

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
ソロタイプ (PRIME) 平成30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

1. 平成30年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 安部 健太郎 (東北大学)
- (2) 代表者： 井上 梓 (理化学研究所)
- (3) 代表者： 神吉 智丈 (新潟大学)
- (4) 代表者： 古藤 日子 (産業技術総合研究所)
- (5) 代表者： 佐々木 拓哉 (東北大学)
- (6) 代表者： 佐田 亜衣子 (熊本大学)
- (7) 代表者： 福山 征光 (東京大学)
- (8) 代表者： 本城 咲季子 (筑波大学)
- (9) 代表者： 宮島 倫生 (慶應義塾大学)
- (10) 代表者： 宮西 正憲 (理化学研究所)

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	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ていたか
- ・ 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30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：

ストレス経験が長期にわたり個体に及ぼす影響の解明と制御

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

安部 健太郎（東北大学 大学院生命科学研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発は独自の新技术により生体脳内細胞が発現する多数の内在転写因子活性を定量的に解析し、脳内の各種転写因子の活性を定量的に数値化することで脳内状態を評価する新たな指標「転写因子活性プロファイル」を確立することを目的とした。

培養細胞およびマウスで転写因子活性プロファイルを測定する技術を確立したことは高く評価される。加えて幼少期のストレス体験が長期にわたる転写活性変化をきたすことを明らかにし、抑うつに関わる転写因子の組み合わせを同定できたことは臨床的な意義も大きい。特定の転写活性をノックダウンや薬剤で低下させる実験を行っている点も評価できる。

今後このシステムを使って大きな発見をし、インパクトのある論文発表に繋げていくことが望まれる。さらに、得られた結果に対する因果関係を示す介入実験の成果が積み重ねられていくことを期待したい。

以上より、新技术の開発と、それをもとに意欲的で独創性の高い研究を進めており、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。

(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：

代謝疾患の母子間エピゲノム遺伝機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

井上 梓（理化学研究所 生命医科学研究センター 上級研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発において、エピゲノムの人工編集による胎盤過形成マウスモデルを用いて、それらをレスキューさせる方法を模索することで、アミノ酸トランスポーターの関与を同定した。

具体的には、H3K27me3 の修飾酵素が母性効果を持つことを見出し、さらに、H3K27me3 が受精後の初期化を免れる仕組みとしてポリコーム抑制複合体 1 (PRC1)により付加されるヒストン H2A のモノユビキチン化 (H2Aub) を同定した。

特に顕著な成果として、卵におけるヒストン修飾の変化が次世代に中長期的な影響を及ぼすことを証明して報告した。さらに、遺伝子変異を伴わずに発生に異常が生じる新たな現象を発見したことは、将来的に不妊症の原因解明に貢献することが期待される

本研究開発によって、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、質の高い多くの研究成果が出されている。今後、新しい研究パラダイムを展開することができ、常に新境地の開拓を心掛け、本研究をさらに発展させることを期待したい。

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。

(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：

個体の機能低下の抑制にミトコンドリアオートファジーが果たす役割の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

神吉 智丈（新潟大学 大学院医歯学総合研究科 教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、マイトファジー可視化マウスを作製し、加齢依存的な変化の詳細な解析を実施して、重要な知見が得られた。また、マイトファジーの新規制御因子を酵母から単離しており、種間の保存性など今後の解析が期待される。

マイトファジー誘導剤のスクリーニングにおいて、ヒット化合物および抗がん剤が同定されている点は期待される。責任著者としての論文も複数発表しており、着実な成果が得られている。

マウス、線虫、酵母と様々な異なるモデル生物を巧みに利用してマイトファジーを研究しており、マイトファジーと個体の機能低下の関連性について、ヒトとマウスにおける種差をどのように考察していくのが今後の課題である。

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。

(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：

社会環境が個体の機能低下に及ぼす影響とそのメカニズムの解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

古藤 日子（産業技術総合研究所 生物プロセス研究部門 主任研究員）

3. 事後評価結果

社会性昆虫アリを用いた極めて独創的な研究であり、成果も得られている。具体的には、本研究開発において、社会的孤立環境における酸化ストレス応答を介した個体の機能低下の仕組み、社会環境に依存した個体発生と社会的養育行動の変化とその制御機構、さらに加齢に伴う社会行動の変化と環境適応応答を支えるオキシトシンファミリーペプチドの機能解析において、それぞれ興味深い知見を報告しており、十分な成果と言える。

また、社会的な孤立をもたらすストレス反応の解明、社会環境の変化に応じた幼虫の発生タイミングの制御、乾燥環境への応答など、他のモデル動物では解析困難なユニークな成果を挙げ、論文発表に至っている。今後、社会的孤立がいかなるメカニズムで酸化ストレスを亢進するのかの解明が期待される。

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言える。

(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：

長時空間において進行する心身機能老化の超マルチスケール解析

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

佐々木 拓哉（東北大学 大学院薬学研究科 教授）

3. 事後評価結果

オリジナリティーが高いシステムを開発し、マウスの寿命を通して脳と生理活動変化をタイアップさせながら解析を行っている。

具体的には、脳波を1か月測定する技術を発展させ、2年程度にわたり脳波、筋電図、心電図、自律神経活動を測定し、さらに前脳皮質の遺伝子発現も解析することのできるシステムを開発したことは高く評価される。

脳の老化を丸ごと解析するという壮大な試みである。研究開発代表者が確立したマルチスケールの生理機能・活動・遺伝子発現をモニタリングする系はユニークであり、それを用いた解析で老化に伴う様々な変化が可視化されている点は強みである。多くの論文発表に結びついている点も素晴らしい。今後、この技術を用いたライフコースにおける機能低下の経時的測定を行い、そのメカニズムの本質に迫っていくことが大きく期待される。

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。

(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：

上皮幹細胞の老化プロセスの包括的理解：分裂頻度の異なる幹細胞に着眼して

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

佐田 亜衣子（熊本大学 国際先端医学研究機構 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、上皮幹細胞に分裂頻度の高い細胞と低い細胞があることを発見し、それらの老化における変化のメカニズムを解析した結果、表皮幹細胞周囲の微小環境が重要である事が判明した。また、Fiblin-7 欠損マウスの解析により皮膚の抗老化ファクターとしての可能性が示された。

具体的には、皮膚、口腔、眼の3つの上皮組織において、ライフコースを通じた長期的な細胞系譜解析やトランスクリプトーム解析を行い、加齢に伴う幹細胞動態の変化や幹細胞老化に関わる分子メカニズムを解明しており、十分な成果を上げている。また、皮膚の糖鎖の網羅的な解析を行うシステムを確立し、将来の医療に貢献が期待される。例えば、皮膚老化の仕組みやその再生法を開発することにつなげていく等を期待する。ここで見出された現象がどの程度不変的な事象であるかを解明していくことは、今後の課題である。

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。

(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：

アミノ酸応答異常による個体の機能低下機構の解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

福山 征光（東京大学 大学院薬学系研究科 講師）

3. 事後評価結果

線虫を用いた栄養（アミノ酸）条件と健康寿命の関連性を示すために、アミノ酸応答異常をきたす変異体の解析から、リボソーム生合成関連因子が見つかったことは興味深い。加えて、生殖寿命延長を示す変異スクリーニングよりすでに複数系統の変異を単離しており、今後の成果展開を期待したい。目的とした遺伝子が同定できなかったため、生殖老化の方に研究がシフトしており、研究の目的が不明瞭になった点が残念である。

これまでに得られている成果を早く論文化することが今後のキャリアにとって重要であると思われる。FGFやTGFなど既知のシグナル経路関連遺伝子も同定されているが、新規のアミノ酸応答経路のメカニズムはまだ明らかでない。網羅的な変異体解析により材料は揃っているため、アミノ酸センシング機構という仮説の証明が待たれる。

以上より、自身が得意とする研究手法を大事にしながら、更なる飛躍を期待したい。

(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：

老化に伴う神経可塑性遺伝子の発現変化

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

本城 咲季子（筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 助教）

3. 事後評価結果

老化に伴い低下する神経可塑性を制御するメカニズムを同定することを目指し、転写因子の網羅的解析を実施し、若齢個体において神経活動が誘導する転写発現プログラムの同定に成功しており、今後さらに網羅的な解析、さらに詳細なメカニズムの解析が待たれる。DREADD 法と TRAP 法やレーザーマイクロダイセクションを組み合わせることで、刺激後の経時的な反応の解析が可能になった。時間がかかる研究なのである程度仕方がないことではあるが、未だ結論に至るところまで進んでいない点はあるものの、この様なユニークな解析方法で初めて明らかになることは多いと想定される。申請者のこれまでの実績からも、大きな成果が期待出来るため、成果の論文化が待たれる。

以上より、自身が得意とする研究手法を大事にしながら、更なる飛躍を期待したい。

(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：

腸管エコシステムの恒常性の変容に起因する、社会性行動を制御する脳機能低下メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

宮島 倫生（慶應義塾大学 医学部解剖学教室 特任講師）

3. 事後評価結果

腸内細菌と腸管免疫の関係が社会性行動に影響を与えることを見出し、そのメカニズムを(T細胞欠損と脂質異常)解析するというオリジナリティーの高い研究である。

具体的には、社会性行動に変化を示す CD3e 欠損マウスの解析で、小腸の ILC3 が社会性行動変化の発現に重要であること、腸内細菌叢にも変化があること、さらに小腸で脂質吸収の障害が関与することなど、興味深い結果を見出している。PS、PO 等からのアドバイスをもとに実験が追加されたことで、当初曖昧であった仮説がより強固に検証されている。膨大なデータを取得し、従来論争に決着をつけることが出来る研究である。今後論文発表も含め、詳細なメカニズムの解明が大きく期待される。説得力のある論文として発表してほしい。

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。

(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：

長期造血幹細胞から見た造血系における加齢性変化メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名（所属、役職は研究開発期間終了時）：

宮西 正憲（理化学研究所 生命機能科学研究センター 上級研究員）

3. 事後評価結果

長期造血幹細胞（LT-HSC）という希少な長寿命の造血幹細胞に着目し、造血幹細胞の自己複製能不均一性について、これまで明らかになっていなかった自己複製能の加齢性変化メカニズムとその生理学的意義の一端を解明した。さらに、老化において末梢血中の細胞分化が骨髓球系に傾く現象については、LT-HSC の割合が上昇することが一因であることを明らかにした。希少な LT-HSC を追跡して濃縮するシステムを用いることで今回の解析が可能となり、新たに LT-HSC と短期造血幹細胞（ST-HSC）の比率の変化により自己複製の強弱が変動することの説明が可能となった点も興味深い。既に、ある程度のデータは積み上がっていると思われるため、本研究成果をさらに発展させると共に、主たる成果の論文化が待たれる。

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。