

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29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

※本報告書内の所属・役職は研究開発期間終了時

－ 目 次 －

I. 概要

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

II. 課題別評価結果

1. 平成29年度採択研究開発課題

- (1) 代表者： 木村 航 (理化学研究所)
- (2) 代表者： 佐藤 莊 (東京医科歯科大学)
- (3) 代表者： 中村 修平 (大阪大学)
- (4) 代表者： 馬場 義裕 (九州大学)
- (5) 代表者： 平原 潔 (千葉大学)
- (6) 代表者： 藤生 克仁 (東京大学)
- (7) 代表者： 谷内江 望 (東京大学)
- (8) 代表者： 柳井 秀元 (東京大学)
- (9) 代表者： 兪 史幹 (理化学研究所)
- (10) 代表者： 吉種 光 (東京都医学総合研究所)

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

(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29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： 加齢性心不全発症における心筋ターンオーバーの役割

2. 研究開発代表者名：

木村 航（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）

3. 事後評価結果

本研究開発において、研究開発代表者らが開発した増殖性心筋細胞を標識するモデルマウスを用い、加齢に伴って心筋細胞において酸化ストレスが蓄積すること、心筋細胞ターンオーバーレートが低下することを見出した。また、マウス・オポッサム間の遺伝子発現比較により、心筋細胞ターンオーバーを抑制するシグナル伝達系として AMPK (5'-adenosine monophosphate protein kinase) シグナルを同定した。さらに、心筋細胞ターンオーバーとミトコンドリア動態が相関し、ミトコンドリア動態への介入によって、成体マウスでの心筋細胞ターンオーバーを加速することを明らかにした。

領域内外の共同研究を利用して新たな展開を取り入れるなど、工夫しながら研究を推進し、着実な成果に結び付けている。中でも、AMPK シグナルやその下流のシグナル伝達系が心筋ターンオーバーを抑制することを示したことは、当初計画では想定されていなかった成果であり、高く評価できる。今後、本研究をさらに発展させ、インパクトのある論文発表につなげるとともに、心疾患治療等への社会実装に向けた展開を期待したい。

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。

(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： 加齢に伴って変化する新規マクロファージサブタイプの同定とその制御機構の解明

2. 研究開発代表者名：

佐藤 荘（東京医科歯科大学 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、網羅的に遺伝子発現パターンの解析を行うことにより、老化によって影響を受けるマクロファージ集団の中から、マウスにて抗腫瘍効果を示す新たなマクロファージサブタイプを見出した。また、既知の細胞との網羅的遺伝子発現パターンの比較により、このマクロファージの制御因子を同定した。さらに、同定したマクロファージの抗腫瘍効果について検討し、このマクロファージが直接的にがんを攻撃するのではなく、T細胞の活性化を介して抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。

老化によって影響を受ける新規マクロファージならびにその制御因子を同定し、同定したマクロファージの抗腫瘍メカニズムを明らかにする等、独創性のある非常に大きな成果を挙げており、がん治療等における新医療技術の創出が期待できる。研究の目的が明確であり、焦点が絞られた研究が極めて順調に進んだと言える。また、創薬への応用を視野に、企業との共同研究も進めている。今後、本成果をインパクトのある論文発表に繋げて欲しい。さらに、個体での検証、抗腫瘍効果以外の効果および副作用の検証を進め、ヒトへの展開につなげ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。

(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： 生殖腺によるオートファジー活性化を介した寿命制御機構の解明

2. 研究開発代表者名：

中村 修平 (大阪大学 高等共創研究院 准教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、生殖細胞除去個体の寿命延長やオートファジー活性化には、神経系の MML-1/MXL-2 のヘテロダイマーならびに TFEB の働きが必要であることを線虫を用いた実験により明らかにした。また、MML-1 の下流因子の解析から、オートファジーの負の制御因子 Rubicon が加齢に伴い増加すること、Rubicon の抑制がオートファジーの活性化と寿命延長に寄与することを見出し、Rubicon の増加が、加齢に伴うオートファジー低下の一因となっていることを明らかにした。さらに、オートファジー制御因子の一つである LC3 によって TFEB の活性が制御されることを見出し、この制御が特にリソソーム損傷を伴う腎症の病態抑制に必須であることを明らかにした。

寿命延長やオートファジー活性化に寄与する MML-1 の制御機構と機能解明、ならびに寿命延長に働く新規因子同定とその機能解明等、当初計画では想定されていなかった新たな展開を含めて顕著な成果が多面的に得られており、インパクトの高い論文発表もなされている。本成果は、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、質の高いものであると言える。今後、生殖細胞除去により MML-1 の発現が上昇するメカニズムやその加齢との相関の検証等を進め、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： 液性免疫機能の経年劣化メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

馬場 義裕 (九州大学 生体防御医学研究所 教授)

3. 事後評価結果

本研究開発において、独自の B 細胞運命追跡マウスシステムを構築することにより、老化マウスにおいて長期生存する B 細胞を同定した上に、従来想定されていたよりも B 細胞寿命が長いこと明らかにし、老化により蓄積する B 細胞サブタイプが存在するという新知見を得た。また、その特徴的遺伝子発現と BCR レパートアを明らかにし、長期生存 B 細胞の性状を示した。さらに、B 細胞におけるエピゲノム制御の障害が、自己免疫寛容の破綻、加齢性 B 細胞様の細胞増加と T 細胞の異常活性化による自己免疫発症を誘導することを示した。加えて、B 細胞老化で発現する遺伝子の解析や B 細胞特異的遺伝子操作に有用なツールとして、新たな B 細胞特異的 Cre マウスの樹立に成功した。

老化個体における長期生存 B 細胞の同定、エピゲノム制御破綻による自己免疫疾患発症機序の解明、新規 B 細胞特異的 Cre マウスの開発等、時間と労力がかかるテーマに果敢に挑戦し、数々の画期的な成果を挙げて論文としても公表できていることは高く評価できる。今後、本成果の知的財産権の獲得やより積極的なアウトリーチ活動の推進、また長期生存 B 細胞の機能的解析に関する研究の進捗を期待したい。

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。

(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： 線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞による免疫エイジング病態形成機構の解析と病態制御

2. 研究開発代表者名：
平原 潔（千葉大学 大学院医学研究院 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞がアンフィレグリンを産生し、好酸球が EGF 受容体刺激によって細胞外基質 Osteopontin を産生することで線維化を引き起こすことを明らかとした。また、線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞は組織常在性であり、線維化関連遺伝子群の発現がエピジェネティックな機構を介して制御されることを明らかにした。さらに、Th2細胞の分化過程で、クロマチンリモデリングを制御するトライソックス分子群の一つである Cxxc1 が、Th2細胞の分化後期で発現が再上昇する遺伝子群における遺伝子発現を特異的に制御することを明らかにした。

線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞による組織線維化機構の解明、線維化誘導-病原性ヘルパーT細胞の組織常在性およびレギュロームの解析、病原性ヘルパーT細胞のエピゲノム解析と新たな制御因子の同定等、それぞれで極めて優れた成果を挙げ、論文発表に至っている。これらの成果は、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の点で、非常に質の高いものであると言える。さらにはヒト患者検体を用いた解析でも成果が得られており、今後、臨床皮膚研究など、社会実装に向けた展開を期待したい。

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。

(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： 組織マクロファージの変遷による個体の機能低下機構の解明

2. 研究開発代表者名：

藤生 克仁（東京大学 大学院医学系研究科 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、マクロファージが活性化した際に、細胞自律的に炎症収束に向かわせる機構が存在することを見出し、その鍵分子として、細胞代謝を脂肪酸代謝優位にさせる新規のlong non coding RNAであるlncFAOが重要であることを見出した。また、心臓マクロファージが分泌するアンフィレグリンが心筋細胞間の伝導に重要なギャップジャンクションの形成に必要であることを見出した。さらに、加齢や心臓ストレスに伴う疾患発症メカニズムとして、新しい臓器間連携を同定し、今後診断・治療標的となり得る鍵物質を同定した。

マクロファージの細胞自律的積極的炎症収束機序、心臓マクロファージが心臓の正常な動きに必要であること、加齢やストレスが蓄積する新しいメカニズム等、それぞれで社会的インパクトの大きな成果を挙げており、論文発表や知的財産権の獲得に着実に結び付けられている。目標のための課題設定が的確であり、領域内での共同研究もうまく活用する等、その課題のための研究デザインならびに研究遂行も極めて順調に行われ、当初計画では想定されていなかった新たな展開や成果が得られている。今後、未解明分のメカニズムの検証を引き続き進めると同時に、本成果の社会実装に向けた進展を期待する。

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。

(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： 全身の発生と恒常性を支える細胞系譜をまるごと観察するテクノロジー

2. 研究開発代表者名：

谷内江 望（東京大学 先端科学技術研究センター 准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、研究開発代表者らが開発した細胞系譜追跡技術 DNA barclock を拡張し、哺乳動物の全身、組織での発生、恒常性維持における細胞系譜を高解像度で捉える基盤技術を確立した。また、C•G↔T•A 塩基編集を可能にする新規の異種塩基同時編集技術を開発した。さらに、変異を持つ 2 億以上の DNA バーコード配列から細胞系譜を再構築するための新規大規模計算機技術 deep distributed computing を完成させた。

当該分野のパイオニア的存在であり、技術の高度化の進展が著しい。哺乳動物の高解像度細胞系譜トレーシングを可能にする技術、異種塩基同時編集技術の開発、大規模な細胞系譜および進化系統樹再構築を実現する技術 deep distributed computing の確立等、非常にユニークかつ大きな成果を挙げている。本成果は、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、質の高いものであると言える。今後、確立した技術を用いて成体マウスならびに哺乳動物での細胞系譜追跡の検証を進めると同時に、適切な生命科学者と共同研究を行い、開発した技術をうまく活用して未解決の生命現象の解明につなげていくことを期待する。

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：細胞障害関連分子（DAMPs）が加速する炎症と免疫老化メカニズムの解明

2. 研究開発代表者名：

柳井 秀元（東京大学 先端科学技術研究センター 特任准教授）

3. 事後評価結果

本研究開発において、炎症ならびに免疫機能の低下に関わる新たな DAMPs (Damage-associated molecular patterns) として、TCTP (Translationally controlled tumor protein) を同定した。また、腫瘍死細胞から放出された TCTP が TLR2 に作用して CXCL1 等のケモカインを誘導し、顆粒球系 MDSCs (Myeloid-derived suppressor cells) の腫瘍へのリクルートを介して抗腫瘍免疫応答を抑制することをモデルマウスで明らかにした。さらに、新たに抗ヒト TCTP 抗体を開発し、その投与により、大腸がん細胞株を移植したマウス腫瘍モデルにおいて腫瘍の増殖が抑制されることを見出した。

全体として見落としのない丁寧な研究で、意欲的に共同研究も行っており、インパクトの高い論文発表や知的財産権の獲得に着実に結び付けられている。特に、新たな DAMPs として TCTP を見出し、MDSCs の腫瘍組織への動員を誘導して抗腫瘍活性を抑制することを明らかにしたことは、科学的にも意義深い。今後、本研究をさらに発展させ、DAMPs が免疫老化に与える影響についても検証を進めると同時に、本成果の社会実装に向けた進展を期待する。

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。

(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： 老化の遺伝学的・非遺伝学的分子基盤の解明

2. 研究開発代表者名：

 兪 史幹（理化学研究所 開拓研究本部 主任研究員）

3. 事後評価結果

本研究開発では、ショウジョウバエの老化個体において、ABC トランスポーターである white 遺伝子が関与することにより、葉酸代謝物が小胞に蓄積され、腸管細胞の過増殖が引き起こされることを初めて明らかにした。また、個体寿命とがんストレスとの相関を調べる過程において、がんストレス下での細胞の振る舞いを検証し、MAPKKK である slpr を介して、細胞死と細胞増殖が同時に制御されることを見出した。さらに、ショウジョウバエの EMS スクリーニングにより、様々なストレスに対する耐性や寿命と相関する表現型を見出し、長寿遺伝子候補を新たに同定した。

挑戦的な課題にもかかわらず、腸幹細胞における老化メカニズムの解明、がん遺伝子が細胞死と細胞増殖を同時に制御する分子メカニズムの解明、長寿遺伝子の探索等、それぞれにおいてインパクトのある大きな成果を挙げ、論文化にも至っている。特に、ショウジョウバエの老化における腸管細胞過増殖のメカニズムを初めて明らかにした点は、高く評価できる。今後は、絞り込んだ長寿遺伝子候補の作用機序の解明や、本研究開発で見出した個体寿命と相関する表現型における分子メカニズムの検証を進めるなど、本研究成果をさらに発展させることを期待する。

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： 時計老化に基づく個体の機能低下を分子レベルで解明する

2. 研究開発代表者名：

吉種 光 (東京大学 大学院理学系研究科 助教)

3. 事後評価結果

本研究開発において、時計遺伝子の発現リズムは加齢しても正常に維持されているものの、概日時計の出力リズムは、加齢に伴い破綻することを見出した。また、時計老化の実態を解明するために実施した全臓器のトランスクリプトーム解析により、コアな時計遺伝子の下流のターゲット転写因子群の協調が見られなくなることが、時計老化の要因であることを示した。さらに、時計老化状態を模倣したモデルマウスの作出にも成功した。

綿密に計画された実験計画を適切に遂行しており、限られた期間内で、当初計画では想定されていなかった新たな展開を含めて十分な成果を挙げたと言える。領域内外での共同研究により、時計老化に関する研究成果を発展させている点も好ましい。論文発表にも着実に結び付けられており、次世代研究者としての大きな飛躍が認められた。今後、ビッグデータを取得し解析するという独自の研究手法を活かし、時計制御機構の異常とマウス表現型との関係解明を引き続き進めるとともに、本成果の社会実装に向けた取り組みにも期待したい。

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。