

ライフサイエンス委員会による
ライフサイエンスに関する
研究開発課題の事後評価結果①

令和4年6月

ライフサイエンス委員会

科学技術・学術審議会 研究計画・評価分科会
ライフサイエンス委員会 委員名簿

(敬称略、50 音順)

有田 正規	国立遺伝学研究所教授
岡田 随象	大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学教授
加藤 忠史	順天堂大学大学院医学研究科精神・行動科学教授
金倉 讓	一般社団法人住友病院院長
金田 安史	大阪大学理事・副学長
鎌谷 洋一郎	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
上村 みどり	情報計算化学生物学会 CBI研究機構 量子構造生命科学研究所 所長
木下 賢吾	東北大学大学院情報科学研究科教授 東北大学東北メディカル・メガバンク機構副機構長
熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学教授
倉根 一郎	国立感染症研究所名誉所員
古関 明彦	理化学研究所 生命医科学研究センター副センター長
後藤 由季子	東京大学大学院薬学系研究科教授
鹿野 真弓	東京理科大学薬学部薬学科教授
鈴木 蘭美	モデルナジャパン株式会社代表取締役社長
武部 貴則	東京医科歯科大学医学部統合研究機構教授
谷岡 寛子	一般社団法人日本医療機器産業連合会臨床評価委員会委員長、 京セラ株式会社メディカル事業部薬事臨床開発部責任者
辻 篤子	中部大学特任教授
豊島 陽子	東京大学大学院総合文化研究科特任研究員
中釜 斉	国立がん研究センター理事長
中村 幸夫	理化学研究所バイオリソース研究センター細胞材料開発室室長
○ 西田 栄介	理化学研究所生命機能科学研究センター長
畠 賢一郎	株式会社ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング代表取締役
◎ 宮園 浩平	国立研究開発法人理化学研究所理事、 東京大学大学院医学系研究科卓越教授
宮田 敏男	東北大学大学院医学系研究科教授
山本 晴子	医薬品医療機器総合機構医務管理監 理事長特任補佐

◎ : 主査 ○ : 主査代理

令和4年6月現在

老化メカニズムの解明・制御プロジェクトの概要

1. 課題実施期間及び評価実施時期

平成 29 年度～ 令和 3 年度

中間評価 令和 2 年 6 月、事後評価 令和 4 年 8 月

2. 研究開発目的・概要

老化遅延による健康寿命の延伸を目的として、老化そのものを加齢関連疾患の基盤と捉え、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究からヒトの老化制御への応用に繋がる研究開発を包括的に推進するとともに、異分野の研究者等の連携体制を構築することで日本の老化研究の核となる拠点の形成を目指す。さらに、生命への本質的な問いともいえる老化についての人類の知の開拓にも貢献する。

3. 研究開発の必要性等

<必要性>

本プロジェクトは、「健康・医療戦略」（平成 26 年 7 月閣議決定、平成 29 年 2 月一部変更）等に基づき、老化に関する基礎研究の成果を疾患の予防・克服や、実用化・社会実装に繋げるための分野・領域を横断する取組であることや、生命の本質ともいえる老化現象の解明により生命科学の発展において重要な役割を果たすものであることから、必要性への要求事項は満たしていると評価された。

<有効性>

本プロジェクトの研究推進・支援拠点において、国内の優れた研究基盤を活用した解析支援や連携促進の取組を行うことで、各研究開発拠点では独自の新たな概念に基づく成果が創出されており、老化メカニズムの解明や制御に繋がる研究成果や臨床研究に繋がることが期待されるなどから、有効性への要求事項は満たしていると評価された。

<効率性>

本プロジェクトにおいては、異なる視点から基礎研究を実施し、研究開発目標を遂行する 2 つの研究開発拠点と研究開発拠点の解析支援及び連携を促進する研究推進・支援拠点が役割を分担して実施されている。また、日本医療研究開発機構（AMED）においては、PS、PO、外部有識者を加えた中間評価等を実施し、適切な予算配分や研究計画の更新等を行うことで、効率的に推進しており、効率性への要求事項は満たしていると評価された。

4. 予算（執行額）の変遷

（単位：百万円）

年度	H29 年度	H30 年度	R 元年度	R2 年度	R3 年度	総額
予算額	1,306	1,306	1,316	1,219	1,195	6,342
調整費	0	40	0	377	0	417

5. 課題実施機関・体制

老化機構・制御研究拠点 研究代表者：原 英二（大阪大学）

個体・臓器老化研究拠点 研究代表者：片桐 秀樹（東北大学）

老化研究推進・支援拠点 研究代表者：鍋島 陽一（神戸医療産業都市機構）

詳細は別紙参照

6. その他

特になし

研究開発の目標

老化遅延による健康寿命の延伸を目的に、以下の研究を包括的に実施するとともに、異分野の研究者等の連携体制を構築することで日本の老化研究の核となる拠点の形成を目指す。

① 老化メカニズムの解明

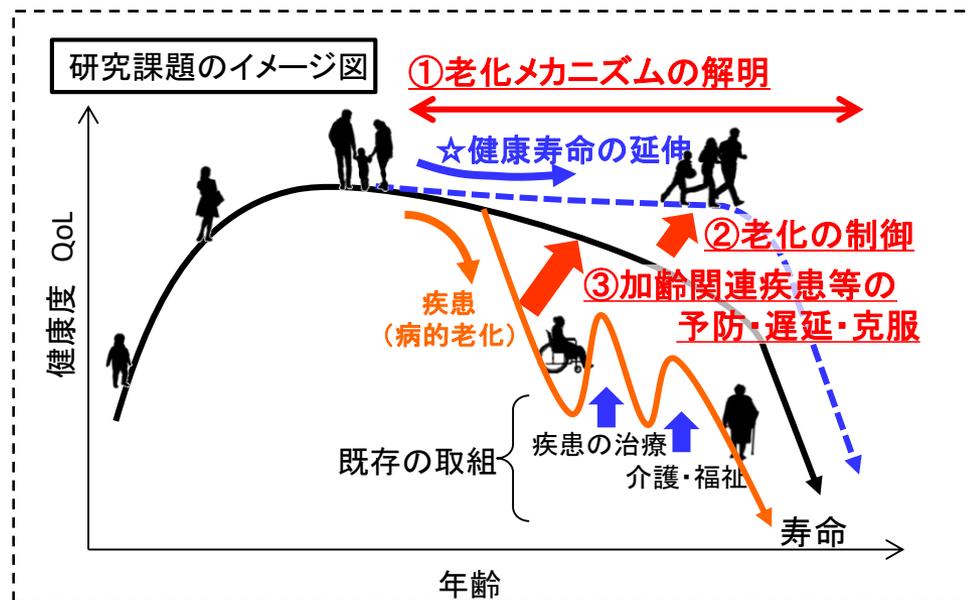
老化制御に関わる新たなメカニズムの発見、加齢関連疾患における老化機構の新たな制御因子、シグナル伝達系の発見など

② 老化の制御

抗老化作用をもつ生体内分子や化合物の同定、老化制御候補物質の臨床応用に向けた有効性の検証など

③ 加齢関連疾患等の予防・遅延・克服

加齢関連疾患の予防法・遅延法の基盤の確立など



実施体制

AMED

PS 米田 悦啓 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

PO 高橋 良輔 (京都大学)
中山 俊憲 (千葉大学)
松本 邦弘 (名古屋大学)

研究推進会議

プロジェクトの方向性を定めるとともにプロジェクト内外の連携を促し、日本の老化研究を推進

【老化研究推進・支援拠点】

研究代表者：鍋島 陽一 (神戸医療産業都市機構)

【研究開発拠点】

「老化機構・制御研究拠点」
研究代表者：原 英二 (大阪大学)

「個体・臓器老化研究拠点」
研究代表者：片桐 秀樹 (東北大学)

老化メカニズムの解明・制御プロジェクトの事業体系

老化メカニズムの機能・制御プロジェクト

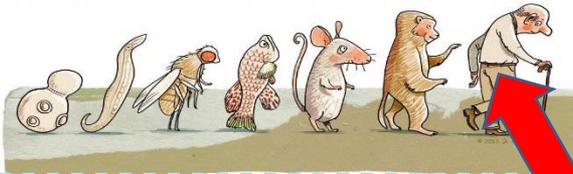
研究開発拠点

ヒトの老化制御への応用に繋がる研究開発

老化機構・制御研究拠点

細胞老化の
誘導機構

モデル生物を用いた
個体老化の基本メ
カニズム



個体・臓器老化研究拠点

臓器連関による臓器・細胞の老化制御機構

骨
機能

腎・
肝
機能

管心・
血
機能

機代
能謝

機免
能疫

経脳
機能
神



拠点間
連携

PS,PO

老化研究推進・支援拠点

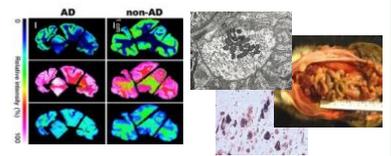


[Ⅱ]加齢マウス供給・寿命解析支援

[Ⅲ]解析技術支援

(病理・病態解析、老化指標解析、メタローム解析、微細形態解析、ゲノム編集、生物情報解析)

AMED



AMED他事業

国内関連研究機関

海外関連研究機関

事後評価票

(令和4年6月現在)

1. 課題名 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト

2. 関係する分野別研究開発プラン等名と上位施策との関係

施策目標：健康・医療・ライフサイエンスに関する課題への対応

大目標（概要）：健康・医療戦略推進本部の下、健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、国立研究開発法人日本医療研究開発機構を中心に、医療分野の研究開発などを着実に推進するとともに、幅広い研究活動等を促進するため、データベースや生物遺伝資源等の知的基盤を整備する。

中目標（概要）：健康・医療戦略及び医療分野研究開発推進計画に基づき、健康・医療分野の取組を着実に実施する。

重点的に推進すべき研究開発の取組（概要）：「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」に基づき、超少子高齢化社会を迎える我が国の情勢等を踏まえ、予防医療にも貢献する老化のメカニズム解明・制御の基礎研究の推進及び研究基盤の構築等の取組について実施する。

本課題が関係する アウトプット指標	過去3年程度の状況		
	2018年度	2019年度	2020年度
研究論文数（件）	134	134	201
研究支援実績（解析件数）（件）	48	64	47

本課題が関係する アウトカム指標	過去3年程度の状況		
	2018年度	2019年度	2020年度
特許申請・登録等（件）	5	6	4

(AMED調べ)

3. 評価結果

(1) 課題の達成状況

本プロジェクトでは、老化の遅延による健康寿命の延伸を目的として、これまでのような個別の疾患等の研究ではなく、老化そのものを加齢関連疾患の基盤にとらえ、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究から加齢関連疾患等の予防・遅延・克服に繋がる研究開発を包括的に実施した。また、我が国の強みを踏まえつつ、幅広い分野の研究者の参画や人材育成等により老化研究の裾野拡大も図った。

具体的には、我が国の老化研究に関わる第一線の研究者と専門性の異なる研究者が集結した3つの拠点（個体・臓器老化研究拠点、老化機構・制御研究拠点、老化研究推進・支援拠点）を形成し、拠点内・拠点間・プロジェクト外との有機的な連携により、老化メカニズムの解明、加齢関連疾患の制御等に係る世界的に高いレベルの研究成果を創出した。

また、本プロジェクトには、多くの異分野や若手の研究者が参画し、本プロジェクト開始当時と比べて、参画研究者が約1.5倍以上に増加したり、多くの研究者の昇格が確認されたりするなど、本プロジェクトを通じて、老化研究の裾野が拡大した。

さらに、老化・寿命制御研究の解析技術支援等を目的とした老化研究推進・支援拠点においては、毎年度50件程度（2018～2020年度実績の平均）の解析支援を行うなど、老化研究の進展に大きく貢献した。また、他プロジェクトとの連携といった観点では、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」に対して、加齢マウスの支援、解析技術支援を行い、老化研究全体の進展にも貢献した。

本プロジェクトにおいて形成された3拠点の概要は以下の通り。

(1) 個体・臓器老化研究拠点

(i) 拠点の目的

全身から各臓器・細胞へのアプローチと細胞・臓器から個体へのアプローチの双方向の研究を融合させる戦略で、哺乳類における個体老化の基本メカニズムの解明と生物学的根拠に立脚した個体老化制御や加齢関連疾患の予防に繋がる成果を目指した。

(ii) 拠点の活動

中枢性ネットワーク、臓器連関、臓器内微小環境や外部環境因子という多角的な観点から、細胞、臓器、個体の階層を超えた老化制御メカニズムの統合的な理解のための研究を実施した。神経系や液性因子系による個体・臓器老化の連関機構、臓器間の老化同期の制御機構、組織幹細胞の細胞競合の破綻による老化機構、NAD（ニコチナミド・アデニン・ジヌクレオチド）（生命活動にとって必須であり、全身のさまざまな臓器・組織において加齢とともに低下する）代謝による老化制御機構などを解明し、独創性の高い成果を創出した。また、世界初のホルモン分泌機構を介したマイボーム腺（瞼にある涙液を形成する皮質を産生する器官）機能不全療法の開発については、民間企業との共同により実用化に向けた取り組みが進展している。

具体的な成果例

- ・加齢性ドライアイ等に繋がる眼マイボーム腺の機能低下について、眼局所的なホルモン分泌機構（イントラクライン機構）の低下が加齢性マイボーム腺の機能障害の本質であることを解明した。本加齢疾患の根本的な治療法の開発が期待される。

(Nature Aging, 2022)

- ・加齢に伴う脱毛の原因が幹細胞分裂によることをつきとめ、皮膚の再生と老化を司る新たな幹細胞分裂メカニズムを見出した。脱毛症の治療法の開発だけでなく、その他の上皮系臓器の加齢関連疾患の治療、さらに新たな再生促進や抗老化戦略等へ繋がるのが期待される。(Nature Aging, 2021)

(2) 老化機構・制御研究拠点

(i) 拠点の目的

モデル生物を駆使した老化・寿命研究と細胞老化研究を有機的に組み合わせることで、断片的にしか明らかになっていない老化・寿命制御の基本メカニズムの全容解明を通して、ヒトの老化の進行を制御しうる方法の開発に繋がる発見を目指した。

(ii) 拠点の活動

様々なモデル生物を用いた個体老化の基本メカニズムの解明と加齢に伴う細胞老化の役割と制御機構の解明を目指す研究を実施した。遺伝的な解析が容易な線虫やショウジョウバエから、脊椎動物で最短命な魚やがん耐性をもつ最長寿の齧歯類ハダカデバネズミなどの様々なモデル動物を用いて、種を超えて保存された特徴的な老化・寿命制御機構の解明や、老化細胞で低下するオートファジーを介した新たな老化制御機構の解明など、医療の介入標的となりうる分子の発見や新たな抗加齢療法の開発に貢献することが期待される革新的な研究成果を創出した。

具体的な成果例

- ・オートファジー経路を活性化することで細胞死が誘導されることを発見し、老化細胞の蓄積を阻害する複数の化合物の取得に成功した。老化細胞を特異的に除去する薬剤の開発により、がんや慢性炎症等の加齢性疾患の発症抑制や抗がん剤の治療効果の向上等が期待される。(Nature Commun., 2020)
- ・老化細胞はリソソーム膜に損傷が生じることで細胞内 pH が低下し、その結果グルタミン代謝酵素 GLS1 の阻害剤に感受性を示すことを明らかにした。老化細胞の代謝特異性を標的とした老化細胞の除去による新たな抗加齢療法の開発に貢献することが期待される。(Science, 2021)

(3) 老化研究推進・支援拠点

(i) 拠点の目的

老化研究特有の困難さを克服し、老化・寿命制御研究の速やかな発展、拡充を推進するため、連携促進と解析技術支援の両面から統合的にサポートする老化研究の研究基盤の構築に貢献することを目指した。

(ii) 拠点の活動

拠点内外を繋ぐリトリート報告会や老化関連研究機関とのシンポジウム等、事業内外において各種会議を開催し、研究者間の情報交換、連携促進・強化をすることで、拠点内外の共同研究の創出や新たな人材ネットワークの構築などに貢献した。また、解析技術支援においては、同一条件下で飼育された加齢マウスの作成・供給体制を構築し、各拠点への供給を行うとともに、寿命解析、メタボローム解析、超微細形態解析など研究者のニーズに応じた様々な支援を提供し、老化研究の進展に貢献した。さらに、若手研究者に対しては、優先的に解析支援をするなど、若手育成にも積極的に貢献した。

具体的な成果例

- ・老化研究にとって非常に重要なリソースである加齢マウスを安定供給する体制を構築し、5年間で7730匹を支援し、多数の論文を創出するなど、老化研究を進展させる新たな基盤を整備した。
- ・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」領域に加齢マウス供給や解析支援を拡大（PRIMEを優先的に実施）するなど、若手研究者育成のモデルケースとなりうる成果として、老化研究全体の進展にも貢献した。

また、AMEDは、外部有識者からなる本事業の課題評価委員会を設置し、令和4年3月に事後評価を実施した。委員会では、「個体・臓器老化研究拠点」、「老化機構・制御研究拠点」及び「老化研究推進・支援拠点」に対する研究開発の達成状況、研究成果、今後の展開等について評価した結果、以下の通り高い評価であった。（AMED令和3年度課題事後評価結果（ホームページ掲載）より一部抜粋）

「個体・臓器老化研究拠点」

中枢性ネットワーク、臓器連関、臓器内微小環境という3つのアプローチから細胞、臓器、個体という階層の老化制御機構の解明に挑み、世界的に高いレベルの研究成果が得られ、拠点としての目標は達成したと評価できる。

各臓器の機能不全（疾患）の克服や医療分野への実装に向けて、さらなるインパクトのある研究成果を我が国から出していくためには、今後、研究成果の横展開を含め、さらなる戦略的な構想を期待するとともに、今回の拠点で構築された連携ネットワークシステムを何らかの形で継続されることを期待する。

「老化機構・制御研究拠点」

モデル生物を駆使した先端的な老化の寿命制御研究、加齢に伴う細胞老化の誘導機構研究という2つの研究項目の柱を立て、今後の老化・各種疾患の社会課題の解決に繋がりを数多くの優れた成果が得られ、期待どおりの進展があったと評価できる。研究者間協業など有機的な連携がこれらの成果に寄与しており、拠点型事業として成功したといえる。

今後は、細胞老化を基軸とした研究成果を臓器や個体の老化のメカニズムに基づいたヒトの個別疾患の治療や予防法の開発へ、いかに研究を発展させていくかが課題であり、構築された本拠点を中核とした老化研究の進展が期待される。

「老化研究推進・支援拠点」

加齢マウスの安定供給システムの構築に成功し、2つの研究開発拠点に対して多数のマウスの供給を実施したことは大きな成果である。また、多岐にわたる解析など、ここで構築した老化研究支援・技術支援のインフラは今後の老化研究の進展にも有効であり、さらに、他分野の研究にも活用できると考えられ、貴重な研究基盤として継続的に機能させていくことが望まれる。

連携体制を構築したAMED CREST/PRIME等のAMED関連事業への支援拡大は、若手研究者の育成のモデルケースとなりうる。

今後、アカデミアの老化研究支援の枠組みを発展させ、企業の応用実用化研究との連携の仕組みができれば更に重要な拠点となりうる。現状では今後の予算が担保できず、支援の継続が難しいとしても、何らかの形で老化研究の発展をサポートする体制が構築

されることに期待したい。

<必要性>

評価項目	評価基準		評価項目・評価基準の適用時期
国や社会のニーズへの適合性、科学的・社会的意義	定性的	<ul style="list-style-type: none"> ・政府方針に合致しているか。 ・老化メカニズムの解明と老化の制御を目指す基礎研究の成果を創出できているか。また、老化遅延や加齢関連疾患等の予防・遅延法・克服法の開発等に資することができているか。 	前・中・後

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、高齢者の QOL を高めるとともに、医療費の増大を抑制するため、平均寿命と健康寿命の差を縮小させ、健康寿命延伸を実現することは喫緊の課題である。

健康・医療戦略（令和2月3月閣議決定、令和3年4月一部変更）においては、「老化等の生命現象の機能解明、様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発を行う」などが示されている。

老化メカニズムの解明・制御プロジェクトでは、健康・医療戦略等の政府方針に基づき、老化研究を推進し、これまで約 500 件の論文数を発表するなど、老化メカニズムの解明、老化制御、老化遅延や加齢関連疾患等の予防・遅延法・克服法の開発等に資する成果を創出した。

線虫からヒトまで保存されているオートファジーの寿命制御機構の解明においては、老化機構・制御研究拠点を中心に多くの研究者の連携研究により、オートファジー制御因子 Rubicon の個体老化の機能解明、オートファジーを介した細胞老化に伴う Rubicon の発現制御機構の解明、細胞競合の個体老化制御の機構解明などの新たな知見が見出された。それらの知見がさらに老化細胞を除去・死滅させる薬剤候補の発見へと研究成果が発展した。薬剤候補の同定と治療効果の検証に関する成果は、腫瘍増殖と細胞老化の関係性に関する新しいコンセプトが得られた特筆すべき成果であり、実用化に向けた展開が期待されている。

個体・臓器老化研究拠点においては、神経系による個体老化制御の解明や組織幹細胞による組織老化機序の解明などの個体老化の原理を解明する基礎研究成果から、老化を促進・抑制する液性因子の発見、加齢による腎障害の発症機序と治療標的の解明、NAD 代謝制御によるマイボーム腺障害の治療法の開発など、老化遅延や加齢関連疾患等の予防・遅延法・克服法の開発等に資する研究成果（以下の成果例参照）が見出された。

（具体的な成果例）

- ・モデル生物を用いて、細胞競合がインスリンシグナルによって制御されること、また種を超えて共通した個体老化を制御する細胞競合メカニズムがあることを解明した。今後、ヒトの個体老化制御機構の解明に繋がることが期待される。（Dev. Cell, 2019, Nature Commun., 2019, Dev. Cell, 2020）
- ・老化細胞はリソソーム膜に損傷が生じることで細胞内 pH が低下し、その結果グルタミン代謝酵素 GLS1 の阻害剤に感受性を示すことを明らかにした。老化細胞の代謝特異性を標的とした老化細胞の除去による新たな抗加齢療法の開発に貢献することが

期待される。(Science, 2021)

- ・加齢に伴う脱毛の原因が幹細胞分裂によることをつきとめ、皮膚の再生と老化を司る新たな幹細胞分裂メカニズムを見出した。脱毛症の治療法の開発だけでなく、その他の上皮系臓器の加齢関連疾患の治療、さらに新たな再生促進や抗老化戦略等へ繋がることを期待される。(Nature Aging, 2021)

以上より、国や社会のニーズへの適合性、科学的・社会的意義が十分にあり、必要性はあったと評価できる。

<有効性>

評価項目	評価基準		評価項目・評価基準の適用時期
新しい知の創出への貢献、直接・間接の成果・効果やその他の波及効果の内容等	定性的	<ul style="list-style-type: none"> ・本分野の基礎研究を体系的に実施し強化することで、老化の制御に繋がる画期的なシーズを創出することができるか。 ・臨床研究を目指した抗老化物質等の研究開発を進めることができるか。 	前・中・後

本プロジェクトは、老化研究を体系的に実施し強化するため、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究からヒトの老化制御への応用に繋がる2つの研究開発拠点を設置するとともに、専門的な解析技術等による支援と拠点間の意見交換等の連携を促進することを目的として老化研究推進・支援拠点を設置した。

老化機構・制御研究拠点では、医療の介入標的となりうる新たな分子機構の発見や各種モデル動物を用いた解析を通じて、今後の老化・各種疾患の社会課題の解決に繋がりうる数多くの優れた成果が得られた。

個体・臓器老化研究拠点では、中枢・臓器連関・各臓器/組織の階層と神経系・液性因子・血管系などといった様々なシステム、脳・腎・筋・骨・皮膚などの種々の臓器/組織、さらにサーチュイン（老化、ストレス応答、様々な代謝、がん、細胞の増殖・分化などの制御に重要な役割を果たす酵素）など、種々の領域の研究者の参画・連携により、臓器連関から臓器内や中枢、中枢から臓器連関、組織内から臓器連関などへの研究の広がりにより、独創性の高い研究が展開できた。

老化研究推進・支援拠点では、国内の優れた研究基盤をもつ大学・研究機関等が参画する加齢マウス供給支援・寿命解析、老化指標解析、メタボローム解析及び微細構造解析等の解析支援チームを設置し、老化研究の進展のための解析支援を実施した。

これら拠点の取り組みにより、老化の制御に繋がる画期的なシーズ（以下の成果例を参照）が創出された。

（具体的な成果例）

- ・がん耐性の最長寿齧歯類ハダカデバネズミの化学発がん物質への強い発がん耐性を証明した。特有の老化耐性や長寿の解明、がん等の老化関連疾患の予防や抑制方法の開発等に繋がることが期待される。(Communications Biology, 2022)
- ・オートファジーを介した細胞老化の制御メカニズムを解明した。個体の老化や慢性腎臓病の進展など加齢性疾患の治療法への応用が期待される。(Cell Reports, 2022)
- ・生物種に共通した個体老化を制御しうる細胞競合メカニズムを解明した。ヒトの個体

老化制御機構の解明に繋がることが期待される。(Nature Aging, 2021)

また、加齢関連疾患の新たな治療法などの開発に貢献される研究成果（以下の成果例を参照）が創出されており、医療応用に向けた更なる取り組みが期待される。

（具体的な成果例）

- ・褐色脂肪（脂肪分を分解して燃焼させる作用）が機能不全となると、老化を促進させる物質などを分泌し、他の臓器の老化を促進させるとのメカニズムを解明した。加齢性疾患の次世代治療法の開発等が期待される。(Inflammation and regeneration, 2022)
- ・高齢者腎臓病を悪化させる原因細胞・分子の同定に成功した。高齢者の腎臓病の回復を促し透析導入を遅延させる可能性が期待される。(Journal of Clinical Investigation, 2021)
- ・眼局所のホルモン分泌機構（イントラクライン機構）の低下が加齢性マイボーム腺機能障害の本質であることを解明した。本加齢疾患による視界不良の根本治療法の開発が期待される。(Nature Aging, 2022)

以上より、新しい知の創出への貢献、直接・間接の成果・効果やその他の波及効果の内容等は十分にあり、有効性はあったと評価できる。

<効率性>

評価項目	評価基準		評価項目・評価基準の適用時期
計画・実施体制の妥当性	定性的	・目的の達成に向けて、効率的な研究を推進するための適切な実施計画と体制が形成され実施されているか	前・後
	定性的	・組織が適切に運営されているか ・積極的な連携がなされているか ・PS・PO や外部有識者によって適切な評価と進捗管理が行われることで、効率的に研究が推進されているか。	中・後

本プロジェクトにおいては、異なる視点から基礎・応用研究を実施する2つの研究開発拠点と研究開発拠点の解析支援及び連携を促進する老化研究推進・支援拠点が連携することで、拠点内だけではなく、拠点間連携による研究成果も創出された。

具体的には、2つの研究拠点からの解析支援等を一括して行う老化研究推進・支援拠点を設置することで、ニーズを踏まえた加齢マウス供給支援や寿命解析、メタボローム解析等の解析支援を毎年度50件程度（2018～2020年度実績の平均）実施するなど、効果的に老化研究を推進した。特に、老化研究にとって非常に重要なリソースである加齢マウスについては、安定供給する体制を構築し、5年間で7730匹を支援し、多数の論文を創出するなど、老化研究を進展させる新たな基盤を整備した。また、各研究開発拠点間の連携を促進するため、拠点内外を繋ぐリトリート等を定期的に開催し、各拠点間の意見交換及び人材交流などの連携を促進した。さらに、これらの取組を通じて、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」領域との共同研究等も実

施した。

また、PS、P0によるヒアリングやサイトビジット等を通じた定期的課題の進捗状況の把握、外部有識者を加えた中間評価等による適切な予算配分や研究計画の随時見直し等が実施された。

さらに、異分野の外部有識者を加えた研究推進会議を開催し、事業の方向性や日本の老化研究の推進戦略等の議論を進めるなど、効率的な研究が推進された。

以上より、計画・実施体制の妥当性は十分にあり、効率性はあったと評価できる。

(2) 科学技術・イノベーション基本計画等の上位施策への貢献状況

本事業においては、健康寿命の延伸を目的として、老化そのものを加齢関連疾患の基盤ととらえ、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究から加齢関連疾患等の予防・遅延・克服に繋がる研究開発を包括的に実施し、拠点内・拠点間・プロジェクト外との有機的な連携により、老化メカニズムの解明、加齢関連疾患の制御等に係る世界的に高いレベルの研究成果を創出した。

「科学技術・イノベーション基本計画」（令和3年3月閣議決定）では、「健康・医療戦略」及び「医療分野研究開発推進計画」等に基づき医療分野の研究開発を推進とされており、「健康・医療戦略」では、老化等の生命現象の機能解明、様々な疾患を対象にした疾患メカニズムの解明等のための基礎的な研究開発が示されている。

以上より、本プロジェクトでは、老化等の生命現象の解明や加齢関連疾患制御に関わる成果が創出されていることから、同基本計画に貢献したと考えられる。

(3) 中間評価結果時の指摘事項とその対応状況

<指摘事項>

今後、個体老化と臓器・細胞老化の原理解明とその制御法の同定や細胞老化の研究成果を基にした臓器や個体の老化メカニズムの解明などを通じて、疾患発症に結び付く各臓器の機能不全の克服や医療分野への実装に向けて研究の積極的な推進が望まれる。特に、事業共通で同一条件下で飼育された加齢マウスを用いた解析と拠点の共同研究により、老化・寿命制御機構の全容解明に向けた解析が大規模に加速することが予想され、膨大なデータを集積・活用するデータベースの構築や老化特有の解析技術の高度化、支援の拡充が求められる。

<対応状況>

加齢関連疾患発症に結び付く各臓器の機能不全の克服や医療分野への実装に向けて研究を推進し、様々な成果（以下の成果例を参照）を創出した。

(具体的な成果例)

- ・高齢者腎臓病を悪化させる原因細胞・分子の同定に成功した。高齢者の腎臓病の回復を促し透析導入を遅延させる可能性が期待される。(Journal of Clinical Investigation, 2021)
- ・精子の成熟を調節する鍵分子を発見した。生殖器官が配偶子形成や受精能力を調節する新たなシステム、さらにその老化機構を解明することで、不妊治療等へ繋がること期待される。(Science, 2020)
- ・眼局所のホルモン分泌機構（イントラクライン機構）の低下が加齢性マイボーム腺機

能障害の本質であることを解明した。本加齢疾患による視界不良の根本治療法の開発が期待される。(Nature Aging, 2022)

また、加齢マウスや解析技術支援による共同研究等、各拠点間で研究を連携することで、老化研究によるデータを含む研究成果を共有し、発表した論文が約 30 報、投稿中の論文が約 80 報あり、効果的な研究を実施した。

(拠点間連携の例)

- ・ Rubicon ノックアウト/ノックインマウスの寿命・老化表現型解析
- ・ ハダカデバネズミの代謝機構解析
- ・ 腸内細菌による細胞老化誘導機構の解明
- ・ 免疫応答や睡眠の老化機構の解明
- ・ 肝臓—膵臓連関による老化機構の解明
- ・ 高齢腎の三次リンパ組織の形成機序解明 等

さらに、老化特有の解析技術については、中間評価以降もニーズに応じて継続的に支援した。特に、解析技術の高度化、支援の拡充として、心血管発生や細胞内シグナル伝達系の可視化技術、生体イメージング技術を老化研究推進・支援拠点の解析支援に新たに追加し、より高度な微細形態解析支援を実施した。さらに、生理・生化学的老化指標解析の支援において、加齢に伴う生理機能変化やタンパク動態変化の解析等のニーズを踏まえて解析支援を拡充した。これにより、国際的に評価の高い論文の創出や知財取得等の研究成果の充実、発展に貢献した。さらに、若手研究者への優先的支援や本プロジェクト外への支援拡充など、老化研究全体の発展にも貢献した。

(4) 総合評価

① 総合評価

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、高齢者の QOL を高めるとともに、医療費の増大を抑制するため、平均寿命と健康寿命の差を縮小させ、健康寿命延伸を実現することは喫緊の課題である。このような状況の中で、「健康・医療戦略」(令和 2 年 3 月 閣議決定、令和 3 年 4 月 一部変更)等に基づき、包括的な老化研究を推進し、老化メカニズムの解明、老化制御、老化遅延や加齢関連疾患等の予防・遅延法・克服法の開発等に係る成果が創出されており、必要性は十分にあったと評価される。

また、老化研究を体系的に実施し強化するため、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究からヒトの老化制御への応用に繋がる 2 つの研究開発拠点と、専門的な解析技術等による支援と拠点間の意見交換等の連携を促進することを目的として老化研究推進・支援拠点を設置した。これら拠点の取組により、老化の制御に繋がる画期的なシーズや加齢関連疾患の新たな治療法などの開発に貢献される研究成果が創出されており、有効性は十分にあったと評価される。

さらに、研究開発拠点からのニーズを踏まえて解析支援を一括して行う老化研究推進・支援拠点を設置することで効率的な研究体制を構築した。また、PS、PO によるヒアリングやサイトビジット等を通じて定期的な課題の進捗状況の把握、外部有識者を加えた中間評価等による適切な予算配分や研究計画の随時見直し等が実施された。さらに、異分野の外部有識者を加えた研究推進会議を開催し、事業の方向性や日本の老化研

究の推進戦略等の議論を進めるなど効率的に研究を推進していることから、効率性は十分にあったと評価される。

これらに加え、本プロジェクトでは、異分野も含めた若手研究者の育成に力点を置いたマネジメントを実施したことで、本プロジェクト開始当時と比べて、参画研究者が約1.5倍以上に増加した。さらに、プロジェクト全体で老化研究を推進したことで若手研究者などが飛躍的に成果・実績を挙げ、多くの研究者の昇格（キャリアアップ）が確認されるなど、本プロジェクトを通じて、老化研究の裾野拡大に大きく貢献したといえる。

以上より、必要性、有効性、効率性などを踏まえると、本プロジェクトは、健康寿命延伸に向けた、老化メカニズムの解明、老化制御や加齢関連疾患等の予防・遅延・克服に貢献するとともに、老化研究の進展・拡大にも貢献したと評価できる。

② 評価概要

本プロジェクトは、老化の遅延による健康寿命の延伸を目的として、老化そのものを加齢関連疾患の基盤ととらえ、老化メカニズムの解明・制御を目指す研究から加齢関連疾患等の予防・遅延・克服に繋がる研究開発を包括的に実施し、老化メカニズムの解明、老化制御、老化遅延や加齢関連疾患等の予防・遅延法・克服法の開発等に係る成果が創出された。

「必要性」、「効率性」、「有効性」を踏まえると、本プロジェクトは、健康寿命延伸に向けた老化研究の進展や老化研究の裾野の拡大に大きく貢献したと評価できる。

③ 指摘事項

特になし

(5) 今後の展望

今後の老化研究において、「今後のライフサイエンス研究支援基盤の在り方について（令和3年6月 ライフサイエンス委員会 基礎・横断研究戦略作業部会）」の中で、以下の課題が示された。

- ・これまでの「拠点」ベースでの研究推進は、老化を旗印に掲げた研究プロジェクトの立ち上げとの観点では大いにその役割を果たし、成果を創出した一方、研究体制構築の機会が限定されたため、今後、広く我が国全体の知を結集するためには、門戸を広げ、多くの研究者にその機会を提供できる形を検討すべきである。
- ・加齢マウスなど、老化研究にとって非常に重要なリソースについては、本研究領域のポテンシャル及び本支援内容をこれまで以上に活用するためにも、拠点及び関連事業への提供のみならず、幅広い研究への活用に向け、提供の在り方を見直すべきである。遺伝子改変マウスの作製支援についても、技術的アドバンテージのため、需要が非常に大きい。
- ・メタボローム解析をはじめとする解析技術支援は、多様な分析試料に対応する必要性からプロジェクト期間中も継続的な技術開発が行われ、強固な解析支援／サポート体制が構築され、技術の高度化が進んだ。今後は、老化研究に限らず、より多様な研究に対応し、更なる高みを目指すべきである。

これを踏まえ、老化研究については、令和4年度より、AMED CREST/PRIME と JST さきがけを立ち上げ、共通の目標の下で、これまで得られた研究成果を発展させ、老化という生

命現象の原理の解明に関する研究と老化メカニズムに立脚した加齢性疾患の予防や治療に資する研究が密接に連携する老化研究の体制を構築するとともに、異分野との融合により、新たな老化研究を推進することとなった。

また、加齢マウスについては、老化研究において重要なリソースであることを踏まえ、ナショナルバイオリソースプロジェクト（NBRP）で老化研究全体の進展に貢献していくこととなった。

さらに、ゲノム改変マウス作成については、生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）において新規採択され、より多様な研究に対応していくこととなった。

以上のとおり、本プロジェクトの成果が更に発展するための新しい体制が構築されつつあるが、新しい研究体制の下、さらに、老化メカニズム、老化制御、加齢性疾患の予防、治療薬開発等に繋がる画期的な成果の創出や老化研究の裾野拡大を進めていく必要がある。また、老化研究は急速に高齢化が進む我が国にとっては、健康寿命の延伸という観点で社会的ニーズが非常に高く、重要な研究であることから、今後も継続的に研究を推進していく必要がある。

老化メカニズムの解明・制御プロジェクト 参考資料

老化機構・制御研究拠点 主な論文成果①

老化細胞を選択的に除去するGLS1阻害剤が加齢現象・老年病・生活習慣病を改善させることを証明

老化細胞はリソソーム膜に損傷が生じることで細胞内pHが低下すること、その結果としてグルタミン代謝酵素GLS1阻害剤に感受性を示すことを明らかにした。

老齢マウスや加齢関連疾患モデルマウスへのGLS1阻害剤の投与により、加齢に伴い生じる腎の糸球体硬化、肺の線維化、及び肝臓の炎症細胞浸潤や、様々な臓器・生理機能が改善された。また生活習慣病である動脈硬化も顕著に改善された。

老化細胞の代謝特異性を標的とした老化細胞の除去による新たな抗加齢療法の開発に貢献することが期待される。(Science,2021)

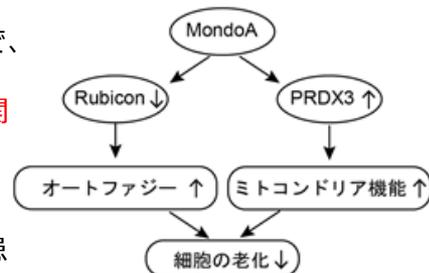


オートファジーを介した細胞老化の制御メカニズムを解明

寿命延長に関わるとされるオートファジーの経路における転写因子MondoAについて、Rubiconを抑制することでオートファジー活性を維持し、細胞の老化を遅らせることを明らかにした。また、MondoAは、抗酸化酵素であるPRDX3（ペルオキシレドキシニン3）を保ちミトコンドリアを正常に機能させることによっても、細胞の老化を遅延させることを示した。

マウスやヒトの腎臓を用いた解析で、老化や急性腎障害後の慢性腎臓病進展の病態にMondoAが関与していることも明らかにした。

この成果により、個体の老化や慢性腎臓病の進展など加齢性疾患の治療法への応用が期待される。(Cell Reports,2022)



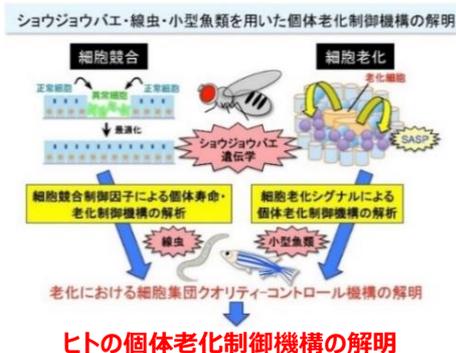
図：研究概略

個体老化を制御する細胞競合メカニズムを解明

ショウジョウバエ・線虫、また世界的に注目されている小型魚類の3つのモデル生物を用いた個体老化機構の統合的な大規模解析を実施し、ショウジョウバエと、最も短命な脊椎動物として知られる小型魚類（キリフィッシュ）が共通して、個体老化を制御する細胞競合メカニズムを持っていることをそれぞれ発見 (Dev. Cell,2019, Nature Commun.,2019など)

細胞競合がインスリンシグナルによって制御されることを発見。(Dev. Cell,2020)

世界的に例を見ない、種を超えて保存された個体老化メカニズムを解明することで、ヒトの個体老化制御機構の解明に繋がることを期待。



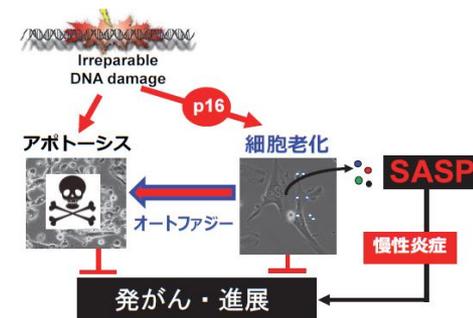
老化細胞除去に関わる化合物の取得に成功

発がん等に関わるDNA損傷が起こった場合、有害な老化細胞が蓄積し、その細胞から様々な炎症性物質を分泌することで慢性炎症などを惹起し、がんや炎症性疾患等の発症を促進することがわかっている。

老化細胞の除去においてオートファジー経路を活性化することで細胞死が誘導されることを発見し、さらに老化細胞の蓄積を阻害する複数の化合物の取得に成功した。

老化細胞を特異的に除去する薬剤の開発により、がんや慢性炎症等の加齢性疾患の発症抑制や抗がん剤の治療効果の向上等を期待される。

(Nature Commun.,2020)



図：オートファジー活性化による老化細胞の除去

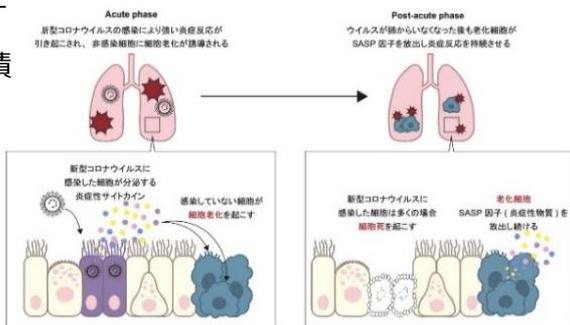
老化機構・制御研究拠点 主な論文成果②

新型コロナウイルス感染細胞は周囲の非感染細胞に細胞老化を誘導することで炎症反応を持続させることを解明

- 新型コロナウイルスに感染した細胞が放出するサイトカインによって、周囲の感染していない細胞が細胞老化を起し、ウイルスが消失した後も長期にわたり老化細胞から炎症性物質が分泌され続けることを見出した。

- 新型コロナウイルス感染症の病態の理解を深めると同時に、老化細胞の蓄積を抑制することで、新型コロナウイルス感染症の後症遺の改善につながる可能性が期待される。

(Nature Aging, 2022)

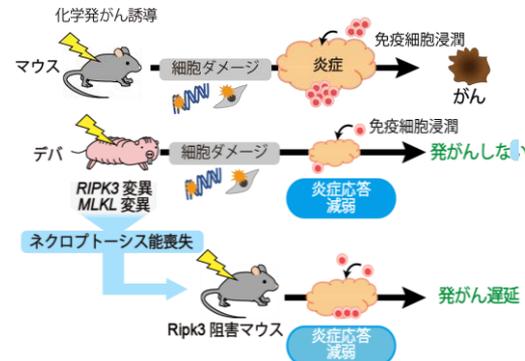


がん耐性齧歯類ハダカデバネズミの化学発がん物質への強い発がん耐性を証明

- がん耐性齧歯類ハダカデバネズミは、発がん性物質による強い発がん誘導を行なっても一例もがん化せず、発がん過程の促進における炎症応答の著しい減弱や、強い炎症を引き起こす細胞死（ネクロトーシス）に必須の遺伝子の機能の欠失等のがん耐性メカニズムを明らかにした。

- 今後もハダカデバネズミの組織応答や炎症応答減弱の研究を進めることで、老化耐性や長寿の解明、がん等の老化関連疾患の予防や抑制方法の開発等につながることを期待される。

(Communications Biology, 2022)



全身炎症を蔓延させる、腸内フローラの知られざる影響

- ショウジョウバエを用いて、特定の組織にネクローシス（細胞壊死）を誘導した場合に見られる、全身での炎症応答と寿命の短縮が無菌条件下では強く抑制されることを見出した。

- 腸以外の組織の壊死が発端となり、腸内フローラが変化することで、全身性の炎症応答が増悪するという、遠隔的な宿主-細菌間相互作用の一端を新たに明らかにした。

- 腸内フローラの乱れによる、疾患の悪性化機構のさらなる理解につながることを期待されます。

(Cell Reports., 2020)

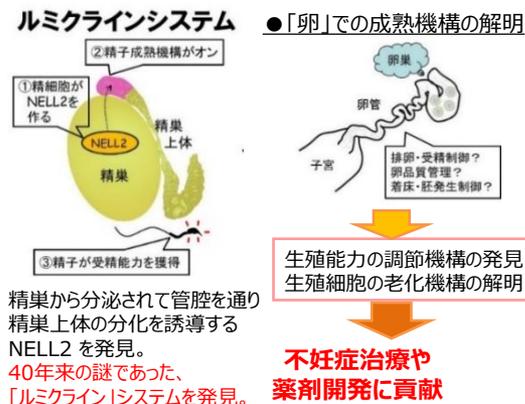


ネクローシス誘導個体における全身炎症のモデル図

精子の成熟を調節する鍵分子を発見

- 精子の成熟機構のスイッチをオンにするタンパク質NELL2を発見し、40年来の謎であった「ルミクライン」と呼ばれる組織間情報伝達機構を世界で初めて明らかにした。

- 生殖器官が配偶子形成や受精能力を調節する新たなシステム、さらにその老化機構を解明することで、不妊治療等へつながることを期待 (Science, 2020)



個体・臓器老化研究拠点 主な論文成果①

幹細胞分裂タイプの違いが毛包の再生・老化を決定

・加齢やストレスなどにより、皮膚の幹細胞分裂が“ストレス応答性の非対称分裂”に転換する分子機構を明らかにした。

・加齢に伴う脱毛の原因が、幹細胞分裂によることをつきとめ、皮膚の再生と老化を司る新たな幹細胞分裂の新たなメカニズムを見いだした。

・脱毛症の治療法の開発だけでなく、その他の上皮系臓器の加齢関連疾患の治療、さらに新たな再生促進や抗老化戦略等へ繋がるのが期待される。

(Nature Aging, 2021)

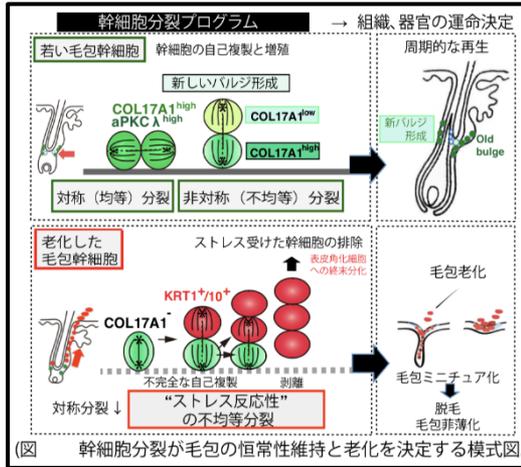


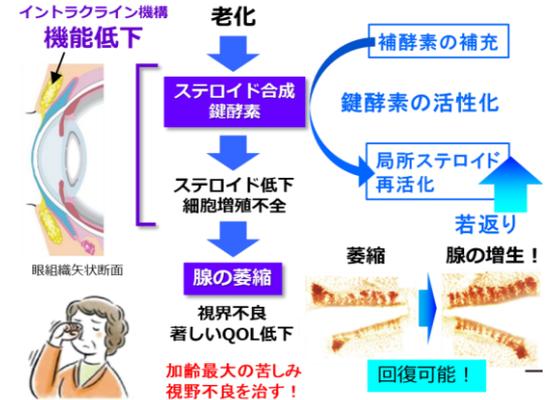
図 幹細胞分裂が毛包の恒常性維持と老化を決定する模式図。

世界初のイントラクライン機構を介したマイボーム腺機能不全療法

・加齢に伴い、眼瞼マイボーム腺局所のステロイド合成活性が低下すること、そして、その活性を局所酵素の賦活化により改善することでマイボーム腺機能障害を治療できることを老齢マウスモデルを用いて明らかにした。

・本成果により、本加齢疾患のヒトでの根本治療法の開発が期待される(特許出願)。

(Nature Aging, 2022)

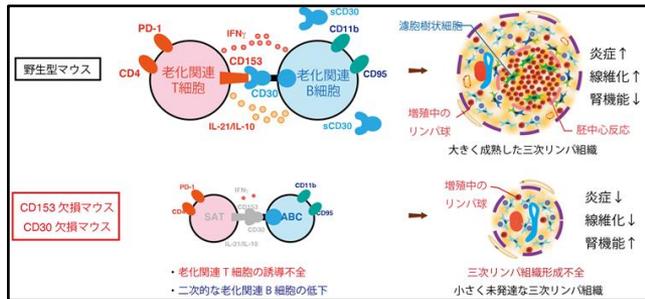


高齢者腎臓病を悪化させる原因細胞・分子の同定に成功

・加齢に伴い増加する2種類のリンパ球(老化関連T細胞(SAT細胞)と老化関連B細胞(ABCs))がマウス腎臓の三次リンパ組織内部で相互作用し、三次リンパ組織の形成を促進することを発見した。

・SAT細胞とABCsを繋ぐ新規シグナル分子の遮断により三次リンパ組織の誘導が阻害され、腎臓の組織修復が促進されることで予後が改善することも明らかにし、これらの細胞および分子はヒトの同様の病態でも確認された。

・本研究で見いだした免疫細胞や相互作用分子を標的とした治療法は、高齢者の腎臓病の回復を促し、透析導入を遅延させる可能性が期待される。



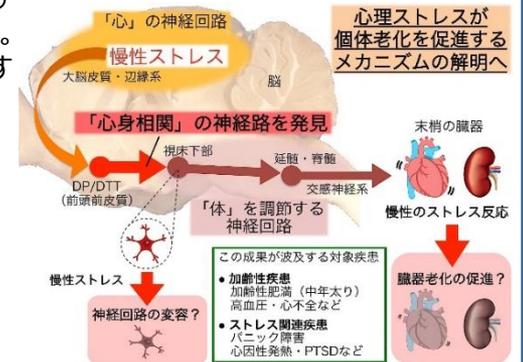
(Journal of Clinical Investigation, 2022) 図 老化関連T細胞と老化関連B細胞の相互作用が三次リンパ組織の成熟を促進する

「心」と「体」をつなぐ脳神経回路のメカニズムを解明

・老化の促進因子といわれる心理ストレス等の「心」の信号が、大脳皮質や辺縁系から、DP/DTT(背側脚皮質/背側蓋紐)と呼ばれる脳の領域を介して、「体」を調節する視床下部へ伝達されることを発見した。

・ストレス反応等の身体反応を起こす、新たな「心身相関」の神経回路のメカニズムを解明。加齢により神経回路が変容することも見出した。

・今後、慢性的な心理ストレスが脳の神経回路や様々な臓器を老化・変容させるメカニズムの解明を目指す(Science, 2020)



[Ⅰ] 老化プロジェクトの連携促進、老化研究の拡充、成果の発信

プロジェクト内外の連携促進、成果発信の取り組み

<2017年度> →プロジェクト内連携、支援体制構築

- キックオフ会議 (2017.10) @神戸
- 第1回リトリート (2018.2) @淡路島
- 第1回研究推進会議 (2018.3) @AMED
- ホームページ (<http://www.amedaging.jp>) を開設

<2018年度> →AMED他事業との連携

- 理化学研究所との連携会議 (2018.4) @神戸
- AMED-CREST/PRIME「機能低下」領域との合同リトリート (2018.9) @京都
- 第2回リトリート (2018.12) @淡路島
- AMED-CREST/PRIME「機能低下」領域との合同シンポジウム (2019.3) @東京



<2019年度> →老化研究機関との連携

- 運営会議 (2019.5) @AMED
- 第2回研究推進会議 (2019.5) @AMED
- 東北大学加齢研との意見交換会議 (2019.5) @AMED
- 慶應大学百寿研との意見交換会議 (2019.5) @AMED
- 長寿研との意見交換会議 (2019.6) @AMED
- 東京都健康長寿医療センターとの意見交換会議(2019.9) @東京都健康長寿医療センター
- 市民公開講座 (2020.1) @熊本市医師会館
- 第3回リトリート (2020.1) @熊本城ホール

<2020年度>

- 第4回リトリート (2021.3) @web
- 第3回研究推進会議 (2021.3) @web

<2021年度>

- 第5回リトリート (2022.3) @web

産学連携の主な取り組み

- 2017~18年度 企業ニーズ調査 (12社)
 - ・老化研究に関する企業側のニーズの把握
 - ・産学連携の実施の可能性の調査
- 2019年度 老化産学連携コンソーシアム(仮称) 設立
アカデミアシーズ発表会など
- 2020年度 老化産学連携シンポジウム(11.9)
国内老化研究機関・連携推進会議 (12.8)

国際連携の主な取り組み

- 2018年度 欧州老化研究機関との情報交換(2018.5)
 - Babraham Institute (英)
 - Max Planck Institute for Biology and Ageing (独)
 - CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique) (仏)
- 2020年度
 - ・ International Cell Senescence Association (ICSA) (2020.11⇒2021.12) @大阪

老化研究推進・支援拠点の成果

[課題Ⅰ] 老化プロジェクトの連携促進、
老化研究の拡充、成果の発信

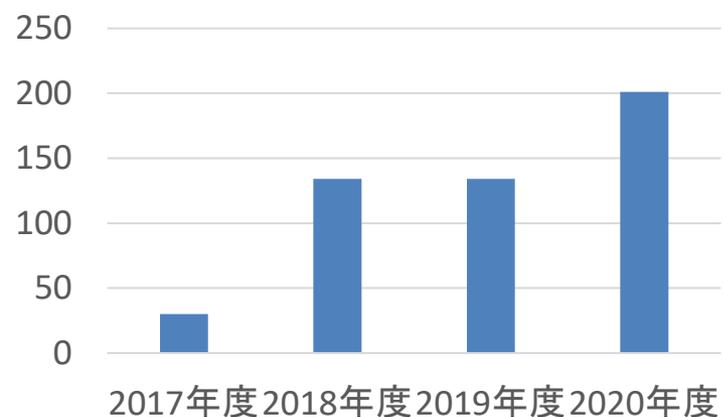
[課題Ⅱ] 老化研究推進のための解析技術の支援

【Ⅱ】解析技術の支援

支援課題	H29.10～		H30		R1		R2		R3		合計解析数 (分譲匹数)	AMED- CREST/ PRIME	合計解析数 (分譲匹数)
	申請数	解析数	申請数	解析数	申請数	解析数	申請数	解析数	申請数	解析数			
(1)加齢 マウス供給	(飼育準備期間)		14	14	33	33	35	35	31	31	66 (6,800匹)	40 (930匹)	154 (7,730匹)
(2)寿命解析	9	4	6	2	-	(6) 進行中	-	(6) 進行中	-	(6) 進行中	6 (1,200匹)	-	6 (1,200匹)
(3)病理・ 病態解析	6	6	2	2	4	4	5	5	-	-	17	4	21
(4)生理・ 生化学指標 の解析	9	6	3	3	2	2	1	1	-	-	12	1	13
(5)メタボロー ム 解析	5	5	6	6	5	5	1	1	1	1	18	13	31
(6)超微形態・ イメージング解 析	1	1	5	5	4	4	1	1	1	1	10	1	13
(7)遺伝子改 変 マウスの解 析	6	6	13	13	11	11	4	4	4	4	32	7	45
(8)生物情報 解析	2	2	3	3	5	5	0	0	1	1	10	2	13
合計	38	30	52	48	64	64	47	47	24	24	213	68	281

論文数及び特許関連

■ 成果論文数推移



年度	2017年度 (平成29年度)	2018年度 (平成30年度)	2019年度 (平成31/ 令和元年度)	2020年度 (令和2年度)	総計
論文数	30	134	134	201	499

(令和4年3月現在)

※出典：AMED提供（クラリベイト Journal Citation Reportsより集計）謝辞なしも含む。
※令和4年3月現在

■ 特許申請・登録等に至った研究開発 8件（国内）、7件（国外）

	国内	海外	合計
2017年度 (平成29年度)	0	0	0
2018年度 (平成30年度)	4	1	5
2019年度 (平成31/令和元年度)	4	2	6
2020年度 (令和2年度)	0	4	4
合計	8	7	15

(令和3年12月)