

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ

「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」研究開発領域

令和 4 年度採択 研究開発課題 中間評価結果

革新的先端研究開発支援事業

「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」

研究開発領域

課題評価委員会

※本報告書内の所属・役職は評価時

I. 概要

1 本課題の概要

- (1) 革新的先端研究開発支援事業
- (2) 研究開発タイプ
- (3) 研究開発領域

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. 評価結果

令和4年度採択 研究開発課題

研究開発代表者名（研究開発機関名）

- ・井垣 達吏 （京都大学 大学院生命科学研究科）
- ・西村 栄美 （東京大学 医科学研究所）
- ・原 英二 （大阪大学 微生物病研究所）
- ・水谷 清人 （徳島大学 先端酵素学研究所）
- ・南 康博 （神戸大学 大学院医学研究科）

I. 概要

1. 本課題の概要

(1) 革新的先端研究開発支援事業

本事業は、国が定めた研究開発目標の下で大学等の研究者から提案を募り、組織の枠を超えた時限的な研究体制を構築し、先端的研究開発を推進するとともに、有望な成果について加速・深化することにより、革新的な医薬品や医療機器、医療技術等に繋がる画期的シーズの創出・育成することを目的とする。

(2) 研究開発タイプ

革新的先端研究開発支援事業は、ユニットタイプ (AMED-CREST)、ソロタイプ (PRIME)、ステップタイプ (FORCE)、インキュベートタイプ (LEAP) の4つの研究開発タイプから構成される。ユニットタイプ (AMED-CREST) は、画期的シーズの創出に向けて国際的に高い水準の成果を目指すもので、研究開発代表者を筆頭とするユニット (研究者集団) で研究開発を推進する。

(3) 研究開発領域

本研究開発領域は、老化に伴う生体ロバストネスの変容と加齢性疾患の制御に係る機序等の解明を目標とします。世界で最も急速に高齢化が進み、超高齢社会に突入している我が国では、平均寿命と健康寿命との差が拡大することにより医療費が急増するなど、健康寿命延伸の実現は喫緊の課題です。諸外国では、近年、老化の遅延、予防や病態の改善等を目指す老化・寿命研究が急激に進んでいます。我が国でも、これまでに老化現象を理解するための分子生物学等のアプローチによる基礎研究や、加齢性疾患の制御という観点から本態解明・予防・診断・治療等の研究が進められており、老化細胞除去や、中枢ネットワーク、臓器連関などによる生体内の老化メカニズムへの理解が徐々に深まりつつあります。

本研究開発領域では、これまで蓄積された老化メカニズム解明等に関する研究成果をさらに発展させるとともに、加齢性疾患や病態の制御に係る新たな機序等の解明に貢献し、健康寿命延伸の実現に向けた取組を加速するため、生物における老化という生命現象の根本的な原理を探究するとともに、そのメカニズムや病態の機序に立脚した老化研究を推進します。

2. 評価の概要

(1) 評価の実施時期

研究開発予定期間が4年を超える課題について、研究開始後3年程度を目安として実施（5年未満の研究についても、研究開発総括及びAMEDの方針に基づき実施）。

(2) 評価委員一覧

饗場 篤（東京大学 大学院医学系研究科 教授）
今井 俊夫（神戸大学 大学院医学研究科 特命教授）
片桐 豊雅（医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 所長）
佐谷 秀行（藤田医科大学 腫瘍医学研究センター 特命教授・センター長）
津田 誠（九州大学 大学院薬学研究院 主幹教授）
仁科 博史（東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 教授）
深見 希代子（東京薬科大学 生命科学部 名誉教授・客員教授）
深見 真紀（国立成育医療研究センター研究所 副所長）
向山 政志（大牟田天領病院 病院長）

◎米田 悦啓（阪大微生物病研究会 理事長）

※◎委員長

（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。

ア 研究開発進捗状況

- ・研究開発計画に対する進捗状況はどうか。
- ・成果が着実に得られているか。

イ 研究開発成果

- ・成果は新技術の創出に資するものであるか。
- ・成果は医療分野の進展に資するものであるか。
- ・成果は社会的ニーズに対応するものであるか。
- ・必要な知的財産の確保がなされているか。
- ・研究開発費に見合う研究成果が得られているか、今後得られることが見込まれるか。

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るか。
- ・ユニットタイプ（AMED-CREST）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るか。
- ・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るか。

- ・研究開発費は効率的・効果的に使用されているか。

エ 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るか。
- ・ユニットタイプ（AMED-CREST）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るか。
- ・専門学術雑誌への発表並びに学会での講演及び発表並びに科学技術コミュニケーション活動（アウトリーチ活動）が図られているか。
- ・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ているか。
- ・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。

オ 総合評価

ア～エ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)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

腸を起点とした全身性エイジングネットワークの解明と制御

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

井垣 達吏 (京都大学 大学院生命科学研究科 教授)

(2) 研究開発分担者

小田 裕香子 (京都大学 大学院生命科学研究科 教授)

3. 評価結果

研究開発代表者らはこれまでに、ショウジョウバエの加齢に伴って腸に「老化の責任細胞」と考えられる細胞集団 (AGEPnt細胞と命名) が出現し、これを起点とした全身性の老化促進シグナル (エイジングネットワーク) を介して個体老化が進行することを見いだした。本研究開発では、加齢に伴って出現するAGEPnt細胞の同定とその生成メカニズム、AGEPnt細胞が惹起する全身性のエイジングネットワークの動作原理、さらにはそれが個体の加齢変容を引き起こすメカニズムを解明することを目指している。

具体的には、ショウジョウバエにおいて、加齢に伴って出現するAGEPnt細胞の生成メカニズムとして、炎症に伴う複数のサイトカイン経路の関与を示したこと、さらにAGEPnt細胞が惹起する全身性エイジングネットワークの動作原理に関わると思われる20種類の候補分子の同定に至った点は大きな成果である。加えて、DSS腸炎モデルを用い、哺乳類で上皮のバリア機能を有する生体由来ペプチドのショウジョウバエホモログが、バリア機能の破綻による炎症およびAGEPnt細胞の誘導を抑制し、個体老化を緩和し得る可能性を示した点も評価できる。さらに、ショウジョウバエ個体老化の新たなマーカー分子として、細胞競合を駆動する転写因子を同定するなど、新たな成果を生み出す一方で、計画の中止や追加など状況に応じた対応も良く、着実な成果を出している。

ショウジョウバエを用いた極めて精緻な個体レベルの老化研究が展開しているが、哺乳類への老化メカニズム解明・制御法開発の橋渡しが本課題の重要なミッションであり、マウスでの解析を通して、ヒトにおける新たな老化マーカーおよび治療標的の同定を期待したい。

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)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

幹細胞を中心とした皮膚レジリエンスの加齢性変容と臓器間フレイル関連機構の解明

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

西村 栄美 (東京大学 医科学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

岡本 一男 (金沢大学 がん進展制御研究所 教授)

沖山 奈緒子 (東京科学大学 大学院医歯学総合研究科 教授)

清田 純 (理化学研究所 生命医科学研究センター チームディレクター)

3. 評価結果

本課題は、皮膚の幹細胞に着目し、その動態・運命にかかるメカニズムを解明することで、個体老化につながる要因と臓器のフレイル関連を明らかにすることを目的とする。

体表上皮が自律的な老化幹細胞除去機構を持つ可能性、また体表上皮幹細胞が個体老化に寄与する可能性について検証をおこなった。まず若齢と高齢のマウス、ならびに体表上皮内で老化幹細胞を誘発するiDSBマウス (DNA二本鎖切断誘導マウス)、上皮特異的Col17a1欠損マウス等を用い、皮膚における単一細胞RNAseq解析、生体内ならびに上皮オルガノイドにおける幹細胞クローンの運命追跡、個体のフレイル評価と寿命解析、病理組織学的解析、及び臓器別機能解析を行った。

具体的には、単一細胞RNAseq解析により、老化幹細胞の排除の破綻が免疫ネットワークを再編し、幹細胞ストレスを起点とする免疫微小環境形成という新たな老化関連疾患の発症原理を明らかにするとともに、表皮幹細胞の品質管理破綻という新たな視点からの社会実装への取り組みも進んでいる。いずれもオリジナリティの高い研究であり、医学的にもインパクトの高い成果が得られている。全身の老化にもつながるデータが得られており、標的となる分子も見出されていて、実装化を目指すシーズの開発が順調に進んでいる。また、国際学会での講演やメディア対応など、積極的な成果発信も行っている点は評価できる。

一方で、抗体医薬を想定した研究基盤は進められているが、既に知られている分子であり、治療を踏まえた創薬標的についての議論をさらに深めていくことが求められる。成果は着実に得られているものの、論文発表がやや少なく、分担研究者を含め課題終了までの成果発表に期待したい。

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。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

腸内細菌と老化細胞のクロストークが引き起こす加齢に伴う恒常性破綻機構の解明とその制御

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

原 英二 (大阪大学 微生物病研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

遠藤 光晴 (神戸大学 大学院医学研究科 講師)

中岡 慎治 (北海道大学 大学院先端生命科学研究院 教授)

3. 評価結果

本研究課題は、腸内細菌と細胞老化のクロストークが加齢に伴う生体恒常性破綻を引き起こす機構を解明し、その制御法を確立することを目的としている。

具体的には、老化細胞可視化マウスを作成し、加齢に伴う腸内細菌依存的な回腸胚中心B細胞の細胞老化が起点となり、IgA産生の多様性が低下することで、腸内細菌叢の恒常性破綻と加齢性生体機能低下が誘導されるという新しい病態モデルを示した点は、本領域の目標に大きく貢献する成果である。また、加齢に伴う生体機能の低下や加齢関連疾患への新たな予防・治療戦略の基盤にもなり得る点で、臨床的意義もある。さらに、高齢者の回腸組織における活性化B細胞について、細胞増殖停止を示す遺伝子発現パターンを捉えている点も評価できる。

有益なセノリティック候補薬分子を複数見出す一方で、既に報告されている多数のセノリティック薬の効果の客観的検証実験も並行して実施し、これら成果を世界のトップジャーナルに報告しており、細胞老化分野でのオピニオン・リーダーとして、突出した成果を生み出している点は高く評価できる。

今後は、腸内細菌がどのようなメカニズムで、回腸胚中心B細胞の老化を引き起こすのか、また、老化を引き起こす菌の活性を抑制する予防策の検討など、知財獲得や成果の実用化に向けた取り組みが期待される。

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)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

神経細胞とグリア細胞の老化制御機構の解明とそのアルツハイマー型認知症の診断・治療法の開発への応用

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

水谷 清人 (徳島大学 先端酵素学研究所 教授)

(2) 研究開発分担者

柏木 有太郎 (東京大学 大学院医学系研究科 助教)

栗生 俊彦 (大阪医科薬科大学 総合医学研究センター 講師)

千原 典夫 (神戸大学 大学院医学研究科 教授)

3. 評価結果

本研究開発課題では、神経変性疾患における老化を、神経細胞単独の不可逆的破綻ではなく、神経細胞・グリア細胞・神経回路間の相互作用が段階的に変調し、状態遷移を経て神経細胞死に至る過程として統合的に理解することを目的とし、独自の神経細胞-ミクログリア二者共培養系を用い、多細胞相互作用の重要性を明確化した。

具体的には、抑制性神経細胞上の抑制性シナプス (I→Iシナプス) を起点とする初期変調に着目した解析枠組みを構築した。神経系が可逆的な状態から不可逆的な状態へ移行する点を「DEATH-TRIP」という概念で位置づけ、その仕組みを明らかにすることで、神経変性疾患の本質的理解および介入につなげることを目標としている。本概念に関わる分子を同定するなど、一定の成果を挙げている。

一方で、これまでに得られた知見の大部分はin vitroでの実験に基づくものであるため、提唱された原理がin vivoにおいても認められることを早期に実証すべきであるが、関連分子の遺伝子欠損マウスを用いたin vivo、in vitroの解析については大きな進歩が得られていない。まだ実験基盤の構築の段階で、マイルストーン達成が不十分である。また、神経疾患発症と加齢性変容の関連について不明確であり、より解析を進める必要がある。

以上より、当初計画に照らして成果はやや不十分であると思われる。

革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ (AMED-CREST)
令和4年度採択 研究開発課題 中間評価結果

1. 研究開発課題名：

老化研究支援・推進に関する研究開発

2. 研究開発代表者名及び研究開発分担者名：

(1) 研究開発代表者

南 康博 (神戸大学 大学院医学研究科 特命教授)

(2) 研究開発分担者

鈴木 聡 (神戸大学 大学院医学研究科 客員教授)
篠原 正和 (神戸大学 大学院医学研究科 教授)
森岡 裕香 (神戸大学 大学院医学研究科 准教授)
尾池 雄一 (熊本大学 大学院生命科学研究部 教授)
名黒 功 (順天堂大学 薬学部 教授)
岡田 康志 (理化学研究所 生命機能科学研究センター チームディレクター)
豊國 伸哉 (名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)
谷田 以誠 (順天堂大学 大学院医学研究科 先任准教授)
高橋 智 (筑波大学 医学医療系 教授)
野田 翔子 (東京大学 大学院医学系研究科 助教)
久保田 浩行 (九州大学 生体防御医学研究所 教授)

3. 評価結果

本研究課題では、AMED当該領域およびJSTさきがけ加齢変容領域における研究支援・推進を遂行するために、事務局を設置して (1) ホームページを利活用した情報共有・連携による老化研究推進・連携促進や社会への情報発信、(2) 加齢マウス供給・寿命解析支援、(3) 解析技術支援、の3つの事業に焦点を当て、研究開始から体制構築・整備・運用を進めている。

研究開始当初の計画に沿って老化研究支援の体制を構築し、順調に運用することができている。その支援は、老化研究全体の底上げにつながっており、評価できる。特に、加齢マウス供給は、総括裁量経費を手当するなどし、当初想定以上の要望に対応するなど、独自の取り組みを進めている。さらに、供給したマウスを用いた研究成果が論文として公表され始めており、今後の成果創出が期待される。

本研究課題のような領域全体を支援・推進する課題を領域内で設け、研究開発の推進を図っている事例は国内外であまりなく、今後のロールモデルとなることが期待される。

一方で、解析技術支援に関しては十分に活用されているとは言えず、技術支援側からマッチングなどの会議を通して、より積極的に支援を進める方策を検討することが望ましい。

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言える。