

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
令和元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

令和元年度採択研究開発課題

- (1) 代表者：稲田 利文 (東京大学)
- (2) 代表者：小川 誠司 (京都大学)
- (3) 代表者：南野 徹 (順天堂大学)

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	神戸大学 大学院医学研究科 特命教授
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

令和元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：老化リボソームの実体解明と機能強化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（所属、役職は課題評価時）：

研究開発代表者

稲田 利文（東京大学 医科学研究所 教授）

研究開発分担者

小林 武彦（東京大学 定量生命科学研究科 教授）

印南 秀樹（総合研究大学院大学 先端科学研究科 教授）

原田 浩（京都大学 大学院生命科学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、マウスで加齢特異的なリボソームの変異を同定し、その変異を持つ出芽酵母を構築し、寿命が延伸することを見出した。また、リボソームの翻訳品質管理（RQC）に関わる新規E3ユビキチンリガーゼを同定し、異常翻訳認識機構を解明している。さらに、異常翻訳のレポーターマウスや、リボソームの品質管理機能に関与するZNF598やLTN1など複数の因子の欠損マウスの作製を行なった。

研究は概ね計画通りに進行しており、各項目で具体的な成果が論文として発表されており、内容的にもレベルの高いものである。特に、RQCの必須経路である衝突リボソームの認識と乖離反応を試験管内で完全再構成できたことは、本研究開発の基礎を強靱なものにした。また、RQCが神経での突起伸長と細胞死抑制と、小胞体へのタンパク質局在保証に必要であることを示した。さらに、異常リボソーム品質管理における翻訳異常を認識する機構を解明し、翻訳の正確性を保証する機構の理解に大きく貢献した。

加齢に伴うRQC変化を評価するマウスを作製中であり、翻訳の正確性を向上させ異常タンパク質の産生を未然に防ぐことで、老化抑制の可能性が期待できる。

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：加齢や炎症に伴う組織の再構築と機能低下
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

小川 誠司（京都大学 大学院医学研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、慢性炎症性疾患の潰瘍性大腸炎では、IL-17シグナル経路を中心とした炎症性シグナル経路遺伝子変異を獲得した上皮細胞によって大腸がリモデリングされていることを示し、これら上皮細胞では炎症刺激への応答が減弱していることを明らかにした。また、発がんに抵抗性のクローンを同定し、がんの治療標的候補にもつながり得る知見を得た。さらに、大規模な日本人のコホートを用い、遺伝子変異、コピー数異常の両者を考慮したクローン性造血の網羅的解析を初めて実施した。

研究は順調に進行している。質の高い論文を発表しており、社会的インパクトも高い。特に、組織から細胞を取り出し、オルガノイドや微小検体の解析を行い、各種がん組織からドライバーとなる遺伝子変異クローンを同定し、人工的操作による炎症応答に適応したクローンによって組織が再構築されるという新たな概念の確立に至ったことは大きな成果といえる。また、血液腫瘍の前駆状態であるクローン性造血の網羅的解析により、遺伝子変異とコピー数異常は特徴的な共存関係を示し、日本人における造血器腫瘍や心血管疾患リスクの正確な予測、予防や早期介入の可能性を示唆する重要な知見となった。さらに、上部尿路上皮癌症例の尿中における原発巣由来 *TP53* などの遺伝子変異の解析では、従来よりも非侵襲的かつ高精度な上部尿路上皮癌診断の可能性を示している。

加齢に伴うがん化以外の組織クローンの拡張と、組織再構築が長期に効果を与える例をいくつか見出しており、今後組織の機能低下を解明する研究に進展することが期待される。

以上より、当初計画に照らして大変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：加齢に伴う老化細胞蓄積メカニズムとその病的老化形質に対する関与の解明

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

南野 徹 （順天堂大学 大学院医学研究科 教授）

研究開発分担者

阿部 学 （新潟大学 脳研究所 准教授）

奥田 修二郎（新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

3. 中間評価結果

本研究開発において、老化細胞に特異的な老化抗原SAGPを同定し、それらを標的とした老化細胞除去ワクチンを開発し、その治療により病的老化形質の改善が可能なことを示した。また、正常老化や病的老化に関与する複数の因子の同定と機能解析、細胞・組織特異的な老化細胞除去マウスの作製が進展している。さらに、新規SASP（Senescence-associated secretary phenotype）因子として凝固因子Xaの重要性を明らかにし、Xa阻害薬により病的老化形質の改善が可能であることを示した。

本研究は、加齢に伴い体内に増加する老化細胞を除去することで、組織の機能低下を抑制・改善する手法を開発する挑戦的な課題であり、多くの成果は質の高い論文となっている。ヒト組織における老化細胞蓄積評価のため、ヒト型抗体をコードした遺伝子改変マウスにより老化抗原SAGPに対するヒト型抗体を樹立し、老化細胞蓄積を評価するイメージング技術の確立を進めている。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が期待されるものの、安全性の観点からSAGPの細胞内局在制御機構ならびに個体の正常機能恒常性への影響など、更なる基礎研究の積みあげが必要である。

以上より、当初計画に照らして良い成果が得られていると言える。