

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 30 年度および令和元年度採択ユニットタイプ (AMED-CREST)

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

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

平成 30 年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・石原 直忠（大阪大学大学院理学研究科）
- ・武田 洋幸（東京大学大学院理学系研究科）
- ・林 悠（東京大学大学院理学系研究科）
- ・吉村 昭彦（慶應義塾大学医学部）

令和元年度採択研究開発課題 研究開発代表者

- ・小川 誠司（京都大学大学院医学研究科）

I. 概要

1. 研究開発領域の概要

我が国を含む先進諸国において急速に高齢化が進展する中、健康寿命の延伸は世界的に重要な課題である。健康寿命の延伸には、個々の疾患をケアし、QOL（生活の質）を向上させることが重要であるとともに、個体レベルの機能低下を先制的に抑制するような革新的アプローチが期待される。

生体は発生から死に至るまでの間、環境から様々な刺激を常に受けており、それらの外的要因と内的・遺伝的要因が長い時間軸に沿って影響することで個体の機能低下が生じると考えられている。この複雑な現象を理解して制御するためには、従来の疾患別、組織・臓器別の研究アプローチでは限界があり、戦略的な取り組みが必要である。

そこで本研究開発目標は、発生から成熟、老化、また世代の継承に至るまでの全ライフコースを対象として、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糾合した新たな視点からの分野横断的研究を推進することにより、個体の機能低下の評価・制御の実現に向けたメカニズム解明や基盤技術のシーズ創出を目指す。

2. 評価の概要

（１）評価の実施期間

研究開発終了時に実施。

（２）評価委員一覧

一條 秀憲	東京医科歯科大学	高等研究院	特別栄誉教授
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	京都大学大学院	医学研究科	特任教授
柳田 素子	京都大学大学院	医学研究科	教授
※◎委員長			

（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。

ア 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

イ 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たか

ウ 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)

エ 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

オ 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排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

カ 総合評価

ア～オを勘案しつつこれらと別に評点を付し、総合評価を行う。

II. 課題別評価結果

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

ミトコンドリアの経年劣化による個体機能低下の分子基盤

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

石原 直忠 (大阪大学大学院理学研究科 教授)

研究開発分担者

中田 和人 (筑波大学生命環境系 教授)

3. 総合評価コメント

本研究開発において、ミトコンドリア DNA (mtDNA) の機能維持に関わる遺伝子群を同定し、その機能解析に基づいてミトコンドリア機能の制御方法の構築を目指した。また、多様な変異型 mtDNA の蓄積を「ミトコンドリア経年劣化」として捉え、疾患発症に繋がるメカニズムの解明を試みた。

特筆すべき成果として、ミトコンドリア病の原因とされる遺伝子変異を導入した新たな疾患モデルマウスを世界で初めて作出することに成功し、経年的な機能低下の観察を行った。そして、ミトコンドリアの機能低下が糖尿病・肝機能不全・高次脳機能障害を誘発することを見出した。

また、ミトコンドリアの新たな機能として、ミトコンドリア分裂因子 Drp1 の受容体 Mff が自然免疫応答機構のセンサーとして働いていることを発見し、そのメカニズムとして、リン酸化を介して RNA ウイルス感染応答に関わることを明らかにした点は高く評価される。上記の顕著な成果をそれぞれ論文として発表している点は優れている。

今後は、作出した疾患モデルマウスを活用することにより、経年的なミトコンドリアの機能低下に基づく様々な疾患群の病態理解や治療戦略探索への貢献が期待される。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

全ライフコースおよび次世代におよぶエピジェネティック記憶の研究

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

武田 洋幸 (東京大学大学院理学系研究科 教授)

研究開発分担者

森下 真一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授)

3. 総合評価コメント：

本研究開発において、メダカ初期胚を用いて、*in vivo* のエピゲノム編集、定量的 ChIP-seq 法によるヒストン修飾動態解析、高精度ゲノム解読の技術を開発・確立し、初期胚リプログラミング過程でも残存する複数のヒストン修飾と初期発生における役割を解明した。

特筆すべき点として、初期成長期における高脂肪食投与がエピゲノムに長期間記憶されるゲノム領域を複数見出し、母体の高脂肪食飼育が子孫に与える影響の解析など、次世代へのエピジェネティック記憶の解明に至り、それらを論文として公開している点は高く評価される。

また、研究開発代表者による *wet* な解析と共同研究者によるバイオインフォマティクスの連携による成果が生み出されており、研究体制が良く機能したと言える。

一方、当初の目的であった、配偶子のエピジェネティック操作の確立は今後の課題となっている。この技術が確立すれば、今回見出されたゲノム領域のうち、表現系の原因となる領域の特定に大きく貢献するため、今後の進展を期待したい。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下
～睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用～

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

林 悠 (東京大学大学院理学系研究科 教授)

研究開発分担者

中川 嘉 (富山大学学術研究部薬学・和漢系 教授)

篠原 美都 (京都大学大学院医学研究科 助教)

宮竹 功一 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 研究員)

3. 総合評価コメント：

本研究開発において、睡眠構築に関わる神経回路の全貌を解明し、レム睡眠を誘導する神経細胞を破壊することで、「老齡型睡眠マウス」を作出した。また、末梢から睡眠中枢回路に入力するシグナルとして末梢の小胞体ストレス応答経路を同定し、疾患や疲労などによる睡眠障害の解明の糸口を見出した。領域内外での共同研究等に関しても、十分に実施されていた。

「老齡型睡眠マウス」を駆使して、認知機能の低下やレム睡眠中における大脳皮質の血流量増加など基礎的研究成果の積み上げも着実に進展しており、その成果は国際的に高く評価され、トップジャーナルでの報告を果たしている。

特筆すべき点として、レム睡眠を制御する神経回路を発見し、レム睡眠の活性化がノンレム睡眠の断片化、即ち睡眠老化を抑制できることを示した。またうつ病やアルツハイマー病等のモデルマウスを用い、レム睡眠の活性化がそのような精神疾患の予防や治療にもつながる可能性を見出した点は高く評価出来る。治療法にも着手しており、食餌成分の調整による睡眠制御の予備的データも得ており、更なる応用展開が期待される。

中間評価で求められていた臨床応用に繋がる展開についても、上記に加え、老化や疾患に起因する個体機能低下の睡眠介入による改善について、ヒトを対象とした共同研究を進めており、睡眠構築を標的とした健康寿命延長のための革新的な治療戦略の立案が期待される。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
平成30年度採択課題 事後評価結果

1. 研究開発課題名：

T 細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

研究開発代表者

吉村 昭彦 (慶應義塾大学医学部 教授)

3. 総合評価コメント：

個体の機能低下には免疫系の老化や機能不全が密接に関係することが知られている。本研究はその中心を担う T 細胞の疲弊/老化メカニズムを解明し、臓器の機能不全を回復させる方法を開発することを目指した。

転写因子 NR4a が T 細胞疲弊に中心的な役割を果たすことを見出し、酸化的リン酸化による代謝が重要であることを明らかにした。また、自己免疫疾患の治療に資する抗体の開発等、医療の革新に貢献する技術開発を複数行っており、実用化展開、社会還元活動にもよく取組み、若手キャリアパス支援、アウトリーチ活動も積極的に行った点は評価出来る。

特筆すべき点としては、NR4a を欠損させることにより、CAR-T 細胞療法における抗がん作用を増強することに成功した。また、フィーダー細胞から分泌される因子の解析を進め、CXCL12 を中心とした 4 つの因子の存在下で培養することで、ヒト末梢血由来の疲弊化した T 細胞から若いメモリー T 細胞（メモリー幹細胞）に転換する方法を確立した点は、代謝リプログラミングの観点からも重要性な発見である。

これらの成果に基づく臨床応用を推進するために、加齢により生じる T 細胞の疲弊機構や 4 因子によりメモリー細胞の転換がなぜ起こるのか等、さらなるメカニズム解明が待たれる。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと言える。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和元年度採択課題 事後評価結果

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：

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. 総合評価コメント：

消化器、造血器、乳腺上皮などにおいて発症するがん組織のドライバー変異の解明に向けて、シングルセル、マウスモデル、数理解析など多角的なアプローチで次々とクローン性変異を見出してきた。中間評価での指摘にも適切に対応し、各種組織における変異クローンの拡大による機能の低下・変調との関連を明らかにする解析を行っている。競争の激しい分野において、焦点を絞り、網羅的かつ徹底的な解析を行い、画期的な成果を上げ、トップジャーナルへの発表はもとより医療の革新に貢献しうる大きな成果を挙げている。

ヒトの膨大な臨床サンプルを用いて、正常組織のクローンによる再構築という観点から、ライフサイクルを通じた様々な組織の多様な環境下における機能低下の問題にアプローチを試み、多くの組織、細胞種で解析結果を得た。最も重要なポイントは、がん化とは異なる変異クローンが多数形成され、その頻度、サイズが加齢により変化することを明らかにした点である。細胞自律的なものだけでなく、その要因となる環境要因としてエストロゲンの増減が乳がんの発症に関与することを見出した点も優れている。

本研究の科学技術上のインパクト、世界トップレベルの質の高さや重要度は高く評価される。領域内外の共同研究も活発に行われ、若手研究者のキャリアパス支援も十分である。

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。