

領域略称名：幹細胞老化と疾患
領域番号：3606

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」

(領域設定期間)

平成26年度～平成30年度

平成28年6月

領域代表者 (千葉大学・大学院医学研究院・教授・岩間 厚志)

目 次

研究領域全体に係る事項

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. 研究領域の目的及び概要 | 6 |
| 2. 研究の進展状況 | 8 |
| 3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況 | 11 |
| 4. 主な研究成果（発明及び特許を含む） | 12 |
| 5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等） | 15 |
| 6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況 | 20 |
| 7. 若手研究者の育成に関する取組状況 | 22 |
| 8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む） | 23 |
| 9. 総括班評価者による評価 | 24 |
| 10. 今後の研究領域の推進方策 | 26 |

研究組織 (総括：総括班，支援：国際活動支援班，計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公募：公募研究)

| 研究項目 | 課題番号 研究課題名 | 研究期間 | 代表者氏名 | 所属機関 部局 職 | 構成員数 |
|-----------|---------------------------------------------------|-------------------|--------|------------------------------------------|------|
| X00 総括 | 26115001 ステムセルエイジングから解明する疾患原理の総括班 | 平成26年度～ 平成30年度 | 岩間 厚志 | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 | 11 |
| Y00 支援 | 15K21751 ステムセルエイジングから解明する疾患原理の国際活動支援班 | 平成27年度～ 平成30年度 | 岩間 厚志 | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 | 8 |
| A01 計画 | 26115002 ステムセルエイジングのエピジェネティクスとストレスシグナル | 平成26年度～ 平成30年度 | 岩間 厚志 | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 | 3 |
| A01 計画 | 26115003 色素幹細胞における老化ストレスと幹細胞の運命制御 | 平成26年度～ 平成30年度 | 西村 栄美 | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 | 1 |
| A01 計画 | 26115004 早期老化マウスにおける幹細胞システムの老化促進と加齢疾患の発症に関する研究 | 平成26年度～ 平成30年度 | 鍋島 陽一 | 公益財団法人先端医療振興財団・先端医療センター・センター長 | 1 |
| A01 計画 | 26115005 ニッチ-幹細胞相互作用による造血系抗老化システムの解明 | 平成26年度～ 平成30年度 | 田久保 圭誉 | 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・その他部局等・生体恒常性プロジェクト長 | 3 |
| A02 計画 | 26115006 ステムセルエイジングに伴う発がんメカニズムの数理的解明 | 平成26年度～ 平成30年度 | 波江野 洋 | 九州大学・理学研究院・助教 | 1 |
| A02 計画 | 26115007 老化ストレスシグナルによる腸管上皮幹細胞制御機構の解明 | 平成26年度～ 平成30年度 | 佐藤 俊朗 | 慶應義塾大学・医学部・准教授 | 1 |
| A02 計画 | 26115008 血管ニッチによって制御されるステムセルエイジングと加齢関連疾 | 平成26年度～ 平成30年度 | 南野 徹 | 新潟大学・医歯学系・教授 | 2 |

| | | | | | |
|-------------|---------------------------------------------------|---------------|-------|-------------------------------------------------|---|
| | 患発症機序の解明 | | | | |
| A02 計画 | 26115009 高齢者造血器腫瘍の発症基盤としてのステムセルエイジングの解明 | 平成26年度～平成30年度 | 眞田 昌 | 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）・その他部局等・高度診断研究部長 | 5 |
| 計画研究 計 10 件 | | | | | |
| A01 公募 | 15H01505 成体神経幹細胞の老化メカニズムの解明 | 平成27年度 | 古舘 昌平 | 東京大学・薬学研・助教 | 1 |
| A01 公募 | 15H01508 免疫系の組織幹細胞干渉による組織恒常性の維持と破綻 | 平成27年度～平成28年度 | 樗木 俊聡 | 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授 | 1 |
| A01 公募 | 15H01509 幹細胞エイジングを制御する栄養環境シグナルメディエーター | 平成27年度～平成28年度 | 平尾 敦 | 金沢大学・がん進研・教授 | 1 |
| A01 公募 | 15H01510 長期培養系を用いた精子幹細胞の老化メカニズムの解明 | 平成27年度～平成28年度 | 篠原 美都 | 京都大学・医学研究科・助教 | 1 |
| A01 公募 | 15H01511 卵子幹細胞ニッチにおける Nodal シグナル調節機構の加齢変化と胎児疾患 | 平成27年度～平成28年度 | 高岡 勝吉 | 大阪大学・生命機能研究科・助教 | 1 |
| A01 公募 | 15H01512 造血幹細胞ニッチ制御モジュールの加齢性変化と造血システム異常の関連 | 平成27年度～平成28年度 | 片山 義雄 | 神戸大学・医学部附属病院・講師 | 1 |
| A01 公募 | 15H01513 造血幹細胞の機能維持を司るリボソーム生合成経路の検証 | 平成27年度～平成28年度 | 松井 啓隆 | 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 | 1 |
| A01 公募 | 15H01514 神経幹細胞エピジェネティックメモリー消去 | 平成27年度～平成28年度 | 中島 欽一 | 九州大学・大学院医学研究院・教授 | 1 |

| | | | | | |
|-----------|------------------------------------------------------|-------------------|-------|---------------------|---|
| | によるニューロン新生改善法の開発 | | | | |
| A01 公募 | 15H01519 炎症性因子による造血幹細胞老化のメカニズム | 平成27年度～ 平成28年度 | 滝澤 仁 | 熊本大学・国際先端医学研究機構・准教授 | 1 |
| A01 公募 | 15H01523 幹細胞の柔軟性を生かした抗老化システムの解明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 原 健士朗 | 東北大学・農学研・准教授 | 1 |
| A02 公募 | 15H01504 エイジングに伴うエピゲノム変化に注目した造血幹細胞の前がん化機構 | 平成27年度～ 平成28年度 | 千葉 滋 | 筑波大学・医学医療系・教授 | 1 |
| A02 公募 | 15H1506 細胞老化による脂肪細胞新生ニッチの変容と脂肪組織炎症慢性化機序の解明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 眞鍋 一郎 | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 | 1 |
| A02 公募 | 15H01507 生活習慣病と組織幹細胞老化の関連メカニズム解明とその制御による予防・治療法の開発 | 平成27年度～ 平成28年度 | 山内 敏正 | 東京大学・医学部附属病院・准教授 | 1 |
| A02 公募 | 15H01516 クロマチンリモデリングによる幹細胞老化と癌の制御機構の解明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 西山 正章 | 九州大学・生医研・助教 | 1 |
| A02 公募 | 15H01517 子宮内膜幹細胞の老化とそれに基づく着床不全の病態の解明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 加藤 聖子 | 九州大学・医学系研・教授 | 1 |
| A02 公募 | 15H01518 加齢に伴う脈絡叢の性質変化による神経幹細胞の挙動変化と神経疾患発症機構の関連解析 | 平成27年度～ 平成28年度 | 堅田 明子 | 九州大学・医学系研・助教 | 1 |
| A02 公募 | 15H01520 免疫老化と幹細胞制御機構変容との関連解明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 尾池 雄一 | 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授 | 1 |

| | | | | | |
|-------------|----------------------------------------------|-------------------|-------|-----------------------------|---|
| A02 公募 | 15H01521 筋衛星細胞の質と量を 制御する機構の解明と その制御 | 平成27年度～ 平成28年度 | 湯浅 慎介 | 慶應義塾大学・医学部・講師 | 1 |
| A02 公募 | 15H01522 腸内細菌叢がもたらす 宿主細胞老化機構の解 明 | 平成27年度～ 平成28年度 | 福田 真嗣 | 慶應義塾大学・政策・メディア研究 科・特任准教授 | 1 |
| 公募研究 計 19 件 | | | | | |

研究領域全体に係る事項

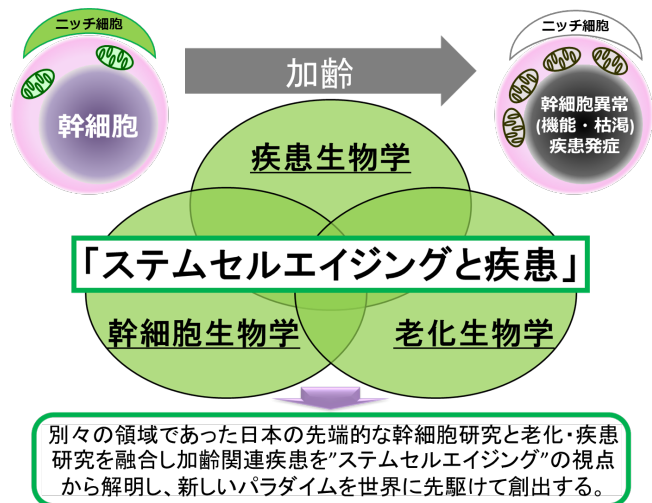
1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

① 研究目的・我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域である点

超高齢社会に伴い、癌や生活習慣病などの加齢 (aging) に伴う疾患が急増し、健康長寿実現のための方策が望まれている。加齢に伴い、組織の機能低下や構築の変化を伴う加齢変化 (組織の老化) が進行し、生体システムのホメオスタシスが穏やかに破綻していく。哺乳類においては、この生理的変化をベースに、高血圧や糖尿病などの生活習慣病、癌などで見られる疾患特異的な変化が加わり、加齢関連疾患を発症する。これら生理的変化と病的変化はシームレスにつながっており、厳密には分離しがたく、生理的な老化の理解を踏まえたうえで加齢関連疾患を統合的に理解することが必要である。これまで老化研究は、加齢に伴う組織レベルの生理的機能の減退、個体レベルの機能低下とともに、加齢に伴う疾患解析を通して進められてきた。しかし、過去 10 数年程の間に幹細胞研究が目覚ましい進歩を遂げ、個体を構成する多くの組織・臓器が幹細胞を頂点とする幹細胞システムによる絶え間ない再生によって維持されていることが示された。一方で、不老と考えられてきた幹細胞にも寿命があり、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、機能細胞の供給異常や分化の偏りをもたらし、臓器の機能低下や加齢関連疾患の発症に繋がることが明らかになりつつある (Lopez-Otin et al. Cell 2013;153:1194)。

そこで本領域では、これまでの老化研究を、幹細胞とニッチという全く新しい視点から見直し、ステムセルエイジングの本質の理解を通して「老いと病」という今日的命題の解決に挑む。まず、いまだその一端しか解析されていないステムセルエイジングの実態を明らかにし、組織の老化や加齢関連疾患の発症において、幹細胞の加齢変化がどのように関わるのか、その役割を明らかにする。さらに、神経などの非再生系組織における加齢変化や疾患の発症にもステムセルエイジングが関わる可能性を検証し、これを明らかにする。このように、今まさに、幹細胞生物学と老化生物学、および疾患生物学の 3 者 (図参照) が、『ステムセルエイジングと疾患』という共通の命題のもとに邂逅し、統合的なアプローチによって老化の本質の解明と関連疾患の克服を目指す必然性が生じている。我が国には幹細胞研究の強い学術的基盤がある。一方、疾患研究はゲノム研究などの進歩により著しい進歩を遂げ、優れた研究者が様々な領域において次々に輩出されている。本領域では、このような我が国が強みとする研究領域を統合し、世界をリードする新しい研究の流れを創出する。このような融合領域の形成は、超高齢社会という時代のニーズにあった必然的な流れであり、得られる成果は、老化の本質と疾患原理に新たなパラダイムを提示するものである。加齢に伴う疾患予防や早期介入 (先制医療) に学術的指針を提供し、医学水準の向上や健康長寿の実現にも貢献できる。今後、この新しい研究の潮流は、健康長寿の実現のためにさらに強化されていくものと考えられる。



② 研究の学術的背景 (応募領域の着想に至った経緯)

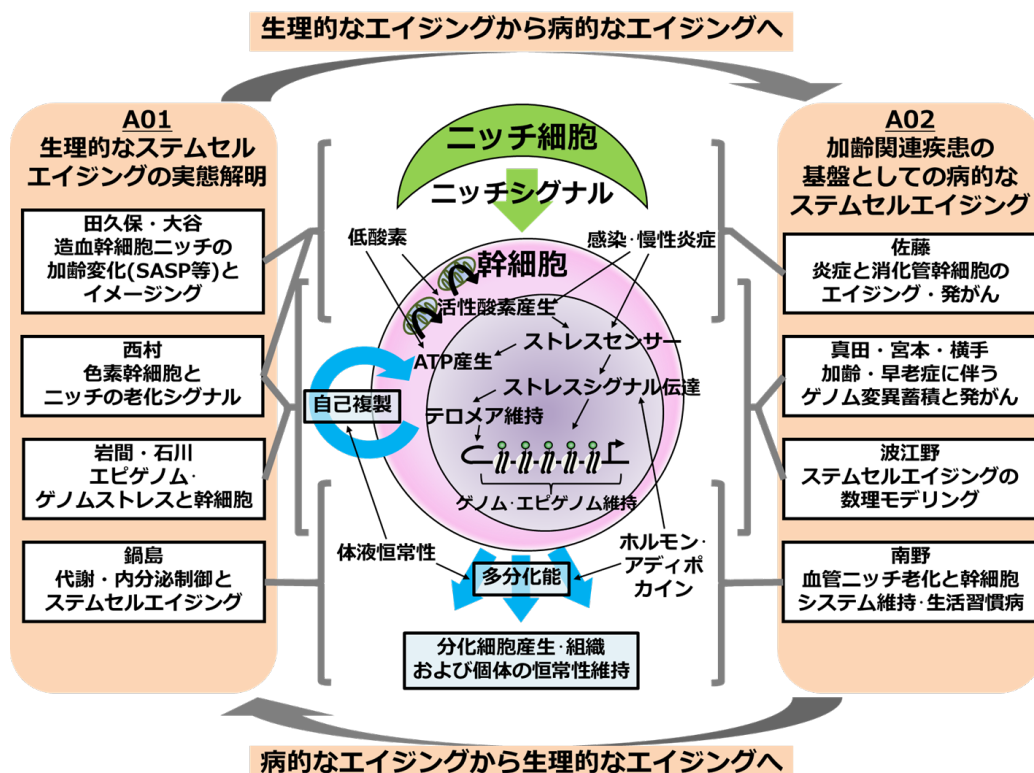
老化研究は、出芽酵母や線虫、ショウジョウバエなどのモデル生物の解析が先行し、テロメア、DNA 損傷、酸化ストレス、栄養、代謝など驚くほど共通した老化シグナルが寿命 (lifespan) に関わることが示された。また初代培養線維芽細胞などを用いた細胞老化 (cellular senescence) の研究からも、細胞の寿命を規定

する因子として同様の老化シグナルの関与が確認されてきた。一方で、DNA 損傷センサーキナーゼやテロメラーゼ、ポリコーム群ヒストン修飾蛋白は、老化プロセスを抑制し抗老化作用を有する。このように、モデル生物や細胞を用いた老化研究は長足の進展を示してきたが、その知見は高等動物の個体の寿命や加齢に伴う生理的变化の理解には十分にリンクしていない。また、加齢関連疾患という人類の切実な課題にも十分に対応していない。超高齢社会を迎えた現代において、これまでに得られた老化研究の知見を、ヒトをはじめとした高等動物の加齢において十分に検証する必要がある。

このような中、領域代表者の岩間は、造血幹細胞研究の過程で、幹細胞老化のブレーキとして機能するポリコーム群複合体の機能低下が、骨髄増殖性腫瘍 (*J Exp Med* 2012) や骨髄異形成症候群 (*J Exp Med* 2013) などの高齢者に好発する造血器疾患の温床となることを見出した。この知見は、高齢者造血器疾患におけるポリコーム群遺伝子の機能喪失型変異の同定 (*Ernst T et al. Nat Genet* 2010;42:722) によって支持され、幹細胞における老化シグナルと疾患をリンクさせるという着想へと繋がった。

幹細胞はその長い寿命の間に様々な老化ストレス(DNA 損傷や代謝変化等)に暴露される。老化ストレスは幹細胞の枯渇や分化・機能異常を引き起こすとともに、遺伝子変異の蓄積を促進し癌化の危険性を高める。そこで幹細胞は、ニッチにおいて細胞周期から離れた G0 期に存在することにより様々なストレスを回避する。幹細胞の長い寿命は、このような老化を防ぐ多様な安全装置によって支えられていると考えられるが、幹細胞が保持する老化ストレス耐性機序や、その破綻による幹細胞の加齢変化・疾患発症機構の全貌は明らかになっていない。一方で、様々な加齢関連疾患と幹細胞異常の関連は広く認知されつつある (*Signer & Morrison, Cell Stem Cell* 2013;12:152)。今こそ、近年の幹細胞研究の成果を、超高齢社会における『老いと病』という重要課題に結集し、ステムセルエイジングという新しい研究領域の確立を通して、課題の解決を図る必要性がある。したがって、『ステムセルエイジングと疾患』は科学と社会の進歩に伴い明らかとなった今日的課題と言える。本領域の各研究者はこの潮流において既に世界的な実績を有しており、ここに結集して新学術領域を創出しようとする強い熱意が、本領域申請の大きな原動力である。

- ③ **全体構想・基本的戦略:** 図に示すような重層的・複合的アプローチにより、ステムセルエイジングの視点から組織の老化メカニズムと疾患発症原理を解明する。



2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

「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する。そのために、前頁の図に示したように、幹細胞の生理的加齢変化を基盤としたアプローチをとる**ステムセルエイジングの特性** (A01) と疾患研究からのアプローチをとる**加齢関連疾患とステムセルエイジング** (A02) から領域を構成した。A01, A02ともに幹細胞と疾患の関連を加齢という時間軸に沿って理解するものであり、それぞれから得られた知見とともに、A01とA02の横断的な共同研究の成果をフィードバックすることで、領域全体の研究を推進している。いずれの計画・公募研究とも順調に進捗し、共同研究も活発であり、当初の計画にそって予定通りの十分な成果が得られている。領域内の技術支援や遺伝子組み換えマウスの提供等を含めて、領域内での共同研究は62 件にのぼり、4名の公募班員を除き全ての班員が領域内で共同研究を行っている。既に報告済みの領域内共著論文は24本、投稿中は5本、準備中論文も5本あり、今後さらに増える見込みである。以下に紹介する論文業績はいずれも本研究課題により得られた成果である(謝辞のあるものには▲を付した)。

A01:ステムセルエイジングの特性

幹細胞の加齢変化の詳細を理解し、加齢変化を進める老化シグナルとその回避機構を幹細胞とニッチの観点から解明することを目的としている。

計画研究1 岩間は、造血幹細胞の加齢に伴うエピゲノム変化の検証を進めている。加齢造血幹細胞においてポリコーム群複合体PRC2のヒストン修飾H3K27me3で発現が抑制される遺伝子群の発現が有意に亢進すること、加齢に伴いプロモーター領域のH3K27me3が軽度ではあるが有意に低下することを確認し、この変化に関わる加齢シグナルの解析を進めつつある。また、造血幹細胞にポリコーム群複合体PRC1構成因子*Bmi1*を強制発現させたマウスの加齢において、幹細胞の自己複製活性が若齢時と同等に維持されていること、連続移植ストレス後においてもポリコーム標的遺伝子群の発現抑制が有意に維持されることを確認し、加齢に伴うPRC2機能低下をPRC1が補完しうることが示された。一方、骨髄間葉系ニッチ細胞特異的に*Bmi1*を欠損させると、高度の脂肪化と造血幹細胞の減少、さらには造血幹細胞の加齢変化の著明な促進が観察され、骨髄ニッチの加齢変化が幹細胞に及ぼす影響の検証を進めている。さらに、高齢者造血幹細胞腫瘍(骨髄異形成症候群など)には、PRC2遺伝子の機能低下の関与が指摘されていたが、*Ezh2*欠損造血幹細胞の解析から、PRC2の機能低下が高齢者造血幹細胞腫瘍発症の基盤となること (▲*Blood* 2015)、これらの疾患に頻度の高い遺伝子変異 (*RUNX1*変異や*JAK2V617F*) の造腫瘍性を著明に増強することを明らかにした (*Nat Commun* 2014; ▲*J Exp Med* 2016)。以上の知見は、造血幹細胞のステムセルエイジングにおけるポリコーム機能の低下が、高齢者における造血幹細胞腫瘍発症のエピゲノム要因である可能性を示唆している。分担研究者の石川は、同じ遺伝学的背景のマウスにおいて、異なる組織で特異的にDNA二本鎖切断を1箇所だけ誘導する系の確立に必要なES細胞の作成に成功し、現在マウスを作成中である。

計画研究2 西村は、色素幹細胞の加齢に伴う異常をニッチに相当する毛包幹細胞に着目して解析を進めている。若齢および老齢マウスの毛包幹細胞の比較解析から、ニッチ細胞が加齢に伴い顕著なストレス応答を示すこと、DNA 損傷の蓄積が見られ、DNA の損傷修復に関わる分子の発現が低下していること、DNA 損傷応答が継続的に起こっていることなどが明らかになった。さらに、ニッチ細胞がその基底膜において発現する17型コラーゲンがニッチ細胞の維持において必須であり、かつ色素幹細胞の維持においても必須であること、加齢に伴ってニッチ細胞における17型コラーゲンが減少すると、色素幹細胞の自己複製が不完全となることを遺伝子改変マウスを用いて証明した。毛包幹細胞の運命や動態を解析することに成功し、加齢に伴い

色素幹細胞ニッチそのものが顕著な加齢変化を遂げること、加齢に伴う薄毛に加えて白髪をも引き起こすことが判明した。本成果は、生理的な老化におけるニッチの変化は、色素幹細胞の運命制御機構を理解する上で極めて重要であることを示している (**▲Science** 2016)。

計画研究3 鍋島は、多彩な加齢関連疾患を発症する α -klotho 変異マウスにおけるビタミン D、リン酸濃度の顕著な亢進などの代謝異常が、どのようにステムセルエイジングに関わるかについて解析を進めている。これまでに、 α -klotho KO マウスでは、早期老化症状の発症に伴い、顕著な組織破壊、代償性の幹細胞増殖に続く幹細胞の枯渇が起こることを確認した。組織破壊の要因として、活性型ビタミン D、エオタキシン(CCL11)、炎症反応の顕著な亢進、Calpain1 の機能亢進、細胞死シグナルの活性化と続く、シグナルカスケードが明らかとなり、Calpain1 阻害剤 (**▲Sci Rep** 2014)、6-MSITC の投与により組織破壊が抑えられることを確認された。一方、 α -klotho KO で観察される海馬の神経幹細胞、膵臓 β 細胞、筋幹細胞の減少に、幹細胞局所で発現する α -Klotho、ビタミン D 結合蛋白 (DBP)、VDR シグナルが関与する可能性が示唆された。膵 β 細胞が減少している糖尿病モデルマウスにエストロジェンを投与すると幹細胞から大量の β 細胞が誘導されることも明らかとなり、エストロジェンによる膵臓の幹細胞増幅活性に関しても解析を進めている。

計画研究4 田久保は、加齢に伴う骨髄ニッチ異常とその造血幹細胞への影響に着目して解析を進めている。これまでに 1 細胞 RNA-seq 解析から、加齢に伴い造血幹細胞とニッチ細胞は細胞周期や分化関連遺伝子の発現が異なる細胞集団に変貌することを見出した。また、メタボローム解析から加齢に伴い骨髄の一酸化窒素関連代謝産物が減少し血流が低下することを確認した。加えて造血幹細胞の細胞分裂を抑制するニッチ細胞として骨髄血管近傍の巨核球を同定し(**▲J Exp Med** 2015)、感染や造血腫瘍等のストレスは血管を含む骨髄ニッチの構成を変化させることも見出した(**▲Blood** 2014; **▲Cell Rep** 2015)。すなわち、骨髄血管近傍部位が造血幹細胞の加齢変化のシグナルセンターと考えられた。一方、ストレスを負荷された造血幹細胞は p38MAPK を介したプリン代謝活性化により増殖することを同定し、造血幹細胞老化を誘導する代謝スイッチであると考えられた(**▲Cell Stem Cell** in press)。分担研究者の大谷は、細胞老化制御因子 p16^{Ink4a} が転写因子 E2F を介して α -Klotho の発現を抑制するという新たな加齢の分子メカニズムを提唱し、鍋島の α -Klotho 発現低下マウスが示す全身の加齢変化が p16^{Ink4a} 欠損で回復することを確認した(**▲Nat Commun** 2015)。これら一連の成果は、ニッチ局所および全身性の代謝シグナルが幹細胞老化の誘導に関与することを示している。

公募班員 滝澤は、造血幹細胞の自己複製分裂の解析を通して、炎症性因子による造血幹細胞の分裂誘導が幹細胞老化に関与する可能性を示した (**▲Blood** in press)。篠原は、精子幹細胞移植法後に自然交配で持続的に産仔を得る方法を確認し、in vivo での精子幹細胞の老化の解析を進めている (**▲Biol Reprod** 2016)。中島は、発達障害レット症候群原因因子 MeCP2 が特異的マイクロ RNA の生合成を促進する機構を解明するとともに、このマイクロ RNA が細胞老化の鍵を握る mTOR シグナルを調節作用を持つことも示した (**Cell Rep** 2015)。このように、ステムセルエイジングの特性に迫る成果が得られつつある。

A02: 加齢関連疾患とステムセルエイジング

加齢関連疾患の発症メカニズム・病態をステムセルエイジングの観点から理解するとともに、疾患に伴い 2 次的に促進されるステムセルエイジングが、老化形質の促進や病態の増悪に繋がる機序を検証する。

計画研究5 波江野は、多様な組織の幹細胞システムを細胞レベルで数理モデル化し、ステムセルエイジングによる組織の変容と発がんリスクの関係性を解明する。これまでに、幹細胞が組織を維持する数理モデルの構築を行い、その拡張を進めている。また、癌幹細胞から薬剤耐性クローンや転移クローンが派生・増幅する様式を、数理的に表現することに成功している (**▲Plos One** 2014; **▲Sci Rep** 2015)。田久保との共同研究においては、老化ストレスとしての細菌感染に応答して脾臓が増大する現象を検証し、造血幹細胞の骨髄か

らの遊走の寄与が脾臓内での造血幹細胞分裂よりも大きいことを数理解析で示した (▲*Cell Rep* 2015)。

計画研究6 佐藤は、慢性炎症による腸管上皮幹細胞の加齢変化について検証を進めている。まず、腸管上皮特異的 p53 ノックアウトマウスに DSS を投与した腸炎・発がんモデルを確立し、時間軸とゲノム変化の相関データをもとに、ステムセルエイジングとがん発症の数理解析モデル構築を波江野と進めている。また、炎症性大腸疾患患者検体および実験動物モデルからクローン化腸管上皮オルガノイドを樹立し、全エキソーム解析を行った。炎症部では非炎症部に比して変異頻度が高く、腫瘍合併例においては、非腫瘍部であっても変異の頻度がより高くなることを確認した。また、ヒト腸管上皮細胞へのゲノム編集技術を確立し(▲*Nat Protocol* 2015)、人工的な発がん遺伝子導入モデルを構築した (▲*Nat Med* 2015)。さらに、様々な亜型を含むヒト大腸腫瘍オルガノイドからなる大腸腫瘍ライブラリーを構築した (▲*Cell Stem Cell* 2016)。ゲノム編集技術を用いて炎症部で変異頻度が高い遺伝子変異を正常腸管上皮オルガノイドに導入した変異オルガノイドを作製し、その炎症性サイトカイン応答および遺伝子発現プロファイルの解析も進めている。

計画研究7 南野は、幹細胞ニッチとしての血管内皮細胞の加齢変化がどのように組織幹細胞のエイジングに影響し、加齢に伴う臓器不全や疾患につながるのかを検証する。これまでに、病的老化を促進する過栄養ストレス(肥満ストレス)により血管の p53 レベルが増加し、その結果骨格筋機能不全がおこり、全身性の糖代謝異常が増悪することを明らかにした (*Cell Rep* 2014)。また、心不全時には p53 シグナルの活性化を介して血管内皮細胞が老化すること、血管内皮細胞老化によって心不全の病態が増悪することを報告した (▲*J Mol Cell Cardiol* 2015)。さらに血管老化を介した筋幹細胞であるサテライト細胞機能異常・骨格筋再生システムの破綻が加齢に伴うサルコペニア(筋肉の減少、筋力の低下)の発症に重要であるということを示唆するデータを得ている。また、骨髄血管ニッチの機能破綻と造血機能障害についての共同研究(岩間ら)も進めており、現在までに、血管内皮細胞特異的細胞老化促進モデルにおいて、骨髄ニッチ異常に伴う造血幹細胞の減少と、骨髄ニッチから末梢への移動を確認している。

計画研究8 真田と宮本、横手と連携研究者の菊繁、片岡は、高齢者と早老症 Werner 症候群(WS)患者に好発する造血幹細胞疾患である骨髄異形成症候群(MDS)と慢性リンパ球性白血病(CLL)に焦点を当て、疾患発症の基盤となるヒト造血幹細胞の加齢変化を、ゲノム解析を通して明らかにする。MDS の発症頻度が高い再生不良性貧血ならびに WS 患者の末梢血の体細胞変異解析を行い、再生不良性貧血では約 30%でクローナル造血が観察され、加齢とともに頻度が増加することを確認した(*New Eng J Med* 2015)。しかし、WS 患者ではクローナル造血を示す遺伝子変異は同定されず、その造血幹細胞の早老性変化は通常に加齢とは異なることが示唆された。また、CLL の解析においては、CLL 細胞が後天的に獲得する遺伝子変異のうち、一部の変異は、すでに造血幹・前駆細胞において獲得されることが明らかとなり、CLL 発症におけるステムセルエイジングの関与が確認された。さらに、造血幹細胞の老化を背景に発症する骨髄系腫瘍の異常造血幹細胞のクローン増大メカニズムの解析を行い、異常造血幹細胞が白血病幹細胞抗原 TIM-3 分子を発現すると同時にリガンドである galectin-9 を分泌し、恒常的な TIM-3 シグナルを生じるという TIM-3/galectin-9 autocrine loop を同定した。これは、幹細胞老化を背景に発症する多くの骨髄系腫瘍に共通した異常幹細胞の自己複製能増強メカニズムの一つであると考えられた (▲*Cell Stem Cell* 2015)。

公募班員 眞鍋は、リンパ浮腫の機序として、T 細胞とマクロファージの相互作用が誘導する過剰なリンパ管新生が重要であることを明らかにし、免疫老化によるこの機序の異常が、加齢に伴う炎症遷延化に寄与する可能性を示した (▲*J Invest Dermatol.* 2016)。湯浅は、老化した細胞から人工多能性幹細胞を作成する際に、既存の因子に加えて卵細胞特異的リンカーヒストン H1foo が有効であることを見出した (▲*Stem Cell Reports* in press)。また、骨格筋の幹細胞である衛星細胞が老化して発症するといわれている筋ジストロフィーに対して G-CSF 投与が有効な治療法になる可能性を示した(*Nat Commun* 2015)。このように、加齢関連疾患におけるステムセルエイジングの関与が明らかにされつつある。

3. 審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

審査結果の所見において以下のコメントをいただいた。

1. 計画研究「高齢者造血器腫瘍の発症基盤としてのステムセルエイジングの解明」では、DNA シークエンサーが既設なのに、さらに総括班で1台追加する必要があるのか再検討すること。

この指摘を受けて検討した結果、最近ニーズが高まっている単一細胞解析に対応する技術支援を優先することとし、フリーダタイムのC1システム(全自動1細胞単離・核酸調製機)を購入させて頂き、領域全体の単一細胞解析研究に資することとした。

2. 計画研究「ステムセルエイジングに伴う発がんメカニズムの数理的解明」では、文具に年30万円、USBメモリなどのPC周辺機器に年70万円を計上しているが、必要性・妥当性に疑義があることから、精査の上、交付申請されたい。

この指摘を受けて、文具、PC周辺機器の購入は必要最小限にするように変更した。

3. 設備備品購入が初年度予算の9割を超え、総括班の全予算の7割近くとなっているが、各計画研究が必要な備品として計上するほうがのぞましいという意見があった。総括班の備品については、領域の共有財産であるため、終了後の帰属等を明確にする必要がある。

技術支援のために必要な機器の購入予算を総括班に計上してしまったため、各支援班員の所属機関に購入資金を分配し、購入・配備した。終了後も多くの共同研究が継続するものと考えられるため、各支援班員が管理することとしたい。

4. イメージングやオミックスなど新たな解析技術を導入できる研究者が分担者や連携研究者として加わると学際性が高まるという意見があった。

この指摘に対応するため、プロテオーム解析のエキスパートである夏目 徹 産業技術総合研究所創薬分子プロファイリングセンターセンター長と、メタボローム解析のエキスパートである曾我 朋義 慶應義塾大学先端生命科学研究所教授に連携研究者として参加していただき、領域全体のオミックス解析に関する技術支援をお願いしている。

4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

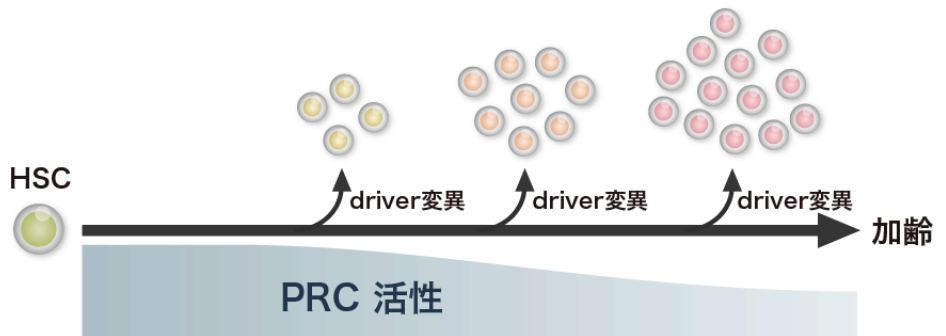
（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

A01: ステムセルエイジングの特性

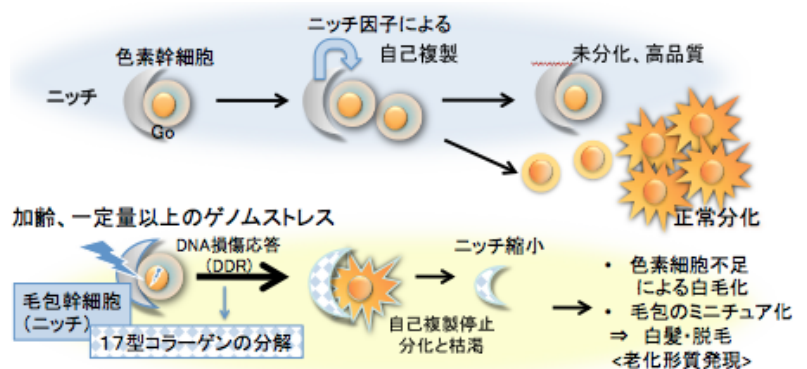
計画研究 1

高齢者に好発する造血幹細胞腫瘍（骨髄異形成症候群や骨髄線維症）には、ポリコム群複合体 PRC2 構成遺伝子（*EZH2* 等）の機能喪失型変異や *EZH2* の発現低下が高率に認められ、PRC2 機能低下の関与が想定されていた。岩間は、*Ezh2* 欠損造血幹細胞の解析から、PRC2 の機能低下が高齢者造血幹細胞腫瘍発症の誘因となること（▲*Blood* 2015）、これらの腫瘍に頻度の高い遺伝子変異（*RUNX1* 変異や *JAK2V617F*）の造腫瘍性を著明に増強することを明らかにした（▲*J Exp Med* 2016; *Nat Commun* 2014）。これらの知見は、岩間が本領域研究で見出した造血幹細胞の加齢に伴う PRC2 活性の低下が、driver 変異を獲得した加齢造血幹細胞がクローン拡大する際のエピゲノム要因となっている可能性を示唆しており、造血幹細胞腫瘍発症におけるステムセルエイジングの意義を支持するものである。



計画研究 2

皮膚の付属器官である毛包は加齢に伴って白髪や脱毛などの典型的な老化形質を発現するようになり、ヒトの早老症候群やそのマウスモデルにおいては早発性の白髪と脱毛が見られる。西村は、加齢に伴う薄毛や脱毛の発症機構として、毛包幹細胞における 17 型コラーゲンの分解によって毛包幹細胞が自己複製しなくなると同時に表皮の角化細胞へと分化して皮膚表面から脱落していくこと、その結果、毛を生やす小器官が段階的にミニチュア化（矮小化）するため薄毛・脱毛が引き起こされることをつきとめた（▲*Science* 2016）。若齢および老齢マウスにおいて色素幹細胞ニッチである毛包幹細胞を比較解析したところ、加齢に伴い DNA 損傷の蓄積と継続的な DNA 損傷応答の遷延やストレス応答が見られることが明らかになった。また実際に DNA 損傷応答を誘導するとニッチ細胞がその基底膜において発現する 17 型コラーゲンが分解され、ニッチ細胞において特異的に 17 型コラーゲンを欠損するマウスを作製すると、毛包幹細胞プールの縮小による薄毛を来すと同時に色素幹細胞プールが枯渇して白毛化を誘発することが判明した。つまり、加齢に伴ってニッチの鍵因子を維持出来なくなると、色素幹細胞の自己複製制御が破綻して白毛化することが明らかになった。本成果は、生理的な老化における“ニッチの老化”は、色素幹細胞の運命制御機構を理解する上で極めて重要であることを示している（▲*Science* 2016）。



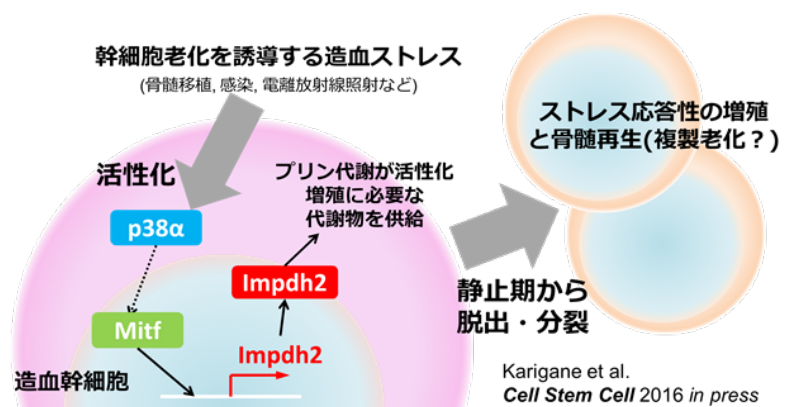
計画研究 3

鍋島は、多彩な加齢関連疾患を発症する α -klotho 変異マウスにおいて、早期老化症状の発症に伴い、顕

著な組織破壊、代償性の幹細胞増殖に続く幹細胞の枯渇が起こることを確認した。組織破壊の要因として、活性型ビタミンD、エオタキシン(CCL11)、炎症反応の顕著な亢進、Calpain1の機能亢進、細胞死シグナルの活性化と続く、シグナルカスケードを明らかとしCalpain1阻害剤の投与により組織破壊が抑えられることを示した(▲*Sci Rep* 2014)。以上より、 α -klotho 変異マウスは幹細胞の一過的増殖、減少・枯渇機構を解析する優れたモデル系であることが確認された。

計画研究 4

田久保は、造血幹細胞の新たなニッチ要素として、分化細胞である巨核球を報告した。巨核球は造血幹細胞とC型レクチンCLEC-2を介して相互作用しながら成熟し、幹細胞にニッチ因子トロンボポエチンを供給する。巨核球CLEC-2シグナルの異常によって造血幹細胞は細胞周期の静止期性を失って、その結果増殖を開始して機能が低下することを見出した。これは分化細胞が造血幹細胞に直接作用するニッチ細胞として振る舞い、幹細胞を老化等の各種ストレスによる枯渇から守る役割を果たすことを示唆するものである(▲*J Exp Med* 2015)。一方、造血幹細胞へ活性酸素シグナルを介した老化を誘導するとされているp38MAPKファミリーの精密な機能解析を、領域内共同研究として行った。その結果、造血幹細胞はp38 α と下流の転写因子Mitf及びプリン代謝酵素Impdh2を介したプリン代謝の活性化を通じてストレス時の細胞増殖に必要な代謝物を得ることを同定した(▲*Cell Stem Cell* 2016 in press; 図)。これは造血幹細胞に対する老化誘導シグナルが、代謝スイッチとしても機能することを示すものである。



公募研究

滝澤は、G-CSF や CXCL12 ではなく TPO が造血幹細胞の自己複製分裂を促進することを明らかにした。この結果は、滝澤が解析を進める炎症性因子刺激による造血幹細胞の分裂誘導が幹細胞老化に関与していることを示唆している(▲*Blood* in press)。篠原は、精子幹細胞の純化・濃縮に幹細胞染色液CDy1が有用であることを示し、また精子幹細胞移植法で自然交配にて持続的に産仔を得る方法を確立した。これらの技術開発はin vivoでの精子幹細胞の老化機構解明に役立つと期待できる(▲*Biol Reprod* 2016; *Biol Reprod* 2016)。中島は、発達障害レット症候群原因因子MeCP2が特異的マイクロRNAの生合成を促進する新規機構を明らかにする過程で、このマイクロRNAが細胞老化の鍵を握るmTORシグナル伝達経路を調節する作用があることも示した(*Cell Rep* 2015)。

A02: 加齢関連疾患とステムセルエイジング

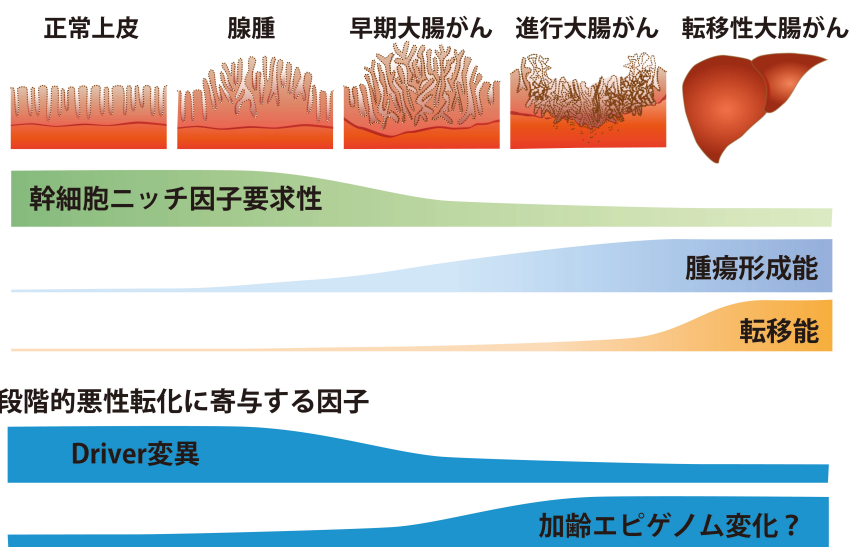
計画研究 5

波江野は、幹細胞が組織を維持する数理モデルの構築を進めるとともに、癌幹細胞から薬剤耐性を示すクローンや転移能を有するクローンが派生・増幅する様式を、数理的に表現することに成功している(▲*Plos One* 2014; ▲*Sci Rep* 2015)。また、領域内共同研究において、老化ストレスとしての細菌感染に応答して脾臓が増大する現象を検証し、造血幹細胞の骨髄からの遊走の寄与が脾臓内での造血幹細胞分裂よりも大きいことを数理モデルの構築・解析を通じて示した(▲*Cell Rep* 2015)。

計画研究 6

佐藤は、体内で最も増殖活性の高いヒト腸管上皮幹細胞の加齢に伴う発がんについて研究を進めた。ヒト腸管上皮細胞の培養法を改変し、効率的なゲノム編集が可能となる遺伝子導入技術を開発した(▲*Nat Prot* 2015)。さらに、ゲノム編集により、本来長期間をかけて蓄積する遺伝子変異を短時間で導入し、その発がん

フェノタイプについて報告した(▲*Nat Med* 2015)。さらに、55 個のヒト大腸腫瘍サンプルから腫瘍オルガノイドライブラリーを構築し、遺伝子変異・遺伝子発現・腫瘍形成能などの評価を行った(▲*Cell Stem Cell* 2016)。これらの結果から、遺伝子変異の蓄積は幹細胞のニッチ因子の要求性の低減に関連し、腫瘍の浸潤・転移などの悪性化には遺伝子変異とは異なる染色体異常、コピー数変化、エピゲノム変化などの関与が示唆された。このような変化は腸管上皮幹細胞の加齢とともに生じる可能性があり、大腸がんの最も高いリスク因子である加齢の発がん分子メカニズムの解明につながるものと考えられる。



計画研究 7

南野は、心不全時には p53 シグナルの活性化を介して血管内皮細胞が老化すること、血管内皮細胞老化によって心不全の病態が増悪することを報告した(▲*J Mol Cell Cardiol* 2015)。また、病的老化を促進する過栄養ストレス(肥満ストレス)により血管の p53 レベルが増加し、その結果骨格筋機能不全がおこり、全身性の糖代謝異常が増悪することを明らかにした(*Cell Rep* 2014)。これらの知見は、血管内皮細胞の加齢変化が局所の組織のみならず、全身の臓器のエージングに影響を持つことを如実に示している。

計画研究 8

真田と片岡(連携研究者)は、高齢者造血幹細胞腫瘍に移行する頻度が高いとされる再生不良性貧血では約 30%でクローナル造血が観察され、加齢とともに頻度が増加することを確認した(*New Eng J Med* 2015)。しかし、高齢者造血幹細胞腫瘍において頻度の高い *TET2* や RNA スプライシング関連遺伝子変異の頻度は低く、高齢者とは異なるクローン選択が寄与している可能性が示唆された。また、宮本と真田は、CLL 患者の造血幹・前駆細胞の全エキソンシーケンスを行い、骨髓系細胞への分化能力を保持する造血幹・前駆細胞群にも CLL 細胞で同定される driver 変異を獲得したクローンが一定の頻度で存在していることを確認した。さらに、宮本と菊繁(連携研究者)は、造血幹細胞の老化を背景に発症する骨髓系腫瘍の異常造血幹細胞のクローン増大メカニズムについて研究を行った。多くの骨髓系腫瘍で、異常造血幹細胞が白血病幹細胞抗原 TIM-3 分子を発現すると同時にリガンドである galectin-9 を分泌し、恒常的な TIM-3 シグナルを生じるという TIM-3/galectin-9 autocrine loop を同定した。これは、幹細胞老化を背景に発症する多くの骨髓系腫瘍に共通した異常幹細胞の自己複製能増強メカニズムの一つであると考えられた(▲*Cell Stem Cell* 2015)。

公募研究

真鍋は、リンパ浮腫の機序として、T 細胞とマクロファージの相互作用が誘導する過剰なリンパ管新生が重要であることを初めて明らかにした。免疫老化によるこの機序の異常が、加齢に伴う炎症遷延化に寄与している可能性がある(▲*J Invest Dermatol.* 2016)。湯浅は、老化した細胞から人工多能性幹細胞を作成する際に、既存の因子に加えて卵細胞特異的なリンカーヒストンである H1foo を用いることにより、質の良い多能性幹細胞を安定して作成可能なことを明らかにした(▲*Stem Cell Reports* in press)。また、骨格筋の幹細胞である筋衛星細胞における G-CSF の役割を明らかにし、衛星細胞が老化して発症するといわれている筋ジストロフィーに対して G-CSF 投与が有効な治療法になる可能性を示した(*Nat Commun* 2015)。

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

論文(すべて査読あり、274 本から抜粋)

A01 計画班

- ▲Sashida G, Wang S, Tomioka T, Oshima M, Kazumasa Aoyama K, Kanai A, Mochizuki M, Harada H, Shimoda K, *Iwama A. (2016) The loss of Ezh2 cooperates with an active JAK2 mutant in the pathogenesis of myelofibrosis and sensitizes tumor-initiating cells to bromodomain inhibition. *J Exp Med.* in press.
- ▲Koide S, Oshima M, Takubo K., Yamazaki S, Nitta E, Saraya A, Aoyama K, Kato Y, Miyagi S, Nakajima-Takagi Y, Chiba T, Matsui H., Arai F, Suzuki Y, Kimura H, Nakauchi H, Suda T., Shinkai Y, and Iwama A. (2016) Setdb1 maintains hematopoietic stem and progenitor cells by restricting the ectopic activation of non-hematopoietic genes. *Blood.* in press.
- ▲Oshima M, Hasegawa N, Mochizuki-Kashio M, Muto T, Miyagi S, Koide S, Yabata S, Wendt G, Saraya A, Wang C, Shimoda K, Suzuki Y, *Iwama A. Ezh2 regulates the Lin28/let-7 pathway to restrict activation of fetal gene signature in adult hematopoietic stem cells. *Exp Hematol.* 44:282-296.
- ▲Si S, Nakajima-Takagi Y, Aoyama K, Oshima M, Saraya A, Sugishita H, Nakayama M, Ishikura T, Koseki H, *Iwama A. (2016) Loss of Pcgf5 affects global H2A monoubiquitination but not the function of hematopoietic stem and progenitor cells. *Plos One.* 11:e0154561.
- ◎▲Matsumura H, Mohri Y, Binh NT, Morinaga H, Fukuda M, Ito M, Kurata S, Hoeijmakers J, Nishimura EK. (2016) Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science.* 351(6273):575.
- ◎▲Kobayashi K, Tanaka T, Okada S, Morimoto Y, Matsumura S, Inoue K, Kimura K., Yagi T, Saito Y, Fushiki T, Inoue H, Matsumoto M, *Nabeshima Y. (2016) Hepatocyte β -Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight in mice. *FASEB J.* 30:849-862.
- ◎▲Karigane D, Kobayashi H, Morikawa T, Ootomo Y, Sakai M, Nagamatsu G, Kubota Y, Goda N, Matsumoto M, Nishimura EK., Soga T., Otsu K, Suematsu M, Okamoto S, Suda T., *Takubo K. (2016). p38 α activates purine metabolism to initiate hematopoietic stem/progenitor cell cycling. *Cell Stem Cell.* in press.

A01 公募班

- ▲Kovtonyuk LV, Markus G. *Manz. *Takizawa H. Enhanced thrombopoietin but not G-CSF receptor stimulation induces self-renewing hematopoietic stem cell divisions in vivo. *Blood.* 2016, in press.
- ▲Kanatsu-Shinohara M., Morimoto H, *Shinohara T. (2016) Fertility of male germline stem cells following spermatogonial transplantation in infertile mouse models. *Biol Reprod.* 94(5):112, 1-11.
- Kanatsu-Shinohara M., Morimoto H, *Shinohara T. (2016) Enrichment of mouse spermatogonial stem cells by the stem cell dye CDy1. *Biol Reprod.* 94(1):13, 1-10.

A02 計画班

- ▲Fujii M, Shimokawa M, Date S, Takano A, Matano M, Ohta Y, Nanki K, Kawasaki K, Nakazato Y, Uraoka T, Watanabe T, Kanai T, *Sato T. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. *Cell Stem Cell* in press.
- Dominguez-Brauer C, Hao Z, Elia AJ, Fortin JM, Nechanitzky R, Brauer PM, Sheng Y, Mana MD, Chio IIC, Haight J, Pollett A, Cairns R, Tworzanski L, Inoue S, Reardon C, Marques A, Silvester J, Cox MA, Wakeham A, Yilmaz OH, Sabatini DM, van Es JH, Clevers H, Sato T., *Mak TW. *Cell Stem Cell* in press.
- ▲Shimizu I, Yoshida Y, *Minamino T. A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertens Res.* in press
- Sumida T, Naito AT, Nomura S, Nakagawa A, Higo T, Hashimoto A, Okada K, Sakai T, Ito M, Yamaguchi T, Oka T, Akazawa H, Lee JK, Minamino T., Offermanns S, Noda T, Botto M, Kobayashi Y, Morita H, Manabe I.

Nagai T, Shiojima I, *Komuro I. (2015) Complement C1q-induced activation of β -catenin signalling causes hypertensive arterial remodelling. *Nat Commun.* 6:6241.

15. Nagata Y, Kontani K, Enami T, Kataoka K, Ishii R, Totoki Y, Kataoka TR, Hirata M, Aoki K, Nakano K, Kitanaka A, Sakata-Yanagimoto M, Egami S, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shiozawa Y, Yoshizato T, Suzuki H, Kon A, Yoshida K, Sato Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Munakata W, Nakamura H, Hama N, Miyano S, Nureki O, Shibata T, Haga H, Shimoda K, Katada T, Chiba S, Watanabe T, Ogawa S. (2016) Variegated RHOA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 127:596-604.
16. ▲Ishibashi R, Takemoto M, Akimoto Y, Ishikawa T, He P, Maezawa Y, Sakamoto K, Tsurutani Y, Ide S, Ide K, Kawamura H, Kobayashi K, Tokuyama H, Tryggvason K, Betsholtz C, Yokote K. (2016) A novel podocyte gene, Semaphorin 3G, protects glomerular podocytes from lipopolysaccharide-induced inflammation. *Sci Rep.* in press.

A02 公募班

17. ▲Ogata F, Fujii K, Matsumoto S, Nakayama Y, Shibata M, Oike Y, Koshima I, Watabe T, Nagai R, *Manabe I. (2016) Excess lymphangiogenesis cooperatively induced by macrophages and CD4⁺ T Cells drives the pathogenesis of lymphedema. *J Invest Dermatol.* 136:706-714.
18. Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, Hara K, Yasuda K, Grarup N, Zhao W, Wang X, Huerta-Chagoya A, Hu C, Moon S, Long J, Kwak SH, Rasheed A, Saxena R, Ma RC, Okada Y, Iwata M, Hosoe J, Shojima N, Iwasaki M, Fujita H, Suzuki K, Danesh J, Jrgensen T, Jrgensen ME, Witte DR, Brandslund I, Christensen C, Hansen T, Mercader JM, Flannick J, Moreno-Macas H, Burt NP, Zhang R, Kim YJ, Zheng W, Singh JR, Tam CH, Hirose H, Maegawa H, Ito C, Kaku K, Watada H, Tanaka Y, Tobe K, Kawamori R, Kubo M, Cho YS, Chan JC, Sanghera D, Frossard P, Park KS, Shu XO, Kim BJ, Florez JC, Tusi-Luna T, Jia W, Tai ES, Pedersen O, Saleheen D, Maeda S, *Kadowaki T. (2016) Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun.* 7:10531.
19. ▲Kunitomi A, *Yuasa S, Sugiyama F, Saito Y, Seki T, Kusumoto D, Kashimura S, Takei M, Tohyama S, Hashimoto H, Egashira T, Tanimoto Y, Mizuno S, Tanaka S, Okuno H, Yamazawa K, Watanabe H, Oda M, Kaneda R, Matsuzaki Y, Nagai T, Okano H, Yagami KI, Tanaka M, Fukuda K. H1foo has a pivotal role in qualifying induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports.* in press.
20. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, Kanazawa H, Seki T, Nakajima K, Kishino Y, Okada M, Hirano A, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, Yuasa S, Sano M, Suematsu M, *Fukuda K. (2016) Glutamine Oxidation Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Metab.* 23:663-674

2015 年

A01 計画班

21. ▲Mochizuki-Kashio M, Aoyama K, Sashida G, Oshima M, Tomioka T, Muto T, Wang C, and *Iwama A. (2015) Ezh2 loss in hematopoietic stem cells predisposes mice to develop heterogeneous malignancies in an Ezh1-dependent manner. *Blood.* 126:1172-1183.
22. Ohnishi T, Yanazawa M, Kitamura Y, Sasahara T, Nishiyama T, Komura H, Hiroaki H, Fukazawa Y, Kaji I, Kakita A, Takeuchi A, Ito A, Takeda H, Hirano H, Inoue M, Muramatsu S, Matsui K, Tada M, Sato M, Goda N, Takino N, Sakai S, Arai Y, Umetsu Y, Takahashi H, Hagiwara M, Sawasaki T, Iwasaki G, Nakamura Y, Nabeshima Y, Teplow DG, *Hoshi M. (2015) Na,K-ATPase3 is a death target of Alzheimer patient amyloid- β assembly. *Proc Natl Acad Sci USA.* 112:E4465-E4474.
23. ◎ ▲#Nakamura-Ishizu A, #Takubo K, Kobayashi H, Suzuki-Inoue K, *Suda T. (2015). CLEC-2 in megakaryocytes is critical for maintenance of hematopoietic stem cells in the bone marrow. *J Exp Med.* 212:2133-2146. (#equal contribution)
24. ◎▲Kobayashi H, Kobayashi CI, Nakamura-Ishizu A, Karigane D, Haeno H, Yamamoto KN, Sato T, Ohteki T, Hayakawa Y, Barber GN, Kurokawa M, *Suda T, *Takubo K. (2015). Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. *Cell Rep.* 11:71-84.
25. ▲Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, *Ohtani N, *Hara E. (2015) Ablation of the p16INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nat Commun.* 6: 7035.

A01 公募班

26. Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, Imayoshi I, Nelson M, Nakayama KI, Hirabayashi Y, and Gotoh Y. (2015) Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat Neurosci.* 18:657-665.

27. Okuda H, Kanai A, Ito S, Matsui H, *Yokoyama A. (2015) AF4 uses the SL1 components of RNAP1 machinery to initiate MLL fusion- and AEP-dependent transcription. *Nat. Commun* 23:6:8869.
28. Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka IM, Moriyama N, Ikegami D, Abematsu M, Sanosaka T, Tsujimura K, Narita M, Kanno J, and Nakashima K. (2015) Reduced adult hippocampal neurogenesis and cognitive impairments following prenatal administration of the antiepileptic drug, valproic acid. *Stem Cell Reports*. 5:996-1009.
29. Tsujimura K, Irie K, Nakashima H, Egashira Y, Fukao Y, Fujiwara M, Itoh M, Uesaka M, Imamura T, Nakahata Y, Yamashita Y, Abe T, Takamori S, and Nakashima K. (2015) miR-199a Links MeCP2 with mTOR Signaling and Its Dysregulation Leads to Rett Syndrome Phenotypes. *Cell Rep*. 12:1887-1901.

A02 計画班

30. ◎▲ Yamamoto KN, Nakamura A, *Haeno H. (2015) The evolution of tumor metastasis during clonal expansion with alterations in metastasis driver genes. *Sci Rep*. 5:15886.
31. ▲Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, *Sato T. (2015) Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med*. 21:256-262.
32. ▲Fujii M, Matano M, Nanki K, *Sato T. (2015) Efficient gene engineering of human intestinal organoid using electroporation. *Nat Protocol*. 10:1474-1485.
33. *Sato T, Clevers H*. (2015) SnapShot: Growing Organoids from Stem Cells. *Cell*. 161:1700
34. ▲Shimizu I, Yoshida Y, *Minamino T. (2015) Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders. *Int Heart J*. 56:255-259.
35. ▲Yoshida Y, Shimizu I, Katsuomi G, Jiao S, Suda M, Hayashi Y, *Minamino T. p53-induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol*. 85:183-198.
36. Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, Makishima H, Yoshida K, Townsley D, Sato-Otsubo A, Sato Y, Liu D, Suzuki H, Wu CO, Shiraishi Y, Clemente MJ, Kataoka K, Shiozawa Y, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Nagata Y, Katagiri T, Kon A, Sanada M, Scheinberg P, Miyano S, Maciejewski JP, Nakao S, Young NS, Ogawa S. (2015) Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 373:35-47.
37. Madan V, Kanojia D, Li J, Okamoto R, Sato-Otsubo A, Kohlmann A, Sanada M, Grossmann V, Sundaresan J, Shiraishi Y, Satoru M, Thol F, Ganser A, Yang H, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. (2015) Aberrant splicing of U12-type introns is the hallmark of ZRSR2 mutant myelodysplastic syndrome. *Nat Commun*. 6:6042.
38. Kataoka K, Nagata Y, Kitanaka A, Shiraishi Y, Shimamura T, Yasunaga JI, Totoki Y, Chiba K, Sato-Otsubo A, Nagae G, Ishii R, Muto S, Kotani S, Watatani Y, Takeda J, Sanada M, Tanaka H, Suzuki H, Sato Y, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshida K, Makishima H, Iwanaga M, Ma G, Nosaka K, Hishizawa M, Itonaga H, Imaizumi Y, Munakata W, Ogasawara H, Sato T, Sasai K, Muramoto K, Penova M, Kawaguchi T, Nakamura H, Hama N, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kameda T, Nakamaki T, Ishiyama K, Miyawaki S, Yoon SS, Tobinai K, Miyazaki Y, Takaori-Kondo A, Matsuda F, Takeuchi K, Nureki O, Aburatani H, Watanabe T, Shibata T, Matsuoka M, Miyano S, Shimoda K, Ogawa S. (2015) Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet*. 47:1304-1315.
39. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S. (2015) Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*. 47:458-468.
40. ▲Kikushige Y, Miyamoto T, Yuda J, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Shima T, Takayanagi S, Niino H, Yurino A, Miyawaki K, Takenaka K, Iwasaki H, *Akashi K. (2015) A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. *Cell Stem Cell* 17:341-352.
41. ▲Endo Y, Asou HK, Matsugae N, Hirahara K, Shinoda K, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T. (2015) Obesity Drives Th17 Cell Differentiation by Inducing the Lipid Metabolic Kinase, ACC1. *Cell Rep*. 12:1042-1055.

A02 公募班

42. Aguilar L, Katada S, Orozco R, and *Sassone-Corsi P. (2015) NAD(+)-SIRT1 control of H3K4 trimethylation through circadian deacetylation of MLL1. *Nat Struct Mol Biol*. 22:312-318.
43. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. (2015) Adiponectin regulates psoriasisiform skin inflammation by

suppressing IL-17 production from T cells. *Nat Commun.* 6:7687.

44. Hayashiji N, *Yuasa S, Miyagoe-Suzuki Y, Hara M, Ito N, Hashimoto H, Kusumoto D, Seki T, Tohyama S, Kodaira M, Kunitomi A, Kashimura S, Takei M, Saito Y, Okata S, Egashira T, Endo J, Sasaoka T, Takeda SI, Fukuda K. (2015) G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. *Nat Commun.* 6:6745.
45. *Murakami S, Goto Y, Ito K, Hayasaka S, Kurihara S, Soga T, Tomita M, *Fukuda S. (2015) The consumption of bicarbonate-rich mineral water improves glycemic control. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015: 824395.
46. #Mishima E, #Fukuda S, Shima H, Hirayama A, Akiyama Y, Takeuchi Y, Fukuda N, Suzuki T, Suzuki C, Yuri A, Kikuchi K, Tomioka Y, Ito S, Soga T, Abe T. (2015) Alteration of the intestinal environment by lubiprostone is associated with amelioration of adenine-induced CKD. *J Am Soc Nephrol.* 26:1787-1794. (#equal contribution)
47. ▲Hashimoto H, *Yuasa S, Tabata H, Seki T, Tohyama S, Hayashiji N, Hattori F, Kusumoto D, Kunitomi A, Takei M, Kashimura S, Yozu G, Shimojima M, Motoda C, Muraoka N, Nakajima K, Sakaue-Sawano A, Miyawaki A, Fukuda K. (2015) Analysis of cardiomyocyte movement in the developing murine heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 464:1000-1007.

2014 年

A01 計画班

48. ▲Mishima Y, Wang C, Miyagi S, Saraya A, Hosokawa H, Mochizuki-Kashio M, Nakajima-Takagi Y, Koide S, Negishi M, Sashida G, Naito T, Ishikura T, Onodera A, Nakayama T, Tenen DG, Yamaguchi N, Koseki H, Taniuchi I, and *Iwama A. (2014) Histone acetylation mediated by Brd1/Brpf2 is crucial for *Cd8* gene activation during early thymocyte development. *Nat Commun.* 5:5872.
49. Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki M, Wang C, Saraya A, Muto T, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, and *Iwama A. (2014) Ezh2 loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. *Nat Commun.* 5:4177.
50. Wang C, Sashida G, Saraya A, Ishiga R, Koide S, Oshima M, Ishono K, Koseki H, and *Iwama A. (2014) Depletion of *Sf3b1* impairs proliferative capacity of hematopoietic stem cells but is not sufficient to induce myelodysplasia. *Blood.* 123:3336-3343.
51. Okamoto N, Aoto T, Uhara H, Yamazaki S, Akutsu H, Umezawa A, Nakauchi H, Miyachi Y, Saida T, Nishimura EK. (2014) A melanocyte-melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 27:1039-1050.
52. Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK. (2014) Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during a hair cycle. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 27:540-551.
53. ▲Nabeshima Y, Washida M, Tamura M, Maeno A, Ohnishi M, Shiroishi T, Imura A, Razzaque MS, *Nabeshima Y (2014) Calpain I inhibitor BDA-410 ameliorates α -klotho-deficiency phenotypes resembling human aging-related syndromes. *Sci Rep.* 4:5847.
54. Hayashi Y, Nabeshima Y, Kobayashi K, Miyakawa T, Tanda K, Takao K, Suzuki H, Esumi E, Noguchi S, Matsuda Y, Sasaoka T, Noda T, Miyazaki J, Mishina M, Funabiki K, and *Nabeshima Y (2014) Enhanced Stability of Hippocampal Place Representation Caused by Reduced Magnesium Block of NMDA Receptors in the Dentate Gyrus. *Molecular Brain* 7:44-61.
55. ▲#Nakamura-Ishizu A, *#Takubo K, Fujioka M, *Suda T. (2014). Megakaryocytes are essential for HSC quiescence through the production of thrombopoietin. *Biochem Biophys Res Commun.* 454:353-357. (#equal contribution)
56. ▲#Kobayashi CI, *#Takubo K, Kobayashi H, Nakamura-Ishizu A, Honda H, Kataoka K, Kumano K, Akiyama H, Sudo T, Kurokawa M, *Suda T. (2014). The IL-2/CD25 axis maintains distinct subsets of chronic myeloid leukemia-initiating cells. *Blood.* 123:2540-2549. (#equal contribution)
57. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge R-M, Jan Vijg J, Van Steeg H, Dollé MET, Hoeijmakers JHJ, de Bruin A, Hara E, *Campisi J. (2014) An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell.* 31:722-33.

A02 計画班

58. ◎▲Yamamoto KN, Hirota K, Takeda S, *Haeno H. (2014) Evolution of pre-existing versus acquired resistance to platinum drugs and PARP inhibitors in BRCA-associated cancers. *PLoS One.* 9:e105724.
59. Simmini S, Bialecka M, Huch M, Kester L, van de Wetering M, Sato T, Beck F, van Oudenaarden A, Clevers H, *Deschamps J. (2014) Transformation of intestinal stem cells into gastric stem cells on loss of transcription factor

Cdx2. *Nat Commun.* 5:5728.

60. Yokoyama M, Nakagomi A, Moriya J, Shimizu I, Nojima A, Yoshida Y, Ichimiya H, Kamimura N, Kobayashi Y, Ohta S, Fruttiger M, Lozano G, *Minamino T. (2014) Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep.* 7:1691-1703.
61. #Matsunawa M, #Yamamoto R, #Sanada M., Sato-Otsubo A, Shiozawa Y, Yoshida K, Otsu M, Shiraishi Y, Miyano S, Isono K, Koseki H, Nakauchi H, *Ogawa S. (2014). Haploinsufficiency of Sf3b1 leads to compromised stem cell function but not to myelodysplasia. *Leukemia.* 28:1844-1850. (#equal contribution)
62. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M., Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S. (2014). Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science.* 344:917-920.
63. Damm F, Mylonas E, Cosson A, Yoshida K, Della Valle V, Mouly E, Diop M, Scourzic L, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Kikushige Y., Davi F, Lambert J, Gautheret D, Merle-Beral H, Sutton L, Dessen P, Solary E, Akashi K, Vainchenker W, Mercher T, Droin N, Ogawa S, Nguyen-Khac F & Bernard OA. (2014) Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov.* 4,1088-1101.

英文総説(すべて査読あり、31本から抜粋)

1. ▲ Shimizu I, Yoshida Y, *Minamino T. (2016) A role for circadian clock in metabolic disease. *Hypertens Res.* in press
2. ▲ Morikawa T, *Takubo K. (2016). Hypoxia regulates the hematopoietic stem cell niche. *Pflugers Arch.* 468:13-22
3. ▲ Kobayashi H, Suda T., *Takubo K. (2016). How hematopoietic stem/progenitors and their niche sense and respond to infectious stress. *Exp Hematol.* 44:92-100.
4. ▲ *Oishi Y, *Manabe I. (2016) Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 43:294-303.
5. Shimokawa M, *Sato T. (2015) Back to 2D Culture for Ground State of Intestinal Stem Cells. *Cell Stem Cell.* 17:5-7.
6. ▲ Shimizu I, Yoshida Y, *Minamino T. (2015) Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders. *Int Heart J.* 56:255-259.
7. ▲ Kikushige Y., *Miyamoto T. (2015) Pre-malignant lymphoid cells arise from hematopoietic stem/progenitor cells in chronic lymphocytic leukemia. *Int J Hematol.* 102:528-35.
8. ▲ Shimamoto A, Yokote K., Tahara H. (2015). Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming. *Front Genet.* 6:10.
9. ▲ *Oishi Y, *Manabe I. (2015) Immunometabolic control of homeostasis and inflammation. *Inflammation and Regeneration* 35:185-192.
10. ▲ Oshima M, *Iwama A. (2014) Epigenetics of hematopoietic stem cell aging and disease. *Int J Hematol.* 100:326-334.
11. ▲ Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, *Minamino T. (2015) DNA damage response and metabolic disease. *Cell Metab.* 20:967-977.

プレスリリース・報道 プレスリリース 17 件、新聞報道 65 件、テレビ 20 件、インターネットニュース等 63 件から抜粋

西村栄美 (2016 年 2 月 4 日) : 業績 5 に関する研究成果を東京医科歯科大学広報からプレスリリース. 新聞掲載 20 件、テレビ報道 8 件、インターネット報道等など 35 件

主催シンポジウム等 合計 28 件から抜粋

南野徹: 第 15 回日本抗加齢医学会シンポジウム「炎症を標的とした疾患発症メカニズム解明」2015/5/29 (福岡)

岩間厚志: 第 14 回日本再生医療学会総会シンポジウム「幹細胞制御とエピジェネティクス」2015/3/21 (横浜)

領域ホームページ <http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/molmed/stemcellaging/index.html> (一般向けページ開設)。

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

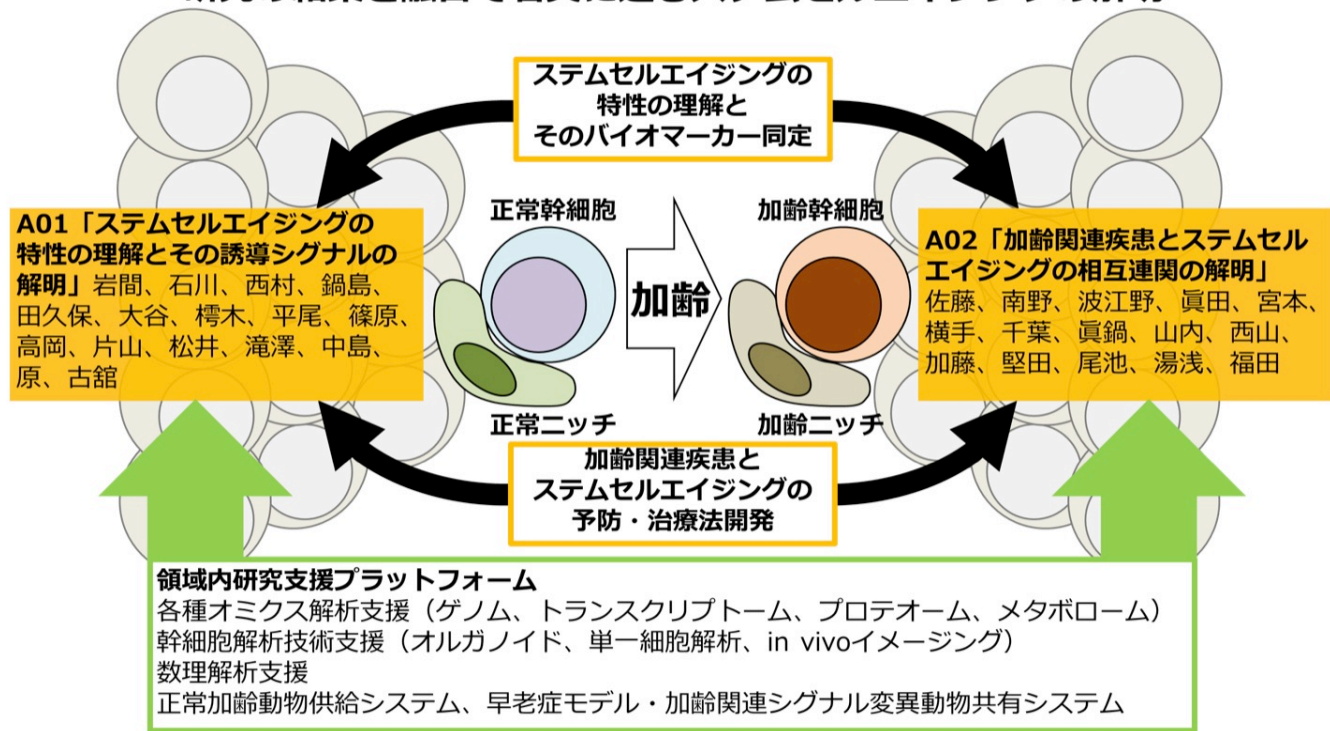
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

各研究項目、計画研究・公募研究の関係・連携状況

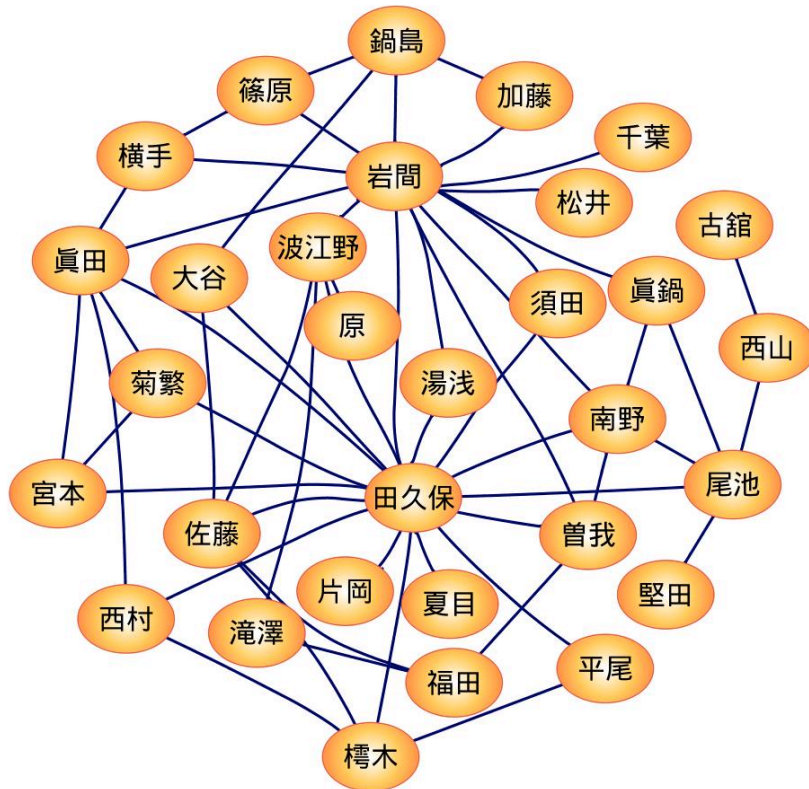
A01(ステムセルエイジングの特性)で得られた成果は、A02(加齢関連疾患とステムセルエイジング)の研究者と連携して加齢関連疾患との観点から再検証し、ステムセルエイジングを基盤とした疾患発症原理の解明へと研究を発展させる。逆にA02で得られた成果は、その基盤として存在するステムセルエイジングの実態をA01研究者と連携して解明にあたる。ステムセルエイジング研究に関しては組織幹細胞の専門家の岩間(造血幹細胞)、西村(色素幹細胞・毛包幹細胞)、佐藤(腸上皮幹細胞・肝幹細胞)や、ニッチ研究の専門家である田久保が中心となって、各計画・公募研究との連携を取る。また、石川や鍋島、大谷は老化研究の専門家であり、老化研究の観点から各研究をサポートする。鍋島や南野は臓器関連の専門家であり、多臓器にわたるステムセルエイジングネットワークと疾患という観点から、各研究の成果を再検討する。眞田、佐藤、南野、宮本、横手らは疾患研究の専門家であり、A01の幹細胞研究と連携を取る。このような重層的な構成をとることにより、研究の効率化と多面的な展開が実現されつつある(図)。

さらに領域内で保有する早老症モデルマウス(鍋島 α -klotho マウス、横手 *Werner* マウスなど)や、大谷の老化マーカー(p16, p21)イメージングマウスをはじめとして、遺伝子改変マウスは領域内研究者で連携して解析を行っている。これまでに遺伝子改変マウスの領域内分与は 21 件行われている。また、加齢マウスは貴重な解析対象であり、田久保が高齢マウス供給体制をクレアと共同で構築した。領域内における研究支援も総括班の研究支援委員会を中心に積極的に行っており、特に、若手研究者の研究を中心にゲノムシーケンス(眞田)、エピゲノム、RNA シーケンス(岩間)、代謝(田久保)、幹細胞オルガノイド培養(佐藤)、数理モデル解析(波江野)の支援を行った。RNA シーケンス 10 件、単一細胞 RNA シーケンス 2 件、全エクソンシーケンス 3 件、代謝解析 5 件、数理解析モデル支援 5 件等である。以上の体制のもと、領域内での共同研究は 62 件にのぼり、4 名の公募班員を除き全ての班員が領域内で共同研究を行っている。既に報告済みの領域内共著論文は 24 本、投稿中は 5 本、準備中論文も 5 本あり、今後さらに増える見込みである。

**領域内研究支援と共同研究に基づいた幹細胞生物学・老化生物学・疾患生物学
研究の結集と融合で着実に進むステムセルエイジングの解明**



共同研究ネットワーク



共同研究の成果: 共著論文 24 本、投稿中 5 本、準備中論文 5 本

1. 岩間(計画 A01)/田久保(計画 A01)/松井(公募 A01)/曾我(連携 A01)(*Blood* in press)
2. 田久保(計画 A01)/西村(計画 A01)/曾我(連携 A01)(*Cell Stem Cell* in press)
3. 田久保(計画 A01)/尾池(公募 A02)(*J Biol Chem* 2016)
4. 眞鍋(公募 A02)/尾池(公募 A02)(*J Invest Dermatol* 2016)
5. 岩間(計画 A01)/田久保(計画 A01)/松井(公募 A01) (*Blood* 2015)
6. 田久保(計画 A01)/波江野(計画 A02)/樗木(公募 A01)(*Cell Rep* 2015)
7. 鍋島(計画 A01)/大谷(分担 A01) (*Nat Commun* 2015)
8. 田久保(計画 A01)/須田(連携・総括)(*J Exp Med* 2015)
9. 福田(公募 A02)/曾我(連携 A01)(*Evid Based Complement Alternat Med.* 2015)
10. 福田(公募 A02)/曾我(連携 A01)(*Keio SFC J.* 2015)
11. 福田(公募 A02)/曾我(連携 A01)(*J Am Soc Nephrol.* 2015)
12. 岩間(計画 A01)/松井(公募 A01)(*Nat Commun* 2014)

その他 12 本

投稿中: 岩間(計画 A01)/千葉(公募 A02)/松井(公募 A01)、岩間(計画 A01)/松井(公募 A01)、眞田(計画 A02)/千葉(公募 A02)、眞田(計画 A02)/千葉(公募 A02)、福田(公募 A02)/曾我(連携 A01)

投稿準備中: 岩間(計画 A01)/南野(計画 A02)、岩間(計画 A01)/眞田(計画 A02)、西山(公募 A02)/尾池(公募 A02)、福田(公募 A02)/曾我(連携 A01)、田久保(計画 A01)/夏目(連携 A01)

海外連携

海外研究機関との連携も活発であり、既に国際共著論文は 47 本、投稿中論文は 17 本にのぼる。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

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。技術支援や若手会、国際活動支援による海外派遣等を通して、若手研究者の育成に努めている。

- 1) **若手育成委員会**が中心となり、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である。
- 2) **研究支援委員会**を中心に、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っているが、特に、若手研究者の技術支援課題を募集し、これに対して積極的に研究支援を行っている。
- 3) **国際活動支援班**において、若手研究者の海外派遣を支援しており、H27年度には長期派遣1名、短期派遣2名、H28年度には長期派遣1名、短期派遣4名を予定している。

以上の若手支援等をうけて、本領域研究の期間中に以下の研究者が**昇進**した。

計画研究代表:

田久保圭誉(国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所・生体恒常性プロジェクト長)

佐藤俊朗(慶應義塾大学消化器内科・准教授)

真田昌(国立病院機構名古屋医療センター・臨床研究センター高度診断研究部長)

分担研究者:

宮本敏浩(九州大学医学部病態修復内科学講座・准教授)

公募研究代表:

眞鍋一郎(千葉大学大学院医学研究院・教授)、原健士朗(東北大学大学院農学研究科・准教授)

連携研究者:

今村拓也(九州大学医学系・准教授)、岩部真人(東京大学医学部附属病院・特任准教授)

岩部美紀(東京大学医学部附属病院・特任講師)

また、以下の**受賞**があった。

計画代表・分担研究者:

西村:2015 CHANEL CE.R.I.E.S. Research Award

田久保:2015年度日本白血病基金若手特別賞(日本白血病基金)、2016三浦記念リウマチ学術研究賞(日本リウマチ財団)、大谷:2014第19回日本女性科学者の会 奨励賞受賞

公募研究代表:

福田:文部科学省科学技術・学術政策研究所 科学技術への顕著な貢献 2015(ナイスステップな研究者)、原:H27.6第4回自然科学研究機構若手研究者賞、高岡:大阪大学第5回若手フォーラム ポスター賞

8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ以内）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

① 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、数理モデル解析の支援を行うため、必要な機器の購入を初年度に購入した計上した。ゲノム解析機器を購入する予定であったが、“計画研究「高齢者造血器腫瘍の発症基盤としてのステムセルエイジングの解明」では、DNAシーケンサーが既設なのに、さらに総括班で1台追加する必要があるのか再検討すること”とのコメントをいただいたことから、最近ニーズが高まっている単一細胞解析に対応する技術支援を優先することとし、フリーダインのC1システム(全自動1細胞単離・核酸調製機)を購入させて頂いた。また、代謝解析機器、数理モデル解析機器を購入し、それぞれ、研究支援のために、真田、田久保、波江野が頻繁に運用している。

② 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、数理モデル解析の支援を行うため、実験試薬等などの購入費として総括班から2,000 千円/年程使用している。

③ シンポジストの招聘や若手ワークショップへの若手研究者の招聘、ならびに総括班連携研究員の旅費として2,500～3,500 千円/年を使用している。

④ その他には、通信運搬料(100 千円/年)、印刷費(100 千円/年)、会議費(70千円/年)、WEB委託費(200 千円/年)程度を使用している。

以上の経費に関しては、いずれも研究目的を達成するために最低限必要であり、妥当な算出方法に基づいて有効に使用している。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

須田 年生 シンガポール大学・癌研究所・教授

生命科学領域において、Aging という生命現象の研究はきわめて重要である。まして、多くの先進国が高齢社会に入っている現在、その研究からの成果は、健康長寿という社会要請に貢献すると考えられる。Aging 研究の応用においては、"Soft Sciences"が入り込む余地があり、現時点で Aging に関する基礎研究の基盤を確立することはきわめて重要である。本新学術研究では、Aging のなかでもことに Stem cell aging に集中し、各種組織幹細胞の自己複製・分化の視点から、Aging の本体に迫るものできわめて重要なプロジェクトと考える。班研究は順調に進んでいると評価する。その理由としては、計画研究の研究者を核とし、関連領域からすぐれた公募研究者を集め、その中で多くの共同研究が行われていることである。今まで我が国にあっては、このような研究領域はなく、新領域創出の視点から高く評価される。領域代表者（総括班）を中心とした運営は、よく機能し班内外での情報交換・共同研究が進んでいる。具体的な成果としては、毛包幹細胞ニッチの老化、造血幹細胞自体の炎症その他のストレス下における老化シグナルで注目される。ことに後者は、polycomb 遺伝子の変異により、骨髄異形成症候群(MDS)など、老人に多い血液疾患を引き起こすことを示した点で画期的である。今後このようなマウスモデルをもとにして、ヒトMDSのクローン造血が見直されることを期待したい。恐らくこれからのゲノム・エピゲノム解析においては、時間経過におけるクローンの変化、DNA 損傷の集積という視点が重要になる。その点でもマウス疾患モデルが、いかにヒト疾患へ波及するかが課題である。この中間点までは、幹細胞老化に関する研究は個々に展開しているが、後半では、中心命題を明らかにして、どのような集中的なアプローチがありうるかを議論していいと考える。その中で、5年以内に明らかにする課題とその後に残る問題を区別していく。具体的には、下記のような課題が考え得る。

- 1) 幹細胞老化の表現系が明らかとなった造血幹細胞、毛包幹細胞において、複製ストレスに伴うDNA損傷の実体、またそれによる幹細胞の機能低下、分化能の拘束のメカニズムを明らかにする。
- 2) 毛包幹細胞以外でも幹細胞ニッチの老化を明らかにし、そのメカニズムの共通性を相互に比較する。
- 3) 幹細胞とニッチの相互関係をニッチ因子だけでなく、細胞極性や場の変化として捉える。
- 4) 幹細胞老化における酸化的代謝のシグナルを抽出する。また転写因子ネットワークの Aging 変化と代謝変化を比較する。
- 5) テロメア短縮、テロメア不全などの細胞老化に見られる現象と組織・個体老化の関係を明らかにする。
- 6) 幹細胞老化において、早老症 (*klotho* 変異マウスなどを含む) にみられる病的老化と生理的老化の違いを明らかにする。
- 7) 生理的幹細胞老化に関し、マウス・ヒトにおいて細胞・ゲノム両面での研究を進める。
- 8) 発生と加齢における組織変化を融合させようとする life time biology の萌芽があるが、この異同を議論する。
- 9) 今後はこれらの成果をもとに、班内外の Speakers による国際シンポジウムの開催が望まれる(2016年6月開催予定)
- 10) ポストドククラスの国際交流も促進すべき。

原 英二 大阪大学・微生物病研究所・教授

1. 領域研究の方向性

超高齢社会を迎えている昨今、個体老化の分子機構を明らかにし、健康長寿を目指す取り組みは極めて重要である。本領域は個体老化の重要な要因のひとつであると考えられるステムセルの異常に着目し、ステムセルの異常と様々な加齢関連疾患との関連について、分子機構の解明とその解決策を領域全体で明らかにすることを目標としている。本領域の計画班は、ステムセルの研究領域で、多くの顕著な実績を持つ国際的に活躍する専門家で構成され、公募班も計画班で若干不足している領域の研究者が参加し領域全体でバランスが整っている。領域では数理モデルやゲノム・エピゲノム、メタボローム解析等の網羅的解析を含む支援体制も整えられ、多方面から領域の研究課題に取り組んでいる。今後、我が国においても特に重点化する中心課題であり、本領域の成果が期待される。

2. 研究の進捗状況

先述した領域の研究体制基盤のもと、この2年半で多くの outstanding な研究成果が得られている。「A01 ステムセルの特性」のグループから、色素幹細胞、造血幹細胞などのステムセルエイジングの新機構が明らかにされ、*Science*、*Cell Stem Cell*、*J Exp Med*、*Nature Commun* などのハイ・インパクト雑誌に多くの論文

として発表された。また、「A02 加齢関連疾患とステムセルエイジング」のグループからもステムセルの異常にともなう加齢性病態と直結する新知見が得られ、また臨床サンプルを使った研究成果もあり、*Nature Med*、*Cell Stem Cell*、*Cell Rep*、*New England J Med*、*Nature Commun* などに報告された。これらの多くの研究は、領域内の支援班の共同研究によっても行われており、領域内の連携が良好であることが示唆される。さらに、現在論文投稿中の共同研究や、進行中の共同研究も多く、研究期間後半も成果を期待できるものと考えられる。

3. 総括班を中心とした運営・評価体制が機能しているか。

このような領域内の共同研究が実際にさかんに行われていることは、領域の総括班体制、支援体制が十分に整っていることを示していると思われる。さらに領域内だけでなく、他の関連新学術領域との共同開催の若手ワークショップも開催予定であり、若手研究者の育成と領域間活動の充実を図ろうとしている。昨年度は、領域内で若手ワークショップが開催され、領域の研究者と参加者が交流を深めた。今後本領域のテーマに参加する若手研究者が増えることを願っている。また、老化研究の著名な研究者を招聘した総括班主催の国際シンポジウムが本年6月に開催される予定であるが、今後さらに国際共同研究や国際連携を強化し、国際共同研究の成果を増やして欲しい。

4. 国際活動支援状況

若手研究者の国際活動支援に関しても、海外のラボへ長期派遣1名、短期派遣2名が実現できており、今後も支援を続けてほしい。

5. 国際活動支援状況

以上、本領域は研究期間前半の2年半の活動としては顕著な成果を挙げていると考える。総括班の活動も充実している。今後、ステムセルエイジングの国際拠点との実質的交流を深めることで、さらなる領域の発展が期待できる。

Anthony D. Ho (Heidelberg University)

The Project “Establishing a new paradigm of pathogenesis of diseases through the understanding of stem cell aging” is based on the hypothesis that aging-related diseases are consequences of failures in the regulatory systems governing the orderly self-renewal and differentiation processes of somatic stem cells. In this respect the interactions between stem cells and the corresponding niche play a significant role. The overarching goal is the elucidation of mechanisms of physiological compared to pathological aging (aging-related diseases). Whereas the projects in A01 (Takubo/Ohtani, Nishimura, Iwama/Ishikawa, Nabeshima) focus on the hallmarks of physiological stem cell aging, the projects in A02 (Sato, Sanada/Miyamoto/Yokote, Haeno, Minamino) emphasize on the role of stem cell aging in the pathogenesis of aging-related diseases (cancer, organ failure, etc). The specific aims are of current importance and highly significant on a global scale.

The overall concept, the experimental design, the methodic approach, as well as the composition of the Consortium are outstanding. All the groups involved have published prolifically since inception of the Consortium in 2014. A publication list of 75 papers, predominantly in internationally journals of the first echelon such as *Science*, *Nature Medicine*, *Nature Communications*, *New England Journal of Medicine*, *J. of Experimental Medicine*, *Cell Stem Cell*, *Blood*, *Leukemia*, etc. bear testimony to the quality of the investigators of this Consortium.

Internationally this Consortium is highly visible through collaborations with a network of global players in the field of Stem Cell Aging such as the Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine, Stanford University; Stem Cell Institute, Harvard Medical School, (both USA); Hubrecht Institute (Holland); Lund Stem Cell Center (Sweden); Cancer Science Institute of Singapore, etc., just to name a few examples. Particularly some of the investigators (e.g. Kikushige, Suda) from the Consortium are important key players of internationally funded Program Projects such as SyStemAge, a Consortium funded within the 7th Framework-Programme of the European Commission since 2012.

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

本研究領域は、幹細胞・老化・疾患研究者といった多様な異分野の研究者が結集し、加齢に伴う組織・臓器の生理的変化と病的変化(疾患)を幹細胞の視点から明らかにする新しい研究領域である。実際、多様な研究領域の研究者が集まっており、その相乗効果が得られつつある。領域内の技術支援や遺伝子組み換えマウスの提供等を含めて、領域内での共同研究は62件にのぼり、大部分の班員が領域内で共同研究を開始している。既に報告済みの領域内共著論文は12本、投稿中は5本、準備中論文も5本あり、今後さらに増える見込みである。研究の成果も、A01(ステムセルエイジングの特性)、A02(加齢関連疾患とステムセルエイジング)の各項目において得られており、項目間の連携も盛んである。この流れをしっかりとしたものにするために、以下の項目に焦点を当てながら、領域研究を推進していきたい。

1) 研究の方向性について

「幹細胞とニッチの加齢変化の理解を通して老化の本質と疾患原理を明らかにする」という目的のもと、研究期間の半分を終え、後半の期間に何をどこまで明らかにするのかが重要なポイントである。これまでに、西村の白髪・脱毛や鍋島の早老症 α -*klotho* 変異マウスにおける幹細胞異常等、ステムセルエイジングの臓器・組織の老化への関与の具体例が示されてきた。また、田久保、南野らの解析による老化シグナルのステムセルエイジングへの直接的・間接的関与も明らかにされた。さらに、加齢に伴う幹細胞のゲノム・エピゲノム変化の疾患への関与も、岩間・佐藤・真田らの解析から明らかになりつつある。このような知見が、他の様々な臓器・組織あるいは疾患に適応可能なのか、さらに解析の対象を広げる必要がある。しかし、これまでに得られた知見の基盤に存在する加齢変化・老化の分子メカニズムや関連する老化シグナルの実態は極めて複雑であり、その問題点を洗い出す努力も必要である。このような課題は、本研究期間には解決できないものかも知れないが、本研究領域の成果として、次なる課題を提示することも重要であると考ええる。また、波江野が領域内研究者と収集しつつあるデータをもとに、ステムセルエイジングあるいはそれに伴う疾患の発症過程を数理的にモデリングすることは、健康寿命の延伸・健康長寿社会の実現に向けた対応を取る上で、極めて重要な情報を提示するものである。基盤的研究からこのような提言ができる可能性について追究していきたい。このような今後を見据えた研究の方向性を、総括班を中心に議論していきたい。

2) 連携の強化・共同研究の推進

総括班の研究支援委員会を中心とした研究支援をより活性化し、研究推進の原動力としたい。特に、若手研究者の研究支援はこれまで通り優先的に支援を続ける予定である。ゲノム・エピゲノム・トランスクリプトーム解析、代謝・プロテオミクス解析、数理モデルに加えて、オルガノイド培養などの幹細胞技術はニーズが高い。既にこのような技術を提供しうる専門家のチームができており、有効に機能するよう総括班を中心に調整していきたい。さらに領域内で保有する各種マウスモデルを用いた共同研究も継続的に推進し、技術・マテリアルを共有することにより、さらなる研究グループ間の相乗効果を引き出したい。

2) 海外連携研究機関との共同研究の推進・若手育成

H27年度から開始した国際活動支援班の活動により、海外研究拠点との連携が広がりつつある。本領域では、当初より総括班に海外連携委員会を設け、EUのエイジングに関するシステム医学研究

"SyStemAge"の領域代表である Heidelberg 大学の Anthony Ho 教授を総括班のメンバーに迎えるなど、海外のエイジング研究拠点との連携を進めてきた。SyStemAgeとの慢性リンパ性白血病に関する共同研究も進みつつある。より研究の幅を広げるとともに、レベルアップを図るには、海外研究機関との連携は必須である。国際活動支援班において、若手研究者の海外派遣を支援しており、H27年度には長期派遣1名、短期派遣2名、H28年度には長期派遣1名、短期派遣4名を予定している。派遣においてはいずれも共同研究を目的としており、ハーバード大学やスタンフォード大学、シンガポール大学、チューリッヒ大学の研究室との共同研究を新規に開始している。この他、スウェーデン・ルンド大学幹細胞研究所との連携も開始した。H28年度にはブリュッセル大学やコロンビア大学、ドイツ Max Planck 研究所等との共同研究も行う予定であり、いずれも若手研究者を派遣する。このような活動の成果もあり、国際共著論文は47本、投稿中論文は17本にのぼる。このような流れを今後さらに強化する予定である。一方で、海外から共同研究に日本に来る若手研究者はまだ少なく、この点を今後強化し、日本においても海外連携研究を実施していきたい。

3) 若手研究者の育成

これまで同様に若手研究者の育成を推進する。技術支援はもちろんのこと、若手の会を今後も開催し、発表と議論の場を提供する予定である。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である。他分野の研究者との交流を通して、自身の可能性を伸ばして行って頂きたい。また、国際活動支援班の活動により、海外研究拠点への派遣を行い、グローバルな活躍ができる研究者育成を進めていきたい。

4) 広報活動の強化

これまでに、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、ニュースレター・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。この活動は継続して強化していきたい。領域HPを通じた情報発信は、最近になり体制が整備され順調に行われている。積極的に情報発信を続けていきたい。学会等でのシンポジウムの企画は30件に達する。本領域研究をより実質的に情報発信できるような企画の立案に努めていきたい。