

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30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

－ 目 次 －

I. 概要

1. 研究開発領域の概要
2. 評価の概要
 - (1) 評価の実施時期
 - (2) 評価委員一覧
 - (3) 評価項目

II. 課題別評価結果

平成30年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：石原 直忠（大阪大学）
- (2) 代表者：武田 洋幸（東京大学）
- (3) 代表者：林 悠（京都大学）
- (4) 代表者：吉村 昭彦（慶應義塾大学）

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

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

(所属、役職は課題評価時、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30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：

ミトコンドリアの経年劣化による個体機能低下の分子基盤

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

石原 直忠（大阪大学 大学院理学研究科 教授）

研究開発分担者

中田 和人（筑波大学 生命環境系 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、加齢マウスでは変異mtDNAが増加し、ミトコンドリア機能不全マーカーGDF15が誘導されてmtDNAの細胞内分布が変化することを見出した。mtDNA機能維持に関わる遺伝子群を同定し、その解析に基づいてミトコンドリア機能低下の抑制方法の構築にも成功した。また、ミトコンドリア病の病変遺伝子に変異を導入した新たな「ミトマウス」を作出し、経年的な機能低下の観察を行った。さらに、ミトコンドリア機能低下時に免疫応答や全身性代謝が変動する分子機構を解明した。

研究は概ね計画通り進行しており、mtDNAに関連した様々なテーマで成果を挙げ、論文発表にも着実に結実している。特に、ミトコンドリア上のウイルス受容体 (MAVS) が存在することでMffがミトコンドリア機能低下を感知し、感染時のRNAウイルスに対する過剰応答を抑制していることの発見は興味深く、成果を論文化できたことは高く評価される。また、新たに作出した「ミトマウス」を活用することにより、ミトコンドリア病のみならず、経年的なミトコンドリアの機能低下を伴う様々な疾患群の病態理解や治療戦略探索への貢献が期待される。これまでにmtDNAに関連した様々な研究プロジェクトで優れた成果が得られており、研究開発期間後半ではそれらの成果を集約し、中心的課題である「ミトコンドリアの経年劣化による個体の機能低下の分子基盤」の解明に向けて展開していくことを期待したい。

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。

(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：

全ライフコースおよび次世代におよぶエピジェネティック記憶の研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

武田 洋幸（東京大学 大学院理学系研究科 教授）

研究開発分担者

森下 真一（東京大学 大学院新領域創成科学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、定量的ChiP-seq法を駆使して初期胚の発生ステージごとのヒストン修飾を網羅的に解析し、一部のヒストン修飾が完全除去を免れること、その免れたヒストン修飾が発生過程で重要な役割を持っていることについて、メダカを用いて明らかにした。また、メダカを用いたin vivoのエピゲノム編集に成功し、特定の遺伝子座を狙ったエピゲノム編集技術が原理的にworkすることをメダカ初期胚で確認できた。さらに、幼魚から成体期雌への継続的な栄養刺激が、子孫である胚、幼魚の発生に重篤な影響を与えることを見出した。

メダカを用いてエピゲノムと環境刺激が次世代に及ぼす影響を解析する研究であり、これまでに初期胚でのエピゲノム編集技術の確立およびクロマチン高次構造の構築過程の解明など、着実に研究開発を進めている。また、得られた成果は論文発表にも結び付けている。特に、初期胚でのエピゲノム編集技術を確立し、ヒストン修飾の定量的解析を可能にした点は高く評価でき、今後の本研究開発課題遂行の基盤技術として大きく貢献するものと期待される。さらに、脊椎動物で初めて、残存するヒストン修飾を定量的に明らかにし、テロメアにおける残存の生理的意義まで見出せたことは非常に意義深い。研究開発期間前半において、メダカ胚でのin vivo エピゲノム編集法の確立など、中心課題に迫る準備が整いつつあることから、研究開発期間後半では、それら技術を活かして研究を加速し、メダカを用いた研究の明確な優位性を示すことができるような成果が創出されることを期待したい。

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。

(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：

睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下
～睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用～

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

林 悠（京都大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

林 悠（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 客員教授）

中川 嘉（富山大学 学術研究部薬学・和漢系 教授）

篠原 美都（京都大学 大学院医学研究科 助教）

3. 中間評価結果

本研究開発において、睡眠構築の制御に関わるニューロン群を同定し、その機能操作により、世界初の老齡型睡眠マウスの開発に成功した。このマウスを用いた研究から、睡眠構築の破綻が全身の様々な組織や細胞、ホルモン分泌に影響することを解明した。また、新たに若齡型睡眠マウスの開発にも成功し、このマウスでは認知症原因物質の蓄積が抑えられることを明らかにした。さらに、レム睡眠中は脳の毛細血管を介した物質交換が非常に盛んであることを解明し、加齡や認知症に伴うレム睡眠の不足が大脳皮質での活発な物質交換を損ない、認知機能の低下に関与している可能性を提唱した。

レム睡眠のリフレッシュ機構の解明をはじめ、独創性の高い、興味深い知見が次々と得られている。レム睡眠促進細胞の同定とその破壊実験による結果は、顕著な成果であり、また、若齡型睡眠マウスにおける食事と睡眠の関連メカニズムの解明は、社会的インパクトも高い。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。一部の研究ではヒトサンプルでの解析にも進めており、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。今後、本研究をさらに発展させ、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：

T細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

吉村 昭彦（慶應義塾大学 医学部 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、T細胞疲弊を起こす重要な転写因子として核内受容体NR4aファミリーを発見した。また、疲弊化したT細胞をより若いメモリーT細胞（T_{SCM}）に転換する方法の開発にも取り組み、CAR-T細胞をNotch-ligand、IL-7、CXCL12、IGF-Iの4つの因子でiT_{SCM}（T_{SCM}様細胞）を誘導することにより、従来CAR-T細胞よりも強い抗腫瘍活性を示すことを見出した。さらに、抗TIGITアゴスティックモノクローナル抗体を開発し、TIGIT陽性T細胞の機能抑制を介してモデル系で自己免疫疾患や炎症性疾患を治療しうることを示した。

個体の機能低下に関連する免疫機能低下、中でもT細胞の疲弊に注目し、基礎研究から治療に直結する臨床応用研究まで、幅広く成果を挙げている。研究成果は論文発表にも着実に結実しており、特許の出願もなされている。さらに、本成果の実用化に向け、企業との共同研究も複数進めている。特に、NR4a欠損マウスにおける抗腫瘍効果メカニズムの解明は、治療ターゲットとしての期待も大きい。疲弊したT細胞のリプログラミングにも成功しており、今後も機能低下した免疫細胞の機能回復に向けた研究成果が期待できる。研究開発期間後半においても、引き続き、臨床応用につながる社会的インパクトの大きい成果の創出を期待するとともに、さらなるメカニズム解明を進め、基礎研究でのブレイクスルーも期待したい。

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。