

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  
令和元年度採択ソロタイプ（PRIME）研究開発課題  
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

### 令和元年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 岸 雄介 (東京大学)
- (2) 代表者： 杉 拓磨 (広島大学)
- (3) 代表者： 高橋 暁子 (がん研究会がん研究所)
- (4) 代表者： 殿城 亜矢子 (千葉大学)
- (5) 代表者： 中嶋 悠一朗 (東京大学)
- (6) 代表者： 羽鳥 恵 (名古屋大学)
- (7) 代表者： 林 幹人 (東京医科歯科大学)
- (8) 代表者： 松井 秀彰 (新潟大学)
- (9) 代表者： 水沼 正樹 (広島大学)
- (10) 代表者： 宮崎 正輝 (京都大学)

# 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

### 令和元年度採択研究開発課題

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

エンハンサーの包括的同定による生体内ニューロンの発生・老化機構の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

岸 雄介

(東京大学 定量生命科学研究所 准教授)

### 3. 事後評価結果

本研究では、近年細胞の状態変化に伴う遺伝子発現制御に深く関与することが明らかとなっているエンハンサーに着目し、ニューロンの機能に関わる遺伝子発現が発生及び老化に伴ってどのように制御されるかを明らかにすることを目的とした。

具体的な成果として、胎生期の脳において神経幹細胞から各分化段階のニューロンを FACS にて分取する手法を確立し、また、成体・老齢の脳からもニューロンの核を分取し、遺伝子発現やプロテオーム解析を実施する手法を確立した。その結果、老化ニューロンではエピゲノム修飾が変化することで、特定のグループに属する遺伝子群の変動が示唆された。ニューロンの適切な分離方法とエピゲノム解析を老齢と若齢で比較した研究成果は特筆すべき点であり、必要な技術を確立するところから着手し、論文公開している点は高く評価できる。さらに、エンハンサーを含む機能性ゲノム領域のエピゲノム制御が最終的なニューロンの機能を決定することを明らかにした。また老化に伴い、核が固くなることを見出したことも独創的な成果である。老化に伴うニューロンの機能変化についての全容が今後の研究の進展により明らかになることを期待する。

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いえる。



## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

全ライフコース全脳イメージングによる力覚応答反応低下機構の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

杉 拓磨

(広島大学 大学院統合生命科学研究科 准教授)

### 3. 事後評価結果

本研究開発においては、ライトフィールド (LF) 技術という独自のコンピューショナルイメージング技術の開発を通じて、線虫をモデル系として、全脳イメージング技術の開発、ライフコース上での計測、及び数理モデルによる一般化という3つの計画を立案し、神経回路の時空間パターン解析から加齢による機能変化の解明を目指した。

具体的には、本技術では三次元像を二次元圧縮した LF 像として保存可能であるため、膨大な三次元像データを簡便に扱うことが可能となった。また、個体レベルのイメージングを平面方向でナノメートルレベルに高分解能化したことは、大きな成果である。

手法を開発するだけにとどまらず、本技術を用いて、介在ニューロンが感覚ニューロンに比較して機能低下速度が遅いことを見出した。三次元的な神経ネットワークの活動を高速に計測するための方法として広く使われ得る有用性の高い技術であり、特許を取得している点も高く評価できる。

一方で、本解析技術を商業ベースに載せることは今後の課題である。また、イメージング解析により、一部の神経細胞の加齢に伴う感覚機能の低下を見出しているが、本研究開発の有効性を示すため、更なる解析事例の積み上げが望まれる。

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いえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

個体の機能低下を引き起こす細胞老化の不均一性の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

高橋 暁子

(がん研究会がん研究所 細胞老化研究部 部長)

### 3. 事後評価結果

本研究開発において、細胞老化誘導ストレスによって核の構造がダイナミックに変化しエピゲノムの異常がおこる分子メカニズムの解明を目指した。特に、炎症性の senescence associated secretory phenotype (SASP 因子)の産生機序に着目することで、老化による機能低下における役割を明らかにした。

具体的には、微小クロマチンフラグメントが核から細胞質へと移行することによって炎症性の SASP 遺伝子の発現を誘導するシグナルカスケードを明らかにした。また、老化細胞株において、エピゲノムの異常で誘導される hSAT II RNA が、染色体の不安定化と SASP 因子の遺伝子発現を誘導する分子機構の詳細を解明した。さらに、RNAaseH2a 発現が低下し、ゲノム DNA の処理が滞り脆弱化し断片化することを見出すとともに、老化細胞が分泌する SASP 因子が細胞競合を阻害することを明らかにするなど、寄与する分子を含め細胞老化の詳細な分子機構を明らかにした点は評価出来る。また、短期間に多くの論文を発表している点は特筆すべきである。

一方で、細胞老化にフォーカスを当てた研究であり、個体老化への影響および組織における不均一性については十分に解明されていないため、今後の研究に期待したい。本研究の成果を個体老化へ応用展開出来れば、生体における老化細胞の定量評価が可能となり、早老症患者の病態解析や、正常個体の加齢疾患の発症機序解明に貢献することが期待される。

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いえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

老化による代謝変化を介した記憶能低下メカニズムの解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

殿城 亜矢子

(千葉大学 大学院薬学研究院 准教授)

### 3. 事後評価結果

本課題は、老化に伴う記憶低下や代謝変化を短期間で容易に観察・評価できるショウジョウバエ及びゼブラフィッシュをモデルとし、老化による代謝変化を介した記憶能低下メカニズムの解明とそれを制御する食事習慣の同定を目標にした研究である。

具体的には、ショウジョウバエの嗅覚記憶システムをモデル系とした記憶行動解析と脳内で発現変動する遺伝子の RNA-seq 解析を組み合わせ、加齢性記憶障害の原因遺伝子の網羅的探索をおこなったところ、加齢による一酸化窒素-可溶性グアニル酸シクラーゼ経路の活性化が、老齢個体における記憶の忘却を促進することを見出した。また、Difluorobenzaldazine がグルタミン酸-mGluR シグナルを増強することで、加齢性睡眠障害の改善作用を示すことを明らかにした。今後、更なる解析を進めることで、食事やサプリメントによる記憶能改善などの応用展開につながることを期待される。また、未発表の基盤データが得られており、今後の論文化が期待される。

一方で、本研究で確立した高脂肪食実験系は、これらの疾患の遺伝的解析に対して基盤を提供すると期待されるが、本成果を哺乳類やヒトへどのように展開していくか、そのような観点での研究が求められる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

原始後生動物における若返り現象の仕組みの解明とその適用による個体機能の活性化

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

中嶋 悠一郎

(東京大学 大学院薬学系研究科 講師)

### 3. 事後評価結果

原始後生動物エダアシクラゲを用いて再生、若返りの分子メカニズム解明を目指し、研究基盤を構築すると共に、ショウジョウバエの腸管における幹細胞の制御機構を解析し、種を越えた共通の幹細胞制御システムの検証を試みるチャレンジングな研究である。

エダアシクラゲでの遺伝子操作技術としてsiRNAによるノックダウン法を開発したことは評価される。新しい動物種ならではの難しさが多々ある中、数々の技術を自ら開発し、独創的な研究を発展させ、着実に成果を得ている点は高く評価したい。また、触手再生において、「損傷特異的な増殖細胞」は既知の刺胞動物の再生とは異なり、両生類の付属肢再生に相同な役割を果たしていることが示唆された。さらに、得られた情報をショウジョウバエで再検討し、興味深い結果を得ている点も評価したい。例えば、ショウジョウバエにおいて、栄養依存的に上皮細胞の脱分化が誘導できることを見出したことは意義深い。

一方で、現時点では現象論にとどまり、これらの生理学的意義及びその分子機構の解明には至っておらず、今後の研究の進展を期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

霊長類における時間制限摂食の分子機構と老化による変容

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

羽鳥 恵

(名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所 特任准教授)

### 3. 事後評価結果

本研究開発において、マウスを用いて、①ライフコースの各段階での時間制限摂食の効果を解析し、②カロリー制限と比較することにより時間制限摂食による肥満抑制メカニズムを理解することを目指した。さらに、これまで肥満研究がされていないコモンマーモセットが、肥満・エネルギー代謝研究分野でモデル生物として使用できるかの検証を試みた。

具体的には、「時間制限摂食」の実施によって体内時計機能が改善し肥満が抑制される現象を、夜行性齧歯類であるマウスで見出した。また、概日周期の決定因子である CRY1、2 に作用する化合物を見出し、その投与により褐色脂肪細胞の分化が促進されることを見出した点は興味深い。さらに、ヒトへの応用研究に繋がる青色光受容体タンパク質であるメラノプシンを標的とする新しい化合物を開発し、食事時間制限による肥満防止に関する研究展開が期待される。マウスで見出した現象をヒトにより近いマーモセットを用いて解析した点は評価できる。

一方で、マーモセットで時間制限摂食を行うと、時間帯によっては予想に反して体重の減少を誘発しないことを見出しており、現象としては興味深い結果を複数見出しているが、研究方針をしっかりと定めたいうで、その機序解明が求められる。また、今後の改善点として、当初設定していた時間制限摂食の分子機構と老化による変容については、研究基盤の構築を進め、更なる成果の積み上げが必要と思われる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

加齢に伴うオステオカインの変化がもたらす個体機能低下機構の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

林 幹人

(東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 准教授)

### 3. 事後評価結果

本研究では、主に骨細胞が産生して他臓器に作用する液性因子オステオカインの加齢に伴う変化を網羅的に骨以外の臓器で検出・解析する方法を確立し、同定したオステオカインの骨細胞特異的欠損マウスを作製して解析することで、これまで明らかでなかったオステオカインの全容解明に迫ることを目的とした。

具体的には、骨細胞特異的と言われていた既知のプロモーター下でのマーカー遺伝子発現の詳細な解析から、骨細胞以外にも発現が確認されたため、独自に骨細胞特異的な発現制御系を構築したことは評価される。骨細胞特異的 *in vivo* タンパク質ラベリング法により、多数のサイトカイン・増殖因子を含む骨細胞由来液性因子が様々な臓器に到達していることを明らかにし、それらが加齢に伴って変化することが示唆された。さらに、骨細胞に由来する特定のオステオカインが全身のエネルギー代謝を制御していることを見出した点は興味深い。

オステオカインの加齢依存的な変動は明らかに出来たが、それらが個体の機能低下にどのように関わるかは不明なままである。今後は、優先順位を決め、分子メカニズムについても詳細な解析を進めることが期待される。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

ミトコンドリア DNA の漏出が起こす個体機能低下及び諸臓器の加齢関連疾患の解析

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

松井 秀彰

(新潟大学 脳研究所 教授)

### 3. 事後評価結果

本研究課題は、脳において「加齢とともにミトコンドリア DNA (mtDNA) が細胞質に漏出し細胞死を惹起する」という仮説に基づき、パーキンソン病等の病態解明を目指した独自性の高い研究である。

mtDNA が細胞質に漏出することで炎症反応や細胞死、神経変性が惹起されていることを培養細胞や小型魚類などの様々なパーキンソン病モデルで明らかにした。また、mtDNA の細胞質漏出センサーの阻害や細胞質 mtDNA の分解促進により、その病的な状態が改善することを見出している。核酸漏出という現象が老化関連疾患の発症に関わるという革新的な分野を切り開いたことは高く評価される。さらに、パーキンソン病患者の死後脳において細胞質への mtDNA の漏出が増加していることを見出しており、当初の研究目的を着実に進め、論文発表を行っている点は高く評価される。

一方で、mtDNA の細胞質漏出が個体の機能低下プロセスにどのように関与しているかをさらに明らかにすることで、老化に対する予防や治療法の開発につながることを期待される。

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いえる。

## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

S-アデノシルメチオニン(SAM)代謝が関与する寿命延長メカニズムの解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

水沼 正樹

(広島大学 大学院統合生命科学研究科 教授)

### 3. 事後評価結果

近年、寿命延長の介入方法としてメチオニン制限が注目されている。本研究課題の目的は、S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝が関与する寿命制御メカニズムを酵母と線虫を用いて解明し、生活習慣病などの加齢性疾患の予防及び制御に応用することである。

主要な成果として、①メチオニン代謝の中間産物である S-アデノシルホモシステイン(SAH)は、細胞内のメチオニンを減少させ、酵母の寿命を延長させることを見出した。②SAH は、メチオニン制限の表現型であるオートファジーや長寿遺伝子 AMPK の活性化を模倣することを見出した。③予想外の展開として、線虫において、低温誘導性休眠現象を見出した。一方で、SAH を高生産する酵母を育種し、酒粕や錠剤として摂取する方法について特許を出願している点も評価できる。SAH による寿命延長メカニズムは独創性の高い研究であり、トランスポーターの同定など、関連分子が同定されている点も優れている。

今後、SAH の摂取により、哺乳類でも健康寿命の延伸がみられるか、またそのメカニズムをどうやって証明していくのが課題である。マウスやヒト細胞を用いた研究への展開を目指しており、寿命延長や加齢に伴う疾患予防に SAH を用いた介入方法の開発が期待される。

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いえる。



## (ソロタイプ) 研究開発課題別事後評価結果

### 1. 研究開発課題名：

年齢特異的に変動するスーパーエンハンサーと 3D ゲノム構造が制御するリンパ球分化・増殖機構の解明

### 2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名（所属と役職は研究開発期間終了時）：

研究開発代表者

宮崎 正輝

(京都大学 医生物学研究所 准教授)

### 3. 事後評価結果

本研究開発は、加齢に伴う T 細胞及び B 細胞の産生低下の分子機構を、年齢特異的なスーパーエンハンサー(SE)形成の変動の観点から解析することを目的とする独創的な研究である。

具体的な成果として、マウス個体より各齢の pre-T、pre-B 細胞を単離し、SE 領域の同定や遺伝子発現解析を行った。その結果、in situ HiC 解析による 3D ゲノム構造の変動から、ライフコースに伴う SE 形成の変動が特定領域にみられることを示した。さらに、RNA-seq との統合解析から、幼若期あるいは老齢期に特異的な SE 形成及び加齢により発現変動を認める遺伝子群の同定に成功した。ライフコースに伴う細胞分化の変容が、単なる遺伝子発現だけでなくゲノム構造にまで影響を与えることを解明した点は評価できる。

今後、リンパ球の分化・増殖に関わる遺伝子の解析を進め、今回同定した年齢依存的に変化する SE 領域の標的遺伝子群の生物学的意義や機能低下機構の全容解明に繋がることを期待したい。また、リンパ球分化に必須の転写因子を同定し、詳細な分子制御機構が明らかになれば、リンパ性白血病等の疾患治療に向けた応用展開が期待できる。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られているといえる。