基礎的研究成果として得られた、精子幹細胞がホメオスタシスを維持するメカニズムや動態は、精子形成についての理解を深めるのみならず、組織幹細胞一般に共通する原理を深める上で大きな貢献を果たしたと判断できる。また、変異を誘発した精子幹細胞の導入や単一細胞オミクスの導入、長期イメージング技術開発など、多角的な研究実施体制が整えられている。今後、加齢マウスや父年齢効果の変異マウスを用いた解析へと展開し、加齢に伴う機能低下機構に関する研究の進展を期待したい。

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。