

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26115001

研究課題名(和文) ステムセルエイジングから解明する疾患原理の総括班

研究課題名(英文) Establishing a new paradigm of pathogenesis of the diseases through the understanding of stem cell aging

研究代表者

岩間 厚志(Iwama, Atsushi)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70244126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 81,600,000円

研究成果の概要(和文)：本領域の、幹細胞研究と老化研究、疾患研究からのアプローチを統合し、「ステムセルエイジングと疾患」研究を体系的に推進し、「老いと病」という今日的命題の解決に挑むという目的達成のため、総括班では以下の活動を行った。領域の統括・調整・評価、領域会議の開催、第16回幹細胞シンポジウムの共催などを通じた学術交流、若手研究者の育成・支援、ならびに若手ワークショップ、技術支援、海外のエイジング研究拠点との連携・国際交流支援、広報活動。以上の活動の結果、領域内研究の効率的推進と、若手研究者の育成が達成され、さらには、本領域に関わる研究者の学術的ネットワークが形成された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「加齢に伴う疾患は、様々な組織幹細胞における加齢変化をベースに、多様な抗老化システムの破綻によって起こる」との仮説のもと、「ステムセルエイジングが加齢に伴う組織・臓器の機能低下や疾患発症にどのように関与するのか」について体系的に研究を推進した。その結果、多くの幹細胞エイジングの実態とその機序が明らかになるとともに、幹細胞エイジングと疾患の関連についても多くの発見があった。領域内での共同研究も活発に行われ、「ステムセルエイジングと疾患」という学術的基盤とコミュニティーが形成されたと評価している。広報活動も積極的に行い、加齢に関連する社会的ニーズに対応する研究分野として認知されつつある。

研究成果の概要(英文)：To establish and promote the research area, "Stem Cell Aging", we organized a committee and conducted the following activities: (1) coordination and evaluation of research, (2) organization of committee meetings, (3) research support for young researchers and organization of workshops for young researcher, (4) technical supports, (5) promotion of international collaboration and international exchanges, (6) outreaches and public relations. Through these activities, we accomplished many projects of stem cell aging and aging-related disorders. Many young PIs successfully promoted themselves. We also succeeded to create a good community for this research field.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：ステムセルエイジング 幹細胞 老化

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

加齢に伴い発症する疾患には、組織の生理的変化である老化が深く関与する。超高齢社会に急増する加齢関連疾患に対応し健康長寿を実現するためには、生理的な老化と加齢関連疾患の統合的な理解が必須である。このような中、近年の幹細胞研究の目覚ましい進歩は、多くの組織が幹細胞システムによる絶え間のない再生機転により維持されていることを明示した。一方、不老と考えられてきた幹細胞には寿命があり、幹細胞あるいは幹細胞ニッチの加齢変化（ステムセルエイジング）が、加齢関連疾患の重要な要因であることが明らかになりつつあった。そこで、新しい幹細胞研究の成果を基盤に、“ステムセルエイジング”という視点から老化、加齢関連疾患を検証し、『老いと病』という今日的命題の解決に挑むために、領域の異なる多様な研究者が結集し、超高齢社会のニーズに対応した新学術領域を立ち上げた。

2. 研究の目的

本総括班の目的は、本学術領域を成功に導くために、計画研究と公募研究に、幹細胞や老化・疾患研究に携わるすぐれた研究者を結集し、有機的な連携を促すことである。公募研究では若手研究者を積極的に採択し、「ステムセルエイジングと疾患」研究の次世代を担う研究者の育成に努める。研究の推進のために、領域内における研究に対して、ゲノム・エピゲノム解析や代謝解析、幹細胞培養、数理モデル解析の支援を行う。また、領域全体会議や公開シンポジウム・ワークショップを開催し、幹細胞と老化・疾患研究融合のための学際的な情報交換の場として提供する。さらに、海外のエイジング研究拠点との連携も強化し、本領域の活性化を推進する。

3. 研究の方法

本領域では、幹細胞研究と老化研究、疾患研究からのアプローチを統合し、「ステムセルエイジングと疾患」研究を体系的に推進し、『老いと病』という今日的命題の解決に挑む。この目的達成のため総括班では以下の活動を行う。

- 1) 領域の統括・調整・評価： 本学術領域の活動を統括し計画を立案する。また、本研究分野に精通する評価委員会メンバーを総括班会議ならびに領域全体会議に招聘し、本研究領域の運営・研究の方向性に対する評価や助言を求め、その結果をもとに領域内の調整を行う。
- 2) 領域会議・シンポジウムの開催： 各年度領域全体会議を開催し、領域研究の進捗状況を確認するとともに、公開の国際シンポジウムを3年目と最終年度に開催し、学際的な情報交換の場とし、領域研究の活性化を図る。
- 3) 若手研究者の育成： 公募班員などの若手研究者を支援するため、若手ワークショップを2年目と4年度に開催し、情報交換と共同研究を推進する。若手ワークショップにおいて技術講習会も同時に開催し、領域内研究者の有する特殊技術を領域内で共有する。
- 4) 技術支援： 領域内における研究、特に、若手研究者の研究に対して、ゲノム・エピゲノム解析や代謝解析、幹細胞培養、数理モデル解析の支援を行う。
- 5) 海外のエイジング研究拠点との連携： 海外連携委員会が中心となり、海外研究拠点との連携を進める。特に、ハイデルベルグ大学 Anthony Ho 博士と須田が参画する SyStemAge (EU) と情報交換をし、国際的連携を図る。
- 6) 広報活動： 研究内容やその成果を Web 上の領域ホームページなどを通して、外部の研究者や社会へと発信する。またメールや出版物を通じた班員間の情報交換の推進を行う。

4. 研究成果

- 1) 領域の統括・調整・評価、領域会議の開催： 本学術領域の活動を統括し計画を立案した。また、本研究分野に精通する評価委員会メンバーを総括班会議ならびに領域全体会議に招聘し、本研究領域の運営・研究の方向性に対する評価や助言を求め、その結果をもとに領域内の調整を行った。これまでに7回の総括班会議と5回の領域班会議を行っている。また、領域全体会議においては、領域研究の進捗状況を確認するとともに、学際的な情報交換の場とし、領域研究の活性化を図った。H28年度は公開の領域全体会議と国際シンポジウムを東京大学で開催予定した（6月）。岩間が幹事として主催する第15回幹細胞シンポジウムで特別セッションを行う実施した。また、第16回幹細胞シンポジウムを本学術領域との共催として開催した。また、他の新学術研究領域との交流を図るために、H28年度は、新学術領域「生殖エピゲノム」と合同で領域班会議（11/16-17）を開催し、情報交換と共同研究を推進した。
- 2) 若手研究者の育成： 本領域の班員（計画・分担12名、公募19名）の採択時の平均年齢は45.4歳であり、40歳以下の計画代表者が2名、公募研究代表者は6人である。公募班員などの若手研究者を支援するため、若手ワークショップをH27、29年度に開催し、情報交換と共同研究を推進した。また、他の新学術研究領域との交流を図るために、H28年度は、新学術領域「生殖エピゲノム」と合同で若手ワークショップ（7/27-29 別府）を、H29年度は、「細胞競合」と若手ワークショップを開催する予定した。
- 3) 技術支援： 領域内における研究、特に、若手研究者の研究に対して、ゲノム・エピゲノム解析や代謝解析、幹細胞培養、数理モデル解析の支援を行った（RNA シークエンス、単一細胞

RNA シークエンス、ChIP シークエンス、ATAC シークエンス、全エクソンシークエンス、代謝解析、数理解析モデル支援、加齢マウスの分与、遺伝子改変マウスの領域内分与など)。

4) 海外のエイジング研究拠点との連携・国際交流支援： 海外連携委員会が中心となり、SyStemAge (EU)の年会に参加する等、海外研究拠点との連携を進めた。さらに、H27 年度から開始になった国際活動支援班を通して、若手研究者の派遣と招聘、ならびに海外連携機関の PI の招聘など、海外連携の強化と若手育成を進めている。

5) 広報活動： 一般向けセミナー・市民公開講座等 38 件、プレスリリース 17 件、新聞報道 65 件、テレビ報道 20 件、インターネット報道等 63 件、News letter・広報誌等は 6 件であり、積極的に広報活動をしてきたものと評価している。研究内容やその成果を Web 上領域ホームページやニュースレターの発行 (H27, 30 年度) などを通して、外部の研究者や社会へと発信するとともに、一般向けあるいは高校生向けの講義や研究室受け入れ、公開講座などで合計 26 件の啓蒙活動を行った。また、第 68 回日本細胞生物学会でシンポジウムを共催 (H28 6/16) など学会等のシンポジウムの開催を 30 件行ってきた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 225 件)

1. Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science*. 351(6273):575, 2016. 10.1126/science.aad4395
2. Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakaki M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK, Soga T, Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T, and Takubo K. p38 α Activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling in response to stress. *Cell Stem Cell*, 19(2):192-204, 2016. org/10.1016/j.stem.2016.05.013
3. Nanki K, Toshimitsu K, Takano A, Fujii M, Shimokawa M, Ohta Y, Matano M, Seino T, Nishikori S, Ishikawa K, Kawasaki K, Togasaki K, Takahashi S, Sukawa Y, Ishida H, Sugimoto S, Kawakubo H, Kim J, Kitagawa Y, Sekine S, Koo BK, Kanai T, Sato T*. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. *Cell*. 174:856-869, 2018. DOI: 10.1016/j.cell.2018.07.027
4. Shimokawa M, Ohta Y, Nishikori S, Matano M, Takano A, Fujii M, Date S, Sugimoto S, Kanai T, Sato T. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. *Nature*. 5:187-192, 2017. DOI:10.1038/nature220815.
5. Tara S, Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Tanaka T, Shinoda D, Koide S, Saraya A, Miyagi S, Manabe I, Matsui H, Koseki H, Bardwell VJ, *Iwama A. Bcor insufficiency promotes initiation and progression of myelodysplastic syndrome. *Blood* 132(23):2470-2483, 2018. 10.1182/blood-2018-01-827964. 10.1182/blood-2018-01-827964

[学会発表] (計 多数 件)

1. Emi K. Nishimura, Stem cells orchestrates hair follicle aging program, ISSCR (International Society for Stem Cell Research 2017 Annual Meeting), 2017
2. Emi K. Nishimura, Tissue aging program based on stem cell aging in hair follicle, KEYSTONE SYMPOSIA-Aging and Mechanisms of Aging-Related Disease, 2017
3. Iwama A. Epigenetic regulation of hematopoiesis and disease in Symposium "Hematopoiesis". KEYSTONE SYMPOSIA on Molecular and Cellular Biology (Keystone, USA) 2015.02.22-27
4. Sato T. Modelling of colorectal cancer using CRISPR/Cas9 mediated engineering of human intestinal organoids. American Association of Cancer Research (AACR) annual meeting (Pennsylvania) 2015.04.18

[図書] (計 1 件)

Oinam L, Changarathil G, Ngo YX, Yanagisawa H, *Sada A: Epidermal stem cell lineages. *Advances in Stem Cells and their Niches*, Volume 3, in press

[産業財産権]

○出願状況 (計 5 件)

名称：脱毛および白毛化を抑制もしくは改善するための組成物ならびにその使用

発明者：西村 栄美、松村 寛行

権利者：国立大学法人 東京医科歯科大学

番号：特願 2015-230477

出願年：2016 年

国内外の別：国内

名称：老化マーカー及びその使用

発明者：南野 徹

権利者：国立大学法人 新潟大学

番号：特願 2015-248523

出願年：2015 年

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/stemcellaging/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：真田昌

ローマ字氏名：Sanada, Masashi

所属研究機関名：独立行政法人国立病院機構（名古屋医療センター臨床研究センター）

部局名：その他部局等

職名：高度診断研究部長

研究者番号（8 桁）：20529044

研究分担者氏名：田久保 圭誉

ローマ字氏名：Takubo, Keiyo

所属研究機関名：国立研究開発法人国立国際医療研究センター

部局名：その他部局等

職名：生体恒常性プロジェクト長

研究者番号（8 桁）：50502788

研究分担者氏名：波江野 洋

ローマ字氏名：Haeno, Hiroshi

所属研究機関名：国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名：先端医療開発センター

職名：特任研究員

研究者番号（8 桁）：70706754

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：西村栄美

ローマ字氏名：Nishimura, Emi

研究協力者氏名：佐藤俊朗

ローマ字氏名：Sato, Toshiro

研究協力者氏名：南野徹

ローマ字氏名：Minamino, Toru

研究協力者氏名：鍋島陽一

ローマ字氏名：Nabeshima, Yoichi

研究協力者氏名：須田年生

ローマ字氏名：Suda, Toshio

研究協力者氏名：原英二

ローマ字氏名：Hara, Eiji

研究協力者氏名：Anthony Ho

ローマ字氏名：Ho, Anthony

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。