革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ

「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　事後評価結果

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、評価委員については課題評価時、
研究開発代表者については研究開発期間終了時

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） 課題評価委員一覧

（3） 評価項目

Ⅱ．課題別評価結果

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）

・沖　真弥　　（熊本大学　生命資源研究・支援センター）

・酒井　真志人　（日本医科大学　大学院医学研究科）

・佐田　亜衣子　（九州大学　生体防御医学研究所）

・関谷　元博　　（筑波大学　医学医療系）

・高橋　重成　　（京都大学　大学院工学研究科）

・殿城　亜矢子　（千葉大学　大学院薬学研究院）

・中川　崇　　（富山大学　学術研究部医学系）

・服部　一輝　（東京大学　先端科学技術研究センター）

・森　雅樹　　（国立成育医療研究センター　小児生理学研究部）

・安原　崇哲　（京都大学　大学院生命科学研究科）

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。ソロタイプ（PRIME）は、画期的シーズの源泉となる成果の創出を目指すもので、研究開発代表者が個人で研究開発を推進する。

（3）研究開発領域

本研究領域は、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求するとともに、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

研究開発終了後に実施。

（２）課題評価委員一覧

	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　院長／教授）
	深見　希代子	（東京薬科大学　生命科学部　名誉教授）
	深見　真紀	（国立成育医療研究センター　研究所　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）　研究開発達成状況

・研究開発計画に対する達成状況はどうか。

・予定していた成果が着実に得られたか。

（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へ対応するものであるか。

・必要な知的財産の確保がなされたか。

・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。

（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（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。

（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（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。

（カ） 総合評価

（ア）から（オ）まで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ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

加齢変容細胞のデコーディング技術の開発と応用

２．研究開発代表者名：

沖　真弥　　（熊本大学　生命資源研究・支援センター　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、老化細胞が周辺細胞に与える影響について理解し、さらに老化に伴って形成される非膜型オルガネラの「全」トランスクリプトーム解析に挑むことを目的としている。

具体的な成果として、老化細胞を解析するために、従来のNPOMとは異なる光ケージ化合物を導入した二光子励起型Photo-Isolation Chemistry (PIC)技術を開発し、これを高度化して高いZ軸分解能を実現し、サブミクロンレベルの局所的トランスクリプトーム解析を可能とした点は大きな成果である。非poly-A RNA が検出可能な全トランスクリプトーム解析技術の開発も、空間RNA解析分野における大きな技術的インパクトといえる。さらに、PIC RNA-seqとChIP-Atlasを組み合わせたレギュローム解析を実施し、腎近位尿細管に存在する新たな老化マーカー細胞に細胞老化関連遺伝子群が高発現することを見いだし、炎症関連転写因子をその上流因子として同定した。また、二光子PICの高度化を進め、Tau凝集体など、非膜型オルガネラのRNAの解析を可能とした技術的革新は高く評価できる。これらの独自技術を研究基盤技術として、領域内研究者を含む数多くの共同研究や製薬企業との連携へつなげており、老化研究を含めた基礎科学の発展への寄与及び社会実装への貢献が大きい。

課題として妥当な成果が得られた一方、老化研究としては細胞老化に関する新たな知見創出まで到達していない。ヒトサンプルを用いて、Tau凝集体に着目した非膜型オルガネラ内部のRNAをサブミクロン分解能で解析する研究については、今後の成果に期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

肝臓マクロファージの加齢性変容機構とその病態生理学意義の解明

２．研究開発代表者名：

酒井　真志人　　（日本医科大学　大学院医学研究科　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、肝臓マクロファージの数と質の加齢性変容機構およびその病態生理学的意義を解明することを目的としている。

具体的な成果として、加齢に伴う肝臓マクロファージの変容として、胎生期由来クッパー細胞の減少、残存クッパー細胞における老化様変化、および、疾患関連マクロファージと共通する転写状態・エピゲノム変化などの特徴的な現象を捉えることに成功した。さらに、加齢雌個体の一部で誘導される転写因子TF-AF（aging-associated female-biased transcription factor）が、内分泌・免疫調節に関わる肝細胞遺伝子発現を活性化すること、肝由来グルココルチコイドキャリア遺伝子を誘導し、血中グルココルチコイドの総量と遊離型のバランスを変化させることを明らかにし、TF-AFが血中グルココルチコイドを調節し、肝臓マクロファージの応答に性差があるという発見は興味深い。肝臓におけるマクロファージの変化、転写プログラムの加齢性変容について検討し、新たな知見が得られていることは興味深い成果である。

一方、加齢等に伴った遺伝子発現解析などデータは多く蓄積しているが, 特徴的に発現変化する遺伝子や細胞変化の因果的関係やメカニズムを追究する解析がやや不足している。例えば、加齢雌性肝におけるTF-AFの発現変動についても検討を加えて欲しい。肝臓マクロファージの加齢性変容のうちどれが最も重要な変化なのかを解明し、肝臓の変化が全身に及ぼす影響や、ヒトでの検証を追加し、今後さらなる老化の本態に迫る研究の発展を期待したい。

以上より、当初計画に照らして部分的に妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

糖鎖異常に起因する幹細胞老化プロセスの理解と制御

２．研究開発代表者名：

佐田　亜衣子　　（九州大学　生体防御医学研究所　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、糖鎖を介した幹細胞老化の分子基盤を解明し、皮膚や個体老化の包括的理解につなげることを目的としている。糖鎖を標的とした老化メカニズムの解明と制御により、加齢関連疾患の克服やバイオマーカー創出、再生医療応用へ向けた基盤を創出する。

具体的には、組織幹細胞の糖鎖解析と老化プロセスにおける生理機能の解明に取り組み、高齢マウス皮膚において発現の亢進が認められた３種類の遺伝子について、それぞれを過剰発現する遺伝子改変（Tg）マウスを作製し、このうちタンパク質レベルでの発現上昇が認められた２種類のTgマウスについて詳細な解析を行った。誘導性 Tg マウスを作製し、in vivoで糖鎖修飾パターンを改変することで、St6gal1遺伝子の過剰発現が全身性および皮膚における炎症性表現型を誘導すること、Man1a遺伝子の過剰発現は表皮細胞の増殖低下による表皮の菲薄化を生じることを明らかにし、炎症や表皮細胞の増殖低下等の表現型を得たことは評価できる。表皮幹細胞の老化をタンパク質の糖鎖修飾の観点から解明するという独創的な研究を進め、in vivoで糖鎖修飾パターンを改変することで、実際に表皮の加齢性変容を誘導することを証明できた意義は大きい。

一方、糖鎖修飾を受けるコアタンパク質の生化学的な解析や老齢マウスでの発現パターン変化について、更なる解析を進め、N型糖鎖修飾状態が加齢により変化することで、どのようなシグナル伝達系がどのように変容するかの解明が期待される。また、糖鎖構造の違いを検出するレクチンをプローブとした老化バイオマーカーの確立など、ヒトへの展開に向けた今後の進展に期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

代謝産物センサー分子を標的にした老化現象の解明と医療応用

２．研究開発代表者名：

関谷　元博　　（筑波大学　医学医療系　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、代謝産物センサー分子を標的とした抗老化･加齢疾患の分子基盤を理解して、その医療応用戦略を包括的に検討し、画期的な臨床応用を短期的な視点で達成することを目的としている。

具体的な成果として、メタボリックシンドロームの発症進展および加齢性変容との関連について、新たに同定した代謝センサー分子が抗加齢刺激によりエクソソームを介して細胞外に分泌され、その受容細胞でAMPKが活性化するなどの代謝改善効果を示した。そして、この効果が抗老化、健康増進に働くことを論文発表したことは高く評価できる。当該分子の機能が、従来の細胞内代謝センサーとしてだけでなく、分泌性因子として全身代謝や老化制御に関わる分子として位置づけた点は、独創性が高く、興味深い成果といえる。さらに、この代謝センサー分子の血中濃度の測定法を確立し、ヒト検体も用いて長寿家系者や糖尿病合併症との関連を示し、バイオマーカーや治療標的として、申請時の予備的データを発展させ、非常に優れた成果をあげている。

一方、代謝産物センサー分子の病態における意義について、未だ不明な点も多く、今後の進展と更なる成果の創出を期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

新規腫瘍内 H_2O_2 可視化技術から迫る酸化ストレスが発がんに及ぼす影響の本質的理解

２．研究開発代表者名：

高橋　重成　　（京都大学　大学院工学研究科　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、研究開発代表者が開発した組織集積型H_2O_2プローブ（腫瘍集積型活性酸素種（ROS）プローブ）を用いて、老化の最大リスクであるがんの発症過程における酸化ストレスの意義を解明することを目的としている。

具体的な成果として、腫瘍集積型ROSプローブを用いて、腫瘍内には局所的にROS濃度が高い“H_2O_2 hotspot”が形成され腫瘍出芽（tumor budding）が誘導されることを明らかにし、「がん細胞は酸化ストレスから逃れるために転移を開始する」という新しい概念を提示した。老化モデルとしてのがんを基盤としてROSの意義を検討し、ROSの細胞選択圧、癌化進行における二面性を見出し、ROSの空間的違いに着目した治療法開発へと展開したことは大きな成果であり、高く評価できる。また、老化に伴う ROS 蓄積は全身で一様ではなく、大腸と皮膚上皮で顕著であり、老齢大腸では、ROSが局所的な防御応答を超えて、慢性炎症・組織傷害・再生異常を伴う“Aging Environment”を形成することを見出すなど優れた成果をあげている。これらの成果を論文にまとめ上げた点も評価できる。老化研究というよりがん研究に比重が置かれているが、ROSに着目した独自性の高い研究を進め、自らが開発した腫瘍集積型ROSプローブを用いてがん転移の腫瘍出芽とROS(H_2O_2)の関係を明確にした研究は興味深い。

一方で、老化関連疾患としてのROSの環境とDNA損傷・変異の蓄積やがん発症との関係性はどのようになっているか、ROSの産生、蓄積について組織特異性があるか、腸内細菌叢との関係性も加齢と共に影響するか、など、ROSの加齢変容全体に対しての意義はいまだ不明である。腫瘍以外の加齢変容に対するROS蓄積の意義について、今後の展開に期待したい。

以上より、当初計画に照らして優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う記憶低下機構の解明

２．研究開発代表者名：

殿城　亜矢子　　（千葉大学　大学院薬学研究院　准教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、老化に伴う記憶低下を短期間で容易に評価できるショウジョウバエをモデルとして、加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う記憶低下機構の解明とそれを制御する栄養状況の同定を目的としている。

具体的な成果として、ショウジョウバエを用いて、高脂肪食摂取が神経細胞におけるオートファゴソームとリソソームの融合過程を阻害することでオートファジーを抑制し、記憶低下を引き起こすことを解明した。特定の神経ペプチドシグナル経路が中期記憶の重要な制御因子であることなども見出している。さらに、タンパク質の恒常性の維持が加齢とともに変化することや、加齢とプロテオスタシス破綻に共通して蓄積するタンパク質としてホスホリパーゼを同定するなど独創性の高い成果を挙げている。

加齢に伴う記憶機能低下を改善し得る栄養因子として特定のアミノ酸を同定し、栄養と神経機能の関係に対する新たな視点からのアプローチにより、老化や記憶障害とオートファジーとの関連を明らかにした研究は独自性が高い。これらの成果も論文化され、研究は順調に進展したと評価できる。

一方、ショウジョウバエで得られた知見について、ヒトや齧歯類のオミックスデータによる検証や、哺乳類モデル等を用いた個体レベル、ヒト組織における検証を行い、高等動物における意義について検討することが望まれる。また、本課題では加齢によるプロテオスタシス破綻に伴うタンパク質蓄積候補を見出しており妥当な成果が得られているが、脂質解析まで至っておらず、今後、オートファジーが記憶に関与するメカニズムの理解が必要と思われる。睡眠等の環境変化に対する影響も興味深く、今後の研究に期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

NAD 代謝の破綻による老化メカニズムの解明

２．研究開発代表者名：

中川　崇　　（富山大学　学術研究部医学系　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NAD)代謝の時空間的な制御機構の解明を目指すとともに､その破綻が老化にどのように影響を及ぼすか明らかにすることを目的としている。

具体的な成果として、NAD代謝酵素の遺伝子改変マウス等を用いて、ニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）やニコチンアミドリボシドからの生体内でのNAD合成には腸内細菌叢による代謝が必要であること、NAD前駆体の腸肝循環が重要であることを明らかにした。更に、若年期の NAD 代謝異常が老年期の運動機能まで影響を及ぼすこと、皮膚 NAD 代謝の異常が自然炎症を引き起こすことを明らかにした。これらの研究成果を論文として多数発表したことは高く評価できる。また、将来的な抗老化のための予防・治療法の開発として、新たな候補化合物を複数同定した。マウスで認められた変化をヒト患者サンプルでも確認するとともに、母子の出生コホートを用いた臨床研究をスタートしている点も今後の創薬への発展を期待させる取り組みであり高く評価できる。

今後は、老化の全体像を捉える上で細胞老化の視点も取り入れ、ヒトで確立している補充療法の効果について、深い考察が加わることが期待される。ヒトの加齢性疾患やペラグラとの関連がやや不明ではあるが、今後の創薬研究、臨床への展開に期待したい。

以上より、当初計画に照らして大変優れた成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

老化腸幹細胞ニッチを大量・並列に再現し、ニッチ内コミュニケーションを解く

２．研究開発代表者名：

服部　一輝　　（東京大学　先端科学技術研究センター　特任助教）

３．評価結果

本研究開発課題は、大量・並列解析が可能な「オルガノイド＋T細胞」モデルを基盤として、老化腸における幹細胞ニッチを人工的に再現し、老化腸ニッチ内の複雑な細胞間コミュニケーション機構の全容解明を目指すとともに、老化幹細胞の再活性化法の確立に挑戦することを目的としている。

具体的な成果として、老化腸ニッチを大量・並列に再現して解析するための３次元培養技術の開発に取り組み、細胞を均一に区画化できる培養基盤としてマイクロ流体技術による微小ハイドロユニットの大量作成法を確立した。本法を用いて、活性の低下した老化腸由来幹細胞の再活性化に成功した成果は高く評価できる。また、腸上皮細胞と腸内細菌の関与についても、腸内の微小区画にわけて菌同士を個別に調べるための技術基盤の拡張にも成功した。本法を応用したT細胞の共培養、Organoid-in-Bead法、クリプト由来 1 細胞を用いた播種法など、種々の実験系の開発を通じて、老化腸由来幹細胞の機能を回復する候補化合物の同定に至っている点は高く評価できる。老化腸由来幹細胞と免疫細胞の共培養系を基盤として、加齢変容にかかわる因子を同定しようとする試みは独創性があり、開発した種々の実験系は応用性も高い。今後の老化モデルとして有効であり、将来の発展に繋がりうる。

オルガノイドの培養、解析技術の改良については、多くの実験系に応用可能と考えるが、一方、老化モデルにおけるヘテロな細胞集団である腸管や腸内細菌の多様性などを考慮して、このモデルがどこまで個体レベルで実証できるか、特にヒトの腸管ニッチをどこまで再現できるかについて検証実験が必要である。また、同定した化合物の作用メカニズムやin vivoにおける効果、その有効性や発展性についても検証が必要である。有望な実験系が多数あり、複数の研究者と共同研究を進めていることから、今後の進展に期待したい。さらに、これらの優れた培養技術を一般化することができるのかも検討して欲しい。

以上より、当初計画に照らして部分的に妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

生体機能を最適化する機構としての老化の再定義

２．研究開発代表者名：

森　雅樹　　（国立成育医療研究センター　小児生理学研究部　部長）

３．評価結果

本研究開発課題は、老化の根本的原因の解明にあたり、加齢に伴う機能低下の解析のみならず、発達・成熟を経て加齢に至る生涯全体の生体機能の変化を分子レベルで理解することを目的として、年齢依存的に進行する分子動態と、加齢過程において制御破綻する可能性について検討した。

具体的な成果として、全身的な生理的発達の制御中枢である視床下部に着目して、若年および老齢マウスを用いたシングルセルRNA-seqを行い、年齢依存性の生体機能変化として細胞クラスターの同定、オリゴデンドロサイトや弓状核ニューロンの変容を解明した。また、幼若期の神経細胞に発現するDOP1A遺伝子が栄養依存的にリン脂質合成を負に制御して、胎生期における脳神経細胞組成に影響を及ぼす因子であることを明らかにした。その機能喪失がヒトではてんかん性脳症や半側巨脳症を惹起することを見出すなどの成果をあげている。さらに、若年性遺伝子KNTC1はグルタミン欠乏に応答して線状ミトコンドリア分節を形成することを見出し、若齢期のKNTC1の機能欠如は成人後の卵巣がん発症に関与している可能性を示唆し、DOP1A遺伝子とKNTC1遺伝子について、それぞれ論文発表していることは評価できる。

一方、老化の根本機序の理解につながっておらず、老化との関連が明らかではない。DOP1A機能の加齢に伴う変化や表現型の出現の時期の違い、KNTC1の若年性遺伝子としての機能欠損と、加齢に伴う生理的変化や老化との関連について、今後更なる解析を進めて欲しい。視床下部弓状核は多くの脳科学者にも関心を持たれている領域であるため、共同研究などを通して、今後の進展に期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。

革新的先端研究開発支援事業ソロタイプ（PRIME）
令和４年度採択　研究開発課題　事後評価結果

１．研究開発課題名：

配偶子に染色体転座を発生させる生殖細胞老化の本態

２．研究開発代表者名：

安原　崇哲　　（京都大学　大学院生命科学研究科　教授）

３．評価結果

本研究開発課題は、加齢による不妊、染色体異常症の分子機構について、染色体転座を発生させ得る転写・核小体ストレスに対する生殖細胞の忍容性に着目し、それを規定するような加齢性の形質変化を同定すること、また最終的にそれらが染色体転座のようなゲノム異常を来すメカニズムを解明することを目的としている。

具体的な成果として、加齢に伴う配偶子の変化、異常について、アクロセントリック染色体の異常蓄積に着目し、アクロセントリック染色体の異常によって生じるロバートソン転座の好発や性ホルモンであるテストステロンの減少が核小体構造の崩壊を通じて精母細胞の染色体の安定性に影響すること、更に、リボソームDNAをもつ染色体の周辺環境を変化させることで構造的異常が起きる現象を捉えた。薬剤による一過性核小体ストレスからの染色体不安定性やテストステロン補充での回復可能性を示しており、不妊や薬剤副作用の評価につながる応用性がある。本研究は独自性も高く、研究の広がりが生まれており、高く評価できる。また、共同研究も各課題の克服のために組まれており、評価できる。

一方、テストステロンと核小体構造の関連については、核小体ストレスやテストステロンの変化がどのレベルまで蓄積すると異常を来すのか不明である。また、がんと老化の違い、特に、がん細胞における核小体ストレスと、加齢に伴う核小体ストレスとの共通点や相違点について更なる検証が必要である。加齢により核小体構造が崩壊することは非常に興味深い現象であるが、加齢の何がトリガーなのか、核小体凝集体の形成による染色体転座のメカニズムや、特定の染色体に転座が起きるメカニズムについても未解明であり、老化研究として今後の発展を期待したい。

以上より、当初計画に照らして妥当な成果が得られたと評価する。