

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

ユニットタイプ (AMED-CREST) 平成 29 年度採択課題 事後評価結果

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 (理化学研究所)
- (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

研究終了時に実施。

(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、役職は研究開発期間終了時、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 研究開発達成状況

- ・研究開発計画に対する達成状況はどうか

② 研究開発成果

- ・予定していた成果が着実に得られたか
- ・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たか
- ・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へ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たか

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たか
- ・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

が構築されていたか

- ・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たか
- ・研究開発費の執行状況は効率的・効果的であったか
(各グループの研究開発費は有効に執行されたか、購入機器は有効に活用されたか等)

④ 今後の見通し

- ・今後、研究開発成果のさらなる展開が期待できるか

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たか
- ・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たか
- ・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）が図られていたか
- ・ソロタイプについては、制度として世界レベルの若手研究リーダーの輩出も期待されている観点から、研究開発代表者の研究者としての飛躍につながったか、またはつながると期待されるか

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) 研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

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）

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 情報研究系 特任准教授）

成 耆鉉 （神奈川県立保健福祉大学 教授）

3. 事後評価結果

本課題の目的は、成長期の栄養環境の違いが、後期のライフステージにどのように影響するかを解明することである。キイロショウジョウバエの幼虫が高炭水化物餌に適応して成長するには、全身性のTGF- β /Activinシグナリングに加えてヒストンH3K9トリメチル基転移酵素Su(var)3-9が必要であり、両者はヘテロクロマチンを安定に維持することで代謝遺伝子の発現を抑制的に調節することを見出した。また、幼虫期に限定して多量の長鎖脂肪酸を摂取させると羽化した成虫の寿命が短縮した。この寿命短縮には、ヒストンアセチル基転移酵素Gcn5の幼虫期の活性低下により、神経細胞における一群の遺伝子発現減少が寄与することを明らかにした。

ショウジョウバエの餌である酵母に変異体を用いるというユニークなスクリーニング手法から、寿命に対する長鎖脂肪酸の影響を明らかにし、この方法論が課題の目的達成に有効であることを示した。研究は計画通り進捗しており、メタボローム、遺伝学、エピゲノム、高機能解析システム開発など、多様なアプローチ方法について、それぞれで順調に業績を論文化している。また、共同研究体制は大変有効に機能していた。

成長期での長鎖脂肪酸の多量摂取が、エピジェネティックな変動を介して長期に及ぶ効果をもたらし、成熟後の個体の寿命を短縮するという結果は、今後の展開を期待させるものである。哺乳類をはじめとする他の動物種への応用展開に期待したい。

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) 研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

影山 龍一郎 （理化学研究所 脳神経科学研究センター センター長）

研究開発分担者

なし

3. 事後評価結果

本課題は、成体期～老齢期の神経幹細胞を活性化状態に戻し、ニューロン新生を増やすことによって認知症等の脳疾患の治療に繋げることを目指した研究である。胎生期の神経幹細胞では転写因子Hes1の発現振動により、Ascl1の発現振動が周期的に抑制されてプロニューラル因子Ascl1/Mash1の発現が振動していたが、成体期の神経幹細胞ではHes1が持続発現してAscl1/Mash1の発現が抑制されていた。光遺伝学的手法などによりAscl1/Mash1の発現振動を誘導したところ、成体期の神経幹細胞が効率良く活性化されて、多くのニューロンが新生することを見出した。また、胎生期の神経幹細胞で高発現する遺伝子(Plagl2)の強制発現と成体期・老齢期神経幹細胞で高発現する遺伝子(Dyrk1a)のノックダウンの組合せ(inducing Plagl2 and anti-Dyrk1aをiPaDと標記)により、老化神経幹細胞が若返り、ニューロン新生が復活して老化マウスの認知機能が改善した。さらに、iPaDはアルツハイマー病モデルマウスの記憶や認知機能を著しく改善させた。

神経幹細胞の若返りという大変チャレンジングな研究テーマであるが、胎児期と成体期の遺伝子発現振動の違いに注目したiPaDにより、アルツハイマー病モデルの認知機能を改善させた研究成果は、特筆すべき点である。トップジャーナルへの掲載のみならず、特許化や霊長類における適用へと繋がっており、臨床応用への道筋をつけたものと考えられる。さらに、企業との共同研究もすでに実施している。

期間内に多くの成果が得られており、より広い学術、科学技術、産業、文化など、幅広い意味で社会に与えるインパクト・貢献の可能性が将来的に期待できる。

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) 研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

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 生体分子先端研究分野 副参事研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、加齢に伴うプロテアソーム機能低下のメカニズム解明のため、細胞および哺乳類個体による評価ツールを開発し、プロテアソーム機能増強による個体の機能低下抑制のアプローチを進めてきた。これまでに、細胞を用いた研究により、プロテアソーム発現制御因子の同定、プロテアソーム機能低下時の代償機構としてO-GlcNAcの重要性を示し、核内異常タンパク質の分解の場として、プロテアソーム液滴（Senescence-associated nuclear proteasome foci：SNAPs）を発見するなど、介入点候補を多数同定した。また、プロテアソーム機能の増強や低下を可視化できるマウスの樹立に成功しており、出生から老化まで全てのライフステージにおいて精査可能な評価モデルを構築した。

哺乳類でプロテアソーム機能と個体の機能低下の関連を明らかにした重要な研究成果であり、ユビキチンプロテアソーム系の細胞内局在に関する2020年Nature誌掲載の新知見は極めてインパクトが大きく、共同研究体制も上手く機能しており、当初計画を上回る研究成果である。プロテアソームの機能制御に関わる因子、分子機構について多くの知見を見出したことは高く評価できる。また、老化細胞特異的にSNAPsが形成される知見、ミトコンドリアやROS産生との関連性を示した知見は大変興味深い。さらに、プロテアソーム機能可視化マウスは極めて有用性が高いと考えられる。

老化、がん、自己炎症性疾患、中枢性疾患など、ユビキチンプロテアソーム機能異常と関連した新たなヒトの疾患を同定しており、今後臨床分野への応用が大いに期待される。

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) 研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

山田 泰広 （東京大学 医科学研究所 特任教授）

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. 事後評価結果

独自に開発した様々な細胞老化制御マウスにより、細胞老化が個体の生命機能へ及ぼす影響について解析した課題である。膵臓癌モデルでは、*Kras*遺伝子変異を持つマウス膵組織において、山中4因子により一過性にエンハンサー活性を抑制することで、膵臓全体が短期間でがん化することを見出した。また、*EWS/ATF1*融合遺伝子の特徴とする明細胞肉腫のモデルマウスに由来するがん細胞株からiPS細胞の樹立に成功した。このがん細胞由来iPS細胞を使用しキメラマウスを作製すると、マウスは速やかに明細胞肉腫に類似したがんを発生したが、iPS細胞が別の細胞系譜に分化すると細胞老化の形質を示すことを明らかにした。さらに、成体マウス体内では自己複製能を示さない膵島細胞について、*Myc*の発現誘導により活発な増殖を示すことを発見した。

膵臓癌の発生において、遺伝子変異だけではなくエピジェネティックな変化が重要であることを示した。また、発がんに関しては細胞老化ががん増殖抑制を示すという有用な作用も見出している。研究チーム構成が相補的でよく機能しており、極めて多くの重要な研究成果をトップジャーナルに報告している。さらに、細胞老化の研究から派生した、*Myc*の発現誘導による膵臓細胞の増殖活性化とインスリン陽性細胞の形成は、注目すべきポイントである。

独自のマウスモデルを開発し、細胞老化が個体機能に及ぼす影響を様々な観点で明らかにしたことは高く評価されるが、それぞれ見出した現象を分子レベルで説明できればさらに良い研究になるものと考えられる。

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) 研究開発課題別事後評価結果

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（所属、役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

吉田 松生 （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 マイクロ・ナノ研究開発センター 教授）

原 健士朗 （東北大学大学院 農学研究科 准教授）

3. 事後評価結果

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により負のフィードバックが生じ、ホメオスタシスが保たれることを見出し、mitogen competition modelの概念を提唱した。また、約1ヶ月におよぶ精巣器官培養の超長期ライブイメージング法を開発し、長期のホメオスタシスを支える約9日周期の振動現象（精子形成の周期と波）をリアルタイムに可視化し、動作原理を解析した。さらに、父の加齢ともなって新規突然変異を持つ精子の割合が増加する、いわゆる“父年齢効果”のモデルマウスを作出し、変異幹細胞のクローン動態や遺伝子発現その他の性質を解析し、父年齢効果の基盤となるメカニズムを明らかにした。

精子形成機能低下の分子機構について幹細胞に着目し、「開かれたニッチ」における精子幹細胞の不均一性、幹細胞の恒常性維持機構を明らかにした。バイオロジー研究の成果をもとに様々な数理モデルを構築、提唱していることは独創性の高い成果である。特に、2019年と2021年のCell Stem Cellに発表された研究成果は、堅固な基礎研究の成果をもとに、臨床応用への可能性を示すものである。また、変異を持つ幹細胞が非中立にテリトリーを拡大するメカニズムを解明した。

超長期ライブイメージングの技術は素晴らしく、本領域外の研究者への応用を期待したい。加齢に伴う機能低下について、今後の更なる展開を期待する。

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。