

領域略称名：幹細胞老化と疾患  
領域番号：3606

令和元年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る事後評価報告書

「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

令和元年6月

領域代表者（東京大学・医科学研究所・教授・岩間 厚志）

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	7
2. 研究領域の設定目的の達成度	9
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	12
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	13
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

**研究組織** (総：総括班，支：国際活動支援班，計：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究，公：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	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	東京大学・医科学研究所・教授	11
Y00 支	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	東京大学・医科学研究所・教授	8
A01 計	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	東京大学・医科学研究所・教授	3
A01 計	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	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	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	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	東京大学・新領域創成科学研究科・ 特任准教授	1
A02 計	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 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 患発症機序の解明	平成26年度 ～ 平成30年度	南野 徹	新潟大学 医歯学系 教授	2
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

統括・支援・計画研究 計 10 件

A01 公募	15H01505 (廃止) 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 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 によるニューロン新生 改善法の開発	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
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・生命科学研究所・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
A01 公募	17H05631 分裂頻度の異なる幹細胞に着眼した表皮幹細胞老化メカニズムの解明	平成29年度 ～ 平成30年度	佐田 亜衣子	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・助教	1

A01 公募	17H05635 病的・生理的免疫系干渉による組織幹細胞性低下メカニズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 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	17H05637 表皮幹細胞の老化と若返り	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	川上 厚志	東京工業大学・生命理工学院・准教授	1
A01 公募	17H05639 精子幹細胞の老化において精巣支持環境が果たす役割の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	篠原 美都	京都大学・大学院医学研究科・助教	1
A01 公募	17H05640 肥満と加齢による表皮幹細胞・前駆細胞枯渇のメカニズムの解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	豊島 文子	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授	2
A01 公募	17H05643 造血幹細胞ニッチを構成する骨髄間葉系前駆細胞の老化とその分子機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	長澤 丘司	大阪大学・生命機能研究科・教授	1
A01 公募	17H05644 腸管神経系の組織恒常性維持機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	上坂 敏弘	神戸大学・大学院医学研究科・准教授	1
A01 公募	17H05649 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 29 年度 ～ 平成 30 年度	松井 啓隆	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授	4
A01 公募	17H05650 タンパク質リジンアシル化修飾の調節による幹細胞システムの制御とその加齢変化	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	吉澤 達也	熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授	2
A01 公募	17H05653 肝臓をモデルとした成熟上皮細胞の分化可塑性の加齢による変化の解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	谷水 直樹	札幌医科大学・医学部附属フロンティア医学研究所・准教授	1
A02 公募	17H05632 老化シグナルを受容する脂肪前駆細胞分化制御機序の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	眞鍋 一郎	千葉大学・大学院医学研究院・教授	1
A02 公募	17H05634 クローナル造血と細胞	平成 29 年度 ～	北村 俊雄	東京大学・医科学研究所・教授	1

	老化の関係性の解析	平成 30 年度			
A02 公募	17H05636 加齢に伴う筋衛生星細胞機能障害のグローバル解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	大石 由美子	日本医科大学・生化学・分子生物学・教授	1
A02 公募	17H05638 過栄養ストレスによる幹細胞運命決定機構とエイジング	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	平尾 敦	金沢大学・がん進展制御研究所・教授	1
A02 公募	17H05642 腎臓の修復を担う幹細胞とそのニッチ環境の加齢に伴う変容の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	柳田 素子	京都大学・医学研究科・教授	2
A02 公募	17H05647 脈絡叢の変性と神経幹細胞老化の連関解析	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	堅田 明子	九州大学・大学院医学研究院・助教	1
A02 公募	17H05648 H3K27 エピジェネティックネットワークによる幹細胞老化・抗老化分子機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	岩森 巨樹	九州大学・農学研究院・准教授	1
A02 公募	17H05651 炎症ストレスから見た幹細胞老化のメカニズム	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	滝澤 仁	熊本大学・国際先端医学研究機構・特別招聘教授	3
A02 公募	17H05652 造血幹細胞老化の新規分子基盤解明とその制御	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	尾池 雄一	熊本大学・大学院生命科学研究部・教授	2
A02 公募	17H05654 腸内細菌叢破綻が起点となる宿主細胞老化機構の解明	平成 29 年度 ～ 平成 30 年度	福田 真嗣	慶應義塾大学・先端生命科学研究所・特任教授	5
公募研究 計 39 件					

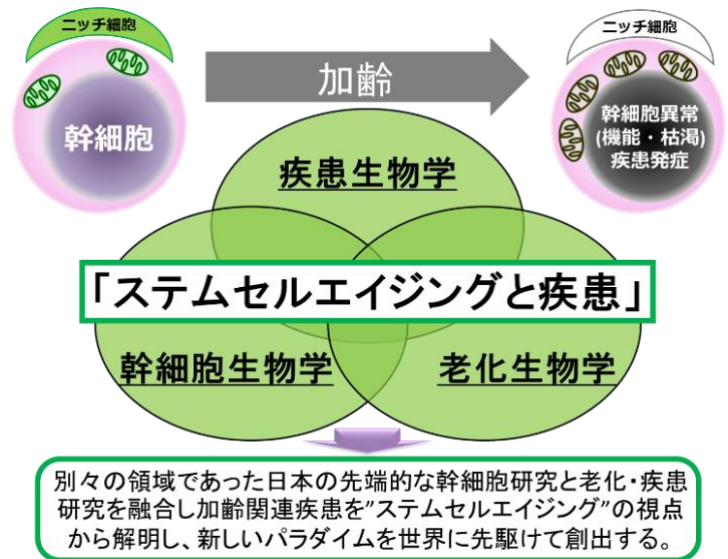
## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

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（応募研究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、この生理的变化をベースに、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。これら生理的变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ことを目指した。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、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と考えた。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とに努めた。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。



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とに努めた。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) に関わることを示された。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

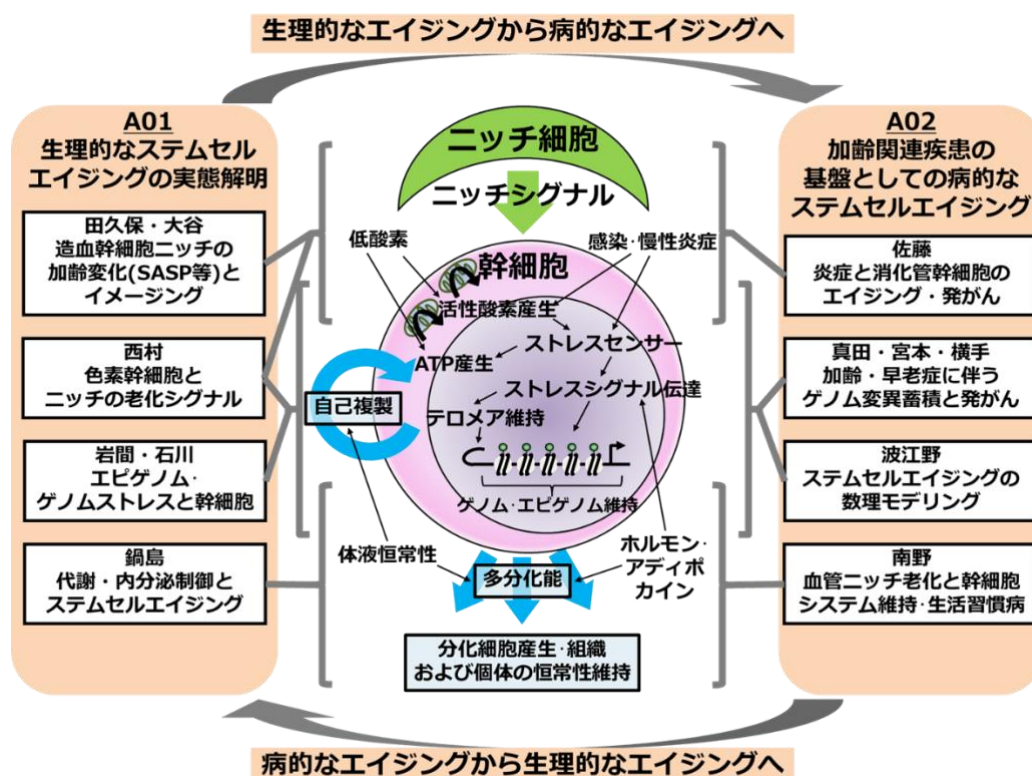


様の老化シグナルの関与が確認されてきた。一方で、DNA 損傷センサーキナーゼやテロメラーゼ、ポリコーム群ヒストン修飾蛋白は、老化プロセスを抑制し抗老化作用を有する。このように、モデル生物や細胞を用いた老化研究は長足の進展を示してきたが、その知見は高等動物の個体の寿命や加齢に伴う生理的変化の理解には十分にリンクしていない状況があった。また、加齢関連疾患という人類の切実な課題にも十分に対応していないと考えられた。そこで、超高齢社会を迎えた現代において、これまでに得られた老化研究の知見を、ヒトをはじめとした高等動物の加齢において十分に検証する必要があると考えた。

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、ニッチにおいて様々なストレスを回避する。例えば、ニッチに存在する造血幹細胞は細胞周期から離れた G0 期に回避する。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かった。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った (Signer & Morrison, *Cell Stem Cell* 2013;12:152)。このような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全目的命題である。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となった。

- 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方向性を持って、本領域研究を申請し、開始した。



## 2. 研究領域の設定目的の達成度（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、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

「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した。そのために、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、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、加齢変化を加速す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た。幹細胞ならびにニッチの加齢変化の特性が**多くの幹細胞システム**(造血幹細胞、毛包・色素・表皮幹細胞、腸管上皮幹細胞、骨格筋幹細胞、神経幹細胞、精子幹細胞)について明らかとなるとともに、**様々な加齢ストレス**(エピゲノム異常、ゲノム異常、DNA 損傷応答、ニッチ因子の減少、代謝異常、骨髄障害ストレス、細胞老化随伴分泌現象、感染、炎症、高脂肪食、糖代謝など)のステムセルエイジングへ影響が解明された。また、多くの課題が A02 と連動する成果に発展した。全体的に設定した目標の多くが達成され、ステムセルエイジングの特性の本体に迫る成果が得られた。

**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**の検証を進めた。加齢造血幹細胞において抑制性のヒストン修飾H3K27me3を触媒するポリコム群複合体PRC2の機能が低下し、抑制されていた遺伝子群の発現が亢進傾向にあることを見出し、この変化が加齢ニッチ依存性であり、酵素活性を担うEZH2のS21のリン酸化の亢進がPRC2の機能低下に関わることを同定した。この変化は感染や骨髄抑制などの加齢ストレスによって促進されることから、ニッチ依存的な造血幹細胞エイジングの一機序と考え解析を進めている(論文準備中)。高齢者で急増するクローン性造血幹細胞腫瘍(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*欠損マウス造血幹細胞の解析から、PRC2の機能低下がこれらの加齢関連造血幹細胞腫瘍の発症につながること (*Blood* 2015)、これらの疾患に頻度の高いドライバー変異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)。PRC1分子BCORの機能低下もEZH2同様に高齢者造血幹細胞腫瘍の発症を促進することが明らかとなり (*J Exp Med* 2017; *Blood* 2018)、造血幹細胞の加齢に伴うポリコム機能の低下が、造血幹細胞腫瘍の発症を促進する**エピゲノム要因**の一つであることが示された。分担研究者の石川は、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を進め、加齢ストレスとしてのDNA損傷ストレスが各組織幹細胞に与えるインパクトについて解析を進めている。

**計画研究2** 西村は、毛包老化をモデルとして白髪に着目して研究を行なった。まず、老化シグナルを白毛化シグナルと発癌シグナルに分け、それぞれによって色素幹細胞がどのような運命や挙動を示すのか、その運命追跡、シグナルの同定を行い、組織の老化または癌化との関係性を探った。その結果、色素幹細胞にとっての**ニッチ細胞**である毛包幹細胞が加齢に伴って顕著なストレス応答を示しDNA損傷の蓄積が見られること、DNAの損傷修復に関わる分子の発現が低下し**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、色素幹細胞にとってのニッチに相当する毛包幹細胞がその基底膜において発現する17型コラーゲンが、ニッチ自身の維持において必須であるのみならず、色素幹細胞の維持においても必須であり、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証明した。さらに、ニッチ(毛包幹細胞)が加齢や枯渇ストレスによって17型コラーゲンの発現を失い、色素幹細胞の維持も不完全となること、ニッチの喪失により組織自体がミニチュア化して次第に毛を生やす機能を失うことを確認し、毛包に**幹細胞を中心とした老化プログラム**が存在することを明らかにした (*Science* 2016)。同様に表皮においても幹細胞中心性の老化プログラムを確認し、幹

細胞間の相互作用を経て表皮の質を維持しており、表皮幹細胞と隣接する色素細胞の維持にも関わることを示した (*Nature* 2019)。

**計画研究3** 鍋島は、多彩な加齢関連疾患を発症する  $\alpha$ -klotho 変異マウスにおいて、持続的なビタミン D の活性化やリン酸濃度の顕著な亢進などの代謝異常が、どのように幹細胞のエージングに関わるのかについて解析を進めた。これまでに、 $\alpha$ -klotho 変異マウスでは、早期老化症状の発症に伴い、腎臓、皮膚、小腸、血管などで顕著な細胞死、組織破壊が生じ、代償性の幹細胞増殖とそれに続く幹細胞の枯渇が起こることを見出し、介入試験によりビタミン D の持続的な活性亢進あるいは血中リン酸濃度の顕著な亢進が、 $\alpha$ -klotho 変異マウスの多彩な表現型の要因であることを確認した。また、Calpain1 の機能亢進が認められ、Calpain1 阻害剤投与により組織破壊・早老症状の改善を認めた (*Sci Rep* 2014)。この結果から、全身性の代謝異常が組織破壊を介して幹細胞の枯渇を促進し、老化症状を促進することが明らかになった。また、老化制御因子 Sirtuin の活性化に必須の分子である NAD、及び、その前駆体である NMN の血中濃度は加齢に伴い低下する。一方、NMN 投与による幹細胞の増殖促進が報告されている。そこで、 $\alpha$ -klotho 変異マウスにおける NAD 代謝について解析し、 $\alpha$ -klotho 変異マウスにおいては副次的経路(主要経路と副次的経路がある)が顕著に亢進していることを見出した。 $\alpha$ -klotho 変異マウスにおける幹細胞の維持、枯渇に NMN・NAD+代謝の変容がどのように関わるのかについての解析が課題となっており、進行中である。

**計画研究4** 田久保は、造血幹細胞ニッチの加齢メカニズムと、加齢ニッチが誘導する造血幹細胞の特性変化の分子機構を詳細に解析した。その過程で、ニッチに加齢変化をもたらす各種ストレス(感染・炎症・移植・造血器腫瘍)によって、骨髓ニッチに構造的・機能的なリモデリングが生じて幹細胞の動態や性質が変化することを明らかにした (*Blood* 2014; *Cell Rep* 2015)。すなわち、骨髓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。とりわけ急性の骨髓障害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* 2016)。また、造血幹細胞の細胞分裂を抑制するニッチ細胞として骨髓血管近傍の巨核球を同定した (*J Exp Med* 2015)。分担研究者の大谷は、老化した組織やがん微小環境において構成細胞の性質が変化し、細胞老化と細胞老化随伴分泌現象 (SASP) を起こすことに注目し、SASP による抗腫瘍免疫の抑制機構や、SASP 因子同士の相互作用といった個体老化の新規メカニズムを見出した (*Cancer Discovery*, 2017)。

**公募班員** 平尾は、高脂肪食という異常な栄養環境が幹細胞ストレスであり、これに抗する適応シグナルとして Spred1 を中心とした分子制御システムが機能することを同定し、幹細胞エージング制御システムとしての関与が示唆された (*Cell Stem Cell* 2018)。滝澤は、加齢ストレスの一つであるグラム陰性細菌の感染時に、菌体成分が骨髓の造血幹細胞に直接作用し、シグナルの活性化とそれに続く増殖ストレスにより造血幹細胞機能の低下を引き起こすことを見出した (*Cell Stem Cell* 2017)。篠原は、in vivo の精子幹細胞は休眠することなく持続的に自己複製分裂を行い、長期間精子形成に寄与することを明らかにした (*Dev Cell* 2016)。また、糖代謝経路の活性化が精子幹細胞の自己複製増殖を亢進することを明らかにし (*Genes Dev* 2016)、精子幹細胞エージングの特性を明らかにした。

## A02: 加齢関連疾患とステムセルエージング

加齢関連疾患の発症メカニズム・病態をステムセルエー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ージングが、老化形質の促進や病態の増悪に繋がる機序を検証した。慢性炎症による腸管上皮幹細胞の加齢変化とゲノム変異獲得の実態解明や、ヒト大腸腫瘍オルガノイドを用いた新規解析法の開発、血管老化によるステムセルエージングの実態解明、血管老化に伴う老化代謝産物・抗原の同定、クローン造血モデルマウスの作成と解析、新規筋再生法の開発など、多くの成果が得られた。領域内共同研究による数理モデリングも、幹細胞を頂点とした組織の頑強性の評価系の構築などに成果が得られた。経時的な臨床検体を用いた解析も実施し、加齢に伴い変異を獲得した造血幹細胞がクローン拡大するクローン造血と骨髓球系腫瘍発症の関連の解明や、早老症 Werner 症候群患者のクローン造血の実態の解析に成果を得た。これらの成果から、加齢関連疾患の発症メカニズム・病態とステムセルエージングの関連が様々な観点から明らかにされ、設定した目標の多くが達成された。

**計画研究5** 波江野は、幹細胞を頂点とした階層構造を持つ組織を**数理モデリング**によって仮想的に構築し、細胞の特性を表すパラメータを網羅的に変化させることで、組織破綻に対する頑強性の評価をモンテカルロ法を用いた確率シミュレーションによって実施した。細胞の特性変化に依存した組織変容までにかかる時間と一定時間組織内に留まっている突然変異の平均数に関する理論式の導出も行った。さらに、造血や大腸など特定の組織構造において、領域内共同研究者の実験データに基づいたパラメータを収集し、特性変化の解明を行った。これまでに、分化した細胞の分裂回数と細胞の数が多いと幹細胞における突然変異の蓄積率は低くなりがん発症までの待ち時間が長くなること、幹細胞数が多い方ががん発症までの待ち時間が短くなることなど、幹細胞の形質転換に必要な突然変異の数と組織構造の複雑さに関する関係性を明らかにした (*Plos One* 2014; *Sci Rep* 2015; *Sci Rep* 2015; *Cell Rep* 2015; *Cancer Res* 2017)。

**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、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、全エク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および遺伝子レポーターモデルを構築した (*Nat Protocol* 2015, *Nat Med* 2015, *Nature* 2017)。また、様々な正常および疾患ヒト消化器上皮からオルガノイドを樹立およびゲノム編集による遺伝学的な疾患モデルを構築した (*Cell Stem Cell* 2016, *Cell Stem Cell* 2018, *Cell* 2018)。これらの研究から加齢に伴って蓄積していく遺伝子変異の発がんへのインパクトをプロスペクティブに実証した。ヒト大腸上皮において加齢とともに蓄積する single nucleotide variant (SNV) のダイナミクスを解析し、ゲノム当たりの SNV/年の測定に成功した (*Nature* 2016)。さらに、このようなゲノム変化の炎症性疾患による変化についても測定し、慢性炎症によって蓄積する遺伝子変異を特定した (*under revision*)。

**計画研究7** 南野は、加齢やゲノムストレスに伴う様々な刺激が、どのように**血管ニッチ**に影響を与え、幹細胞の機能不全に関与するかについて解析を行った。加齢マウスや放射線曝露モデル、血管特異的 p53/Mdm 遺伝子改変マウスを用いて解析を進めた結果、骨髄類洞血管における老化シグナルの活性化が、血管ニッチの構造的・機能的なりモデリングを誘導し、造血幹細胞の機能低下を促進することが明らかとなった (*Exp Hematol* 2017)。さらに、加齢モデルや心不全モデルのオミックス解析から、**血管老化**に伴い増加する代謝産物 (Seno-metabolite) や老化抗原 (Seno-antigen) を同定し、これらの分子がステムセルエイジング制御の標的となりうるか、検証を進めている。

**計画研究8** 真田と宮本、横手 (分担研究者)、菊繁、片岡 (連携研究者) は、造血幹細胞が加齢に伴い変異を獲得しクローン拡大する**クローン造血**が、加齢に伴い著増する骨髄異形成症候群 (MDS) や再生不良性貧血の発症・進展の基盤にあることを、経時的な臨床検体の解析により明らかにした (*N Eng J Med* 2015; *Nat Genet* 2017)。早老症 Werner 症候群患者の末梢血や同症候群から発症した MDS のゲノム解析においては、予想外に高齢者に見られるクローン造血は認められず、異なる老化・腫瘍発症機構の存在が示唆された (論文準備中)。また、MDS やクローン造血に高頻度に観察される RNA スプライシング分子変異の分子病態を解明した (*Nat Commun* 2018; *Blood* 2018)。慢性リンパ球性白血病の造血幹細胞分画と白血病細胞の遺伝子解析を行い、変異の多くが既に幹細胞レベルで獲得されていることを明らかにした (*Cancer Discovery* 2014)。さらに、急性骨髄性白血病において、白血病幹細胞特異的分子 TIM-3 のリガンドである galectin-9 が白血病細胞自身から分泌され、恒常的なシグナルが維持される autocrine loop を同定した (*Cell Stem Cell* 2015)。

**公募班員** 北村は、加齢に伴うクローン造血で変異が認められるエピジェネティック分子 *ASXL1* の変異マウスが、造血の前がん病態を示すとともに、**クローン性造血**のモデルとして有用であることを明らかにした (*J Exp Med* 2018)。

長澤は、骨髄ニッチ CAR 細胞が特異的に転写因子 Ebf3 発現し、その発現が加齢に伴い低下すること、CAR 細胞の骨芽細胞への分化抑制を介した骨髄腔の維持に Ebf3 の発現維持が必須であることを見出し、**加齢ニッチ細胞維持機構**の特性を明らかにした (*Genes Dev* 2018)。湯浅は、顆粒球コロニー刺激因子が骨格筋の幹細胞である筋衛星細胞の活性化・増殖・分化を促進し、**骨格筋再生**を促すことを発見した (*Nat Commun* 2015)。

### 3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

特に大きな問題は生じなかったものの、以下のような問題に対してそれぞれに対応策を講じ、研究推進に努めた。

- 1) 採取できる幹細胞数が少ないことから、様々な解析を行う上で問題になることが多々あった。例えば、西村らの色素幹細胞のゲノム解析において、whole genome sequencing を行うことができなかったが、既報論文をもとに発癌関連遺伝子として解析すべきものを絞り込んだ上で droplet digital PCR にて対処した。
- 2) マウスモデルを用いた解析が中心となるプロジェクトについては、研究の進展により多くの種類のマウスを用いることにより、スペース的な問題が多々生じた。さらに、加齢変化の解析のためには長期的な解析が欠かせず、予想以上に時間がかかることも多く経験した。これらに対しては、スペースの確保などで対処したものの、終了できずに継続中のプロジェクトも多く、これらに関しては今後も解析を続け、論文発表の形で取りまとめる予定である。
- 3) 加齢マウスを十分に用意するには時間的・コスト的問題をクリアする必要があり、課題であった。これに対しては、田久保が高齢マウスを供給する体制をクレアと共同で構築して、班員の研究推進に貢献した。
- 4) 波江野が行った数理モデリングにおいて、組織構造を複雑にした場合、数理解析による組織変容特徴量に関する理論式の導出が困難となることが多々あった。これに対しては、コンピュータシミュレーションによる大規模な網羅的解析を行い対応した。
- 5) Cre-LoxP システムによるマウスの解析プロジェクトにおいては、予想外に遺伝子組換え効率が悪いケースを複数回経験した。例えば、南野が当初用いた内皮細胞特異的 Cdh5-Cre マウス (Ralf Adams et al., Blood 2009) は標的遺伝子の欠失効率が 20%台と著しく不良であった。そこで、慶應大学の久保田らが開発した Cdh5-BAC-CreERT2 マウス (Cell 2014) に変更することで速やかに問題の解決を図ることができた。このような情報は領域内研究者間での共有に努めた。

#### 4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2 ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価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指摘を受けた事項への対応状況＞

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。

対応：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。

対応：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。

対応：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。

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。

対応：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た。

##### ＜中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況＞

中間評価の所見において以下のコメントをいただいた。

「本研究領域の設定目的である加齢関連疾患を「幹細胞の老化」という新しい観点から解明することを目指し、研究遂行能力が非常に高い研究代表者により、基礎から臨床までをカバーする研究が順調に進められており、数多くのインパクトのある研究成果を論文発表している点は評価に値する。特筆すべきは毛包幹細胞が色素幹細胞のニッチとして働き、その加齢変化が白髪や毛髪減少の発症に関与する点を明らかにした研究成果である。その他、造血幹細胞のエピゲノム変化が老化やニッチにおける機能変化につながることを明らかにした研究や、老化の数理モデル解析などは、本領域研究を推進させる上で重要であり、今後の進展とより一層の領域内連携が期待される。審査結果の所見において指摘された点についても適切に対応されており、若手研究者の支援についても評価できる。

一方で、幹細胞研究であっても老化に関連しない研究や、老化研究であっても幹細胞に重点を置いていない研究など、本研究領域の最終目標との関連が不明確な研究が散見されており、現在の状況では研究領域全体の

方向性が統一されていない印象がある。今後は領域代表者のリーダーシップの下に、「ステムセルエイジング」の研究理念を改めて研究領域全体に浸透させ、個々の研究を体系化して領域研究として集約させていくことが必要である。」

#### 中間評価への対応

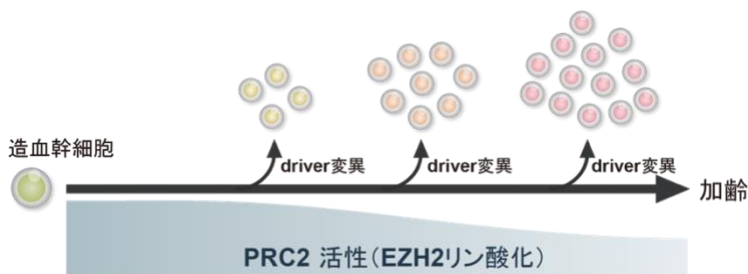
本領域研究の開始に当たっては、幹細胞生物学と老化生物学、および疾患生物学の3者を、『ステムセルエイジングと疾患』という共通の命題のもとに融合した領域の創出を試みた。したがって、これまで幹細胞研究を行っていた研究者が老化の観点を、あるいは老化研究や疾患研究を主に行っていた班員が幹細胞的観点を重点に置いた解析を進めるのには、それなりの時間が必要であった。中間評価時点ではそのような課題が十分な成果を示せずに、「幹細胞研究であっても老化に関連しない研究や、老化研究であっても幹細胞に重点を置いていない研究などがあるよう」との評価をいただいたものと理解している。しかしながら、研究領域全体の方向性については、領域代表として繰り返し説明し、また各研究者と議論を繰り返してきた。本最終報告書では、いずれの課題も幹細胞やニッチのエイジングの観点を重点に置いた研究を推進したことが伝わるものと自負している。ただ、加齢研究には時間を要する問題があり、十分な論文などの成果にまだつながっていないものも多い。実際、領域代表自身も多くのプロジェクトが現在も継続中である。加齢研究は今後益々重要性が高まる領域であり、その研究の核として、ステムセルエイジング研究が発展することは疑いようのない段階にまで研究は進みつつある。本領域研究の成果を十分に社会に還元するためにも、継続プロジェクトに関してしっかりとフォローしていきたい。

**5. 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。

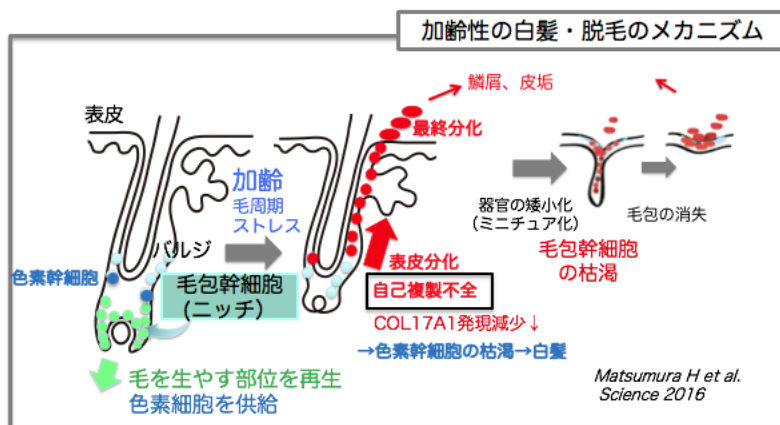
**A01: ステムセルエイジングの特性**

**計画研究 1** 岩間は、造血幹細胞の加齢に伴う**エピゲノム変化**の検証を進めた。加齢造血幹細胞において抑制性のヒストン修飾 H3K27me3 を触媒するポリコーム群複合体 PRC2 の機能が低下し、抑制遺伝子群の発現が亢進傾向にあることを見出し、この変化が加齢ニッチ依存性であり、酵素活性を担う EZH2 の S21 のリン酸化の亢進が PRC2 の機能低下に関わることを同定した。この変化は感染や骨髄抑制などの加齢ストレスによって促進されることから、ニッチ依存的な造血幹細胞エイジングの一機序と考えられる（論文準備中）。高齢者で急増するクローン性造血幹細胞腫瘍（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* 欠損マウス造血幹細胞の解析から、PRC2 の機能低下がこれらの加齢関連造血幹細胞腫瘍の発症につながることを（*Blood* 2015）、これらの疾患に頻度の高いドライバー変異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 領域内共同研究; *J Exp Med* 2016）。PRC1 分子 BCOR の機能低下も EZH2 同様に高齢者造血幹細胞腫瘍の発症を促進することが領域内共同研究から明らかとなり（*J Exp Med* 2017; *Blood* 2018）、造血幹細胞の加齢に伴うポリコーム機能の低下が、造血幹細胞腫瘍の発症を促進する**エピゲノム要因**の一つであることが示された。



**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ること、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）。さらに、表皮においても同様の幹細胞中心性の老化プログラムが存在することを確認した（*Nature* 2019）。

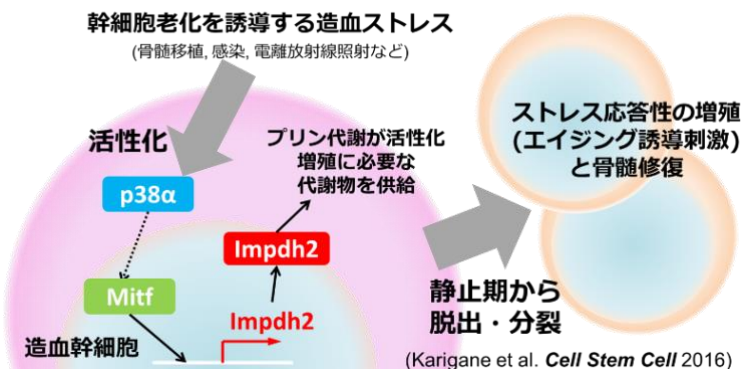


**計画研究 3** 鍋島は、多彩な加齢関連疾患を発症する *α-klotho* 変異マウスにおいて、早期老化症状の発症に伴い、



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)。この結果から、**全身性の代謝異常**が組織破壊を介して幹細胞の枯渇を促進し、老化症状を促進することが明らかになり、 $\alpha$ -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。。老化制御因子 Sirtuin の活性化に必須の分子である NAD<sup>+</sup>、及び、その前駆体である NMN の濃度は加齢に伴い低下する。一方、NMN の投与は幹細胞の増殖を促進する。そこで、 $\alpha$ -klotho 変異マウスにおける NAD 代謝を解析し、変異マウスにおいては副次的経路(主要経路と副次的経路がある)が顕著に亢進していることを見出した。 $\alpha$ -klotho 変異マウスにおける幹細胞の維持、枯渇に NMN・NAD<sup>+</sup>代謝の変容がどのように関わるかが次の課題である。

**計画研究 4** 田久保は、造血幹細胞の**新たなニッチ**を構成する要素として、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 $\alpha$  と下流の転写因子 Mitf 及びプリン代謝酵素 Impdh2 の発現上昇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)。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。

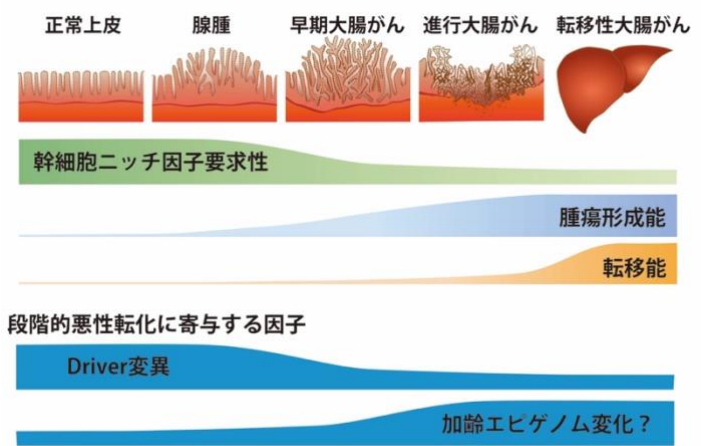


**公募研究** 平尾は、高脂肪食という異常な**栄養環境**が幹細胞ストレスであり、これに抗する適応シグナルとして Spred1 を中心とした分子制御システムが機能することを同定し、幹細胞エイジング制御システムとしての関与が示唆された (*Cell Stem Cell* 2018)。滝澤は、加齢ストレスの一つであるグラム陰性細菌の**感染**時に、菌体成分が骨髄の造血幹細胞に直接作用し、シグナルの活性化とそれに続く増殖ストレスにより造血幹細胞の機能を引き起こすことを見出した (*Cell Stem Cell* 2017)。篠原は、in vivo の精子幹細胞は休眠することなく持続的に自己複製分裂を行い、長期間精子形成に寄与することを明らかにした (*Dev Cell* 2016)。また、**糖代謝**経路の活性化が精子幹細胞の自己複製増殖を亢進することを明らかにし (*Genes Dev* 2016)、精子幹細胞エイジングの特性を明らかにした。

## 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た (*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)。さらに、肝組織の細胞動態を数理モデルで表し、肝切除後の肝臓再生臨床データを再現することに成功した (*Sci Rep* 2016)。その他にも Johns Hopkins Hospital, Sloan-Kettering Cancer Center の研究者らと国際的な共同研究を行い、膵臓からがんが発症する過程に関する数理モデル解析を行なった (*Cancer Res* 2017)。

**計画研究 6** 佐藤は、最適化したオルガノイド培養技術により、クローン化効率の改善を達成し、ヒト生体内に加齢とともに蓄積するゲノム変異の定量解析に成功した (*Cell Stem Cell* 2018; *Nature* 2016)。本技術を用い、潰瘍性大腸炎における加齢とゲノム変異蓄積の解析を行い、慢性炎症によって変異蓄積が加速すること、慢性炎症に抵抗性を示す特定の遺伝子変異の蓄積を示すことを見出した (*under revision*)。さらに、様々な消化器疾患オルガノイドライブラリーの樹立によって、幹細胞の獲得変異によって幹細胞機能がどのような変化を引き起こすかの



因果性を示した (*Cell Stem Cell* 2016; *Cell Stem Cell* 2018; *Cell* 2018)。このような成果によって、加齢と幹細胞ニッチという時空間的なコンテキストにおいて、変異幹細胞が受ける選択圧や生存メカニズムに対する洞察を得た。さらに、オルガノイドに対する効率的なゲノム編集を確立しており、本技術によって、加齢や腫瘍などに関連した疾患関連遺伝子変異の消化器上皮に対するプロスペクティブな解析が可能となった (*Nature Med* 2015)。

**計画研究 7** 南野は、血管内皮細胞特異的 p53/Mdm2/Mdm4 ノックアウトマウスを用いた検証で、骨髓類洞血管における加齢シグナルの活性化が**血管ニッチ**の構造的・機能的なりモデリングを誘導し、造血幹細胞の機能低下を促進すること (*Exp Hematol* 2018 領域内共同研究)、血管老化シグナルの活性化は炎症を惹起することで心不全の病態悪化に関与すること (*JMCC* 2015)、メタボリックストレスによる血管老化シグナルは糖尿病に伴う血管機能障害や虚血時の骨格筋組織修復、骨格筋代謝を負に制御していること (*Cell Rep* 2014; *JMCC* 2019) を明らかにした。さらに、加齢モデルや心不全モデルのオミックス解析から、**血管老化**に伴い増加する代謝産物 (Seno-metabolite) や老化抗原 (Seno-antigen) を同定し、ステムセルエイジングに関与する可能性があることを明らかにした (領域内共同研究、論文投稿中)。

**計画研究 8** 真田と宮本、横手(分担研究者)、菊繁、片岡(連携研究者)は、造血幹細胞が加齢に伴い変異を獲得しクローン拡大する**クローン造血**が、骨髓異形成症候群 (MDS) や再生不良性貧血の発症・進展の基盤にあることを、経時的な臨床検体の解析により明らかにした (*N Eng J Med* 2015; *Nat Genet* 2017)。早老症 Werner 症候群患者の末梢血や同症候群から発症した MDS のゲノム解析においては、予想外に高齢者に見られるクローン造血は認められず、異なる老化・腫瘍発症機構の存在が示唆された(論文準備中)。また、MDS やクローン造血に高頻度に観察される RNA スプライシング分子変異の分子病態を解明した (*Nat Commun* 2018; *Blood* 2018)。慢性リンパ球性白血病の造血幹細胞分画と白血病細胞の遺伝子解析を行い、変異の多くが既に幹細胞レベルで獲得されていることを明らかにした (*Cancer Discovery* 2014)。さらに、急性骨髄性白血病において、白血病幹細胞特異的分子 TIM-3 のリガンドである galectin-9 が白血病細胞自身から分泌され、恒常的なシグナルが維持される autocrine loop を同定した (*Cell Stem Cell* 2015)。

**公募研究** 北村は、加齢に伴うクローン造血で変異が認められるエピジェネティック分子 *ASXL1* の変異マウスが、造血の前がん病態を示すとともに、**クローン性造血**のモデルとして有用であることを明らかにした (*J Exp Med* 2018)。

長澤は、骨髓ニッチ CAR 細胞が特異的に転写因子 Ebf3 発現し、その発現が加齢に伴い低下すること、CAR 細胞の骨芽細胞への分化抑制を介した骨髓腔の維持に Ebf3 の発現維持が必須であることを見出し、**加齢ニッチ細胞維持機構**の特性を明らかにした (*Genes Dev* 2018)。湯浅は、顆粒球コロニー刺激因子が骨格筋の幹細胞である筋衛星細胞の活性化・増殖・分化を促進し、**骨格筋再生**を促すことを発見した (*Nat Commun* 2015)。

## 6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（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についても記述してください。

### <発表論文>（すべて査読あり、260本から抜粋）

研究項目 A01 ステムセルエイジングの特性

A01-1（計画・岩間、分担・石川） 計 33 件（全て査読あり）(\*Corresponding author)

- ▲Miyagi S, et al., and \*Iwama A. The chromatin binding protein Phf6 restricts the self-renewal of hematopoietic stem cells. *Blood* 133:2495-2506, 2019.
- ▲Tara S, et al., and \*Iwama A. *Bcor* insufficiency promotes initiation and progression of myelodysplastic syndrome. *Blood* 132:2470-2483, 2018.
- ▲Wang C, et al., \*Iwama A, \*Sashida G. Ezh2 loss promotes transformation of early T cell precursors by propagating pathogenic DNA hyper-methylation at T-cell developmental regulator genes. *J Clin Invest* 128:3872-3886, 2018.
- ▲Tanaka T, et al., and \*Iwama A. Internal deletion of BCOR reveals a tumor suppressor function for BCOR in T lymphocyte malignancies. *J Exp Med* 210:2901-2913, 2017.
- ▲Rizq O, et al., and \*Iwama A. Dual inhibition of EZH2 and EZH1 sensitizes PRC2-dependent tumors to proteasome inhibition. *Clin Cancer Res* 23:4817-4830, 2017.
- ▲Hasegawa N, et al., and \*Iwama A. Impact of combinatorial dysfunctions of Tet2 and Ezh2 on the epigenome in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 31:861-871, 2017.
- ▲Sashida G, et al., and \*Iwama A. 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* 213:1459-1477, 2016.
- ▲Koide S, et al., and \*Iwama A. Setdb1 maintains hematopoietic stem and progenitor cells by restricting the ectopic activation of non-hematopoietic genes. *Blood* 128:638-649, 2016.
- ▲Mochizuki-Kashio M, et al., and \*Iwama A. Ezh2 loss in hematopoietic stem cells predisposes mice to develop heterogeneous malignancies in an Ezh1-dependent manner. *Blood* 126:1172-1183, 2015.
- ▲Mishima Y, et al., and \*Iwama A. Histone acetylation mediated by Brd1/Brpf2 is crucial for *Cd8* gene activation during early thymocyte development. *Nat Commun* 5:5872, 2014.
- Hirai Y, Tamura M, Otani J, and \*Ishikawa E. NEK6-mediated phosphorylation of human TPP1 regulates telomere length through telomerase recruitment. *Genes Cells* 21: 874-889, 2016.

A01-2（計画・西村） 計 5 件（査読あり）

- ▲Liu N, et al., and \*Nishimura EK. Stem cell competition orchestrates skin homeostasis and ageing. *Nature* 568:344-350, 2019.
- ◎▲Matsumura H, et al., and \*Nishimura EK. Hair follicle aging is driven by transepidermal elimination of stem cells via COL17A1 proteolysis. *Science* 351:575, 2016.
- ▲Okamoto N, et al., and \*Nishimura EK. A melanocyte-melanoma precursor niche in sweat glands of volar skin. *Pigment Cell & Melanoma Research* 27:1039-1050, 2014.
- Ueno M, et al., and \*Nishimura EK. Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during a hair cycle. *Pigment Cell & Melanoma Research* 27:540-551, 2014.

A01-3（計画・鍋島） 計 19 件（査読あり）

- ▲Maruyama N, et al., and \*Nabeshima Y. Establishment of a highly sensitive sandwich ELISA for the N-terminal fragment of titin in urine. *Sci Rep* 6:39375, 2016.
- ▲\*Inada A, et al., and Nabeshima Y. Effects of 17β-estradiol and androgen on glucose metabolism in skeletal muscle. *Endocrinology* 157:4691-4705, 2016.
- ▲\*Inada A, et al., and Nabeshima Y. Adjusting the 17β-Estradiol to Androgen Ratio Ameriorates Diabetic Nephropathy *J American Society of Nephrology* 27:3035-3050, 2016.
- ◎▲Kobayashi K, et al., and \*Nabeshima Y. Hepatocyte β-Klotho regulates lipid homeostasis but not body weight

in mice. *FASEB J* 30:849-862, 2016.

20. ▲Nabeshima Y, et al., and \*Nabeshima Y. Calpain 1 inhibitor BDA-410 ameliorates  $\alpha$ -klotho-deficiency phenotypes resembling human aging-related syndromes. *Sci Rep* 4:5847, 2014.

A01-4 (計画・田久保、分担・大谷) 計 39 件 (査読あり)

21. ▲Karigane D, et al., and \*Takubo K. p38 $\alpha$  Activates Purine Metabolism to Initiate Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Cycling in Response to Stress. *Cell Stem Cell* 19:192-204, 2016
22. ▲#Nakamura-Ishizu A, #Takubo K, (#equal contribution) et al., and \*Suda T. CLEC-2 in megakaryocytes is critical for maintenance of hematopoietic stem cells in the bone marrow. *J Exp Med* 212:2133-2146, 2015
23. ▲Kobayashi H, et al., and \*Takubo K. Bacterial c-di-GMP affects hematopoietic stem/progenitors and their niches through STING. *Cell Rep* 11:71-84, 2015
24. ▲#Nakamura-Ishizu A, #\*Takubo K (#equal contribution), Fujioka M, Suda T. Megakaryocytes are essential for HSC quiescence through the production of thrombopoietin. *Biochem Biophys Res Commun* 454:353-357, 2014
25. ◎▲Loo TM, et al., and \*Ohtani N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* 7:522-538, 2017.
26. ▲Sato S, et al., \*Ohtani N, \*Hara E. Ablation of the p16INK4a tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nat Commun* 6: 7035, 2015.

A01 (公募・古舘) 計 0 件

A01 (公募・樗木) 計 1 件 (査読あり)

27. ▲Asano J, Sato T, et al., and \*Ohteki T. Intrinsic Autophagy Is Required for the Maintenance of Intestinal Stem Cells and for Irradiation-Induced Intestinal Regeneration. *Cell Reports* 20:1050-1060, 2017

A01 (公募・平尾) 計 8 件 (査読あり)

28. ▲Tadokoro Y, et al., \*Hirao A. Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress. Spred1 safeguards hematopoietic homeostasis against diet-induced systemic stress. *Cell Stem Cell* 22:713-725, 2018.
29. ▲Ali MAE, et al., and \*Hirao A. Functional dissection of hematopoietic stem cell populations with a stemness-monitoring system based on NS-GFP transgene expression. *Sci Rep* 7:11442, 2017.

A01 (公募・篠原) 計 7 件 (査読あり)

30. ◎▲\*Kanatsu-Shinohara M, Naoki N, and Shinohara T. Nonrandom contribution of left and right testes to germline transmission from mouse spermatogonial stem cells. *Biol Reprod* 92:902-910, 2017.
31. ▲Shinohara T, et al., \*Kanatsu-Shinohara M, and \*Kazuki Y. Transfer of a mouse artificial chromosome into spermatogonial stem cell generates transchromosomal mice. *Stem Cell Reports* 9:1180-1191, 2017.
32. ▲Kanatsu-Shinohara M, et al., and \*Shinohara T. Myc/Mycn-mediated glycolysis enhances mouse spermatogonial stem cell self-renewal. *Genes Dev* 30:2637-2648, 2016.
33. ▲Tanaka T, Kanatsu-Shinohara M, Lei Z, Rao CV, and \*Shinohara T. The luteinizing hormone-testosterone pathway regulates mouse spermatogonial stem cell self-renewal by suppressing WNT5A expression in Sertoli cells. *Stem Cell Reports* 7:279-291, 2016.
34. ◎▲\*Kanatsu-Shinohara M, Naoki H, and Shinohara T. Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells. *Dev Cell* 38:248-261, 2016.
35. ▲Kanatsu-Shinohara M, Morimoto H, and \*Shinohara T. Fertility of male germline stem cells following spermatogonial transplantation in infertile mouse models. *Biol Reprod* 94:112, 2016.

A01 (公募・高岡) 計 1 件 (査読あり)

36. ▲\*Takaoka K, Nishimura H, and \*Hamada H. Both Nodal signalling and stochasticity select for prospective distal visceral endoderm in mouse embryos. *Nature Commun* 8:1492, 2017.

A01 (公募・片山) 計 1 件 (査読あり)

37. ▲Kawano Y, et al., and \*Katayama Y. G-CSF-induced sympathetic tone provokes fever and primes anti-mobilizing functions of neutrophils via PGE<sub>2</sub>. *Blood* 129:587-597, 2017.

A01 (公募・松井) 計 8 件 (査読あり)

38. ▲Kadono M, et al., and \*Matsui H. Biological implication of somatic DDX41 p.R525H mutation in acute myeloid leukemia. *Exp Hematol* 44:745-754, 2016.

A01 (公募・滝澤) 計 6 件 (査読あり)

39. \*Takizawa H, et al., and Manz MG. Pathogen-induced TLR4-TRIF innate immune signaling in hematopoietic stem cells promotes proliferation but reduces competitive fitness. *Cell Stem Cell* 21:225-240, 2017.
40. ▲Kovtonyuk LV, Markus G, \*Manz, and \*Takizawa H. Enhanced thrombopoietin but not G-CSF receptor stimulation induces self-renewing hematopoietic stem cell divisions in vivo. *Blood* 23:3175-3179, 2016.

A01 (公募・佐田) 計 1 件 (査読あり)

41. ▲ Changarathil G, et al., \*Sada A, and Yanagisawa H. Wild-type and SAMP8 mice show age-dependent changes in distinct stem cell compartments of the interfollicular epidermis. *PLoS One* 14:e0215908, 2019.

A01 (公募・原) 計0件 (査読あり)

A01 (公募・中島) 計4件 (査読あり)

42. Sakai A, et al., and \*Nakashima K. Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:4264-4269, 2018.

A02-1 (計画・波江野) 計9件 (全て査読あり)

43. ◎▲ Yamamoto KN, et al., and \*Haeno H. Personalized Management of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Patients through Computational Modeling. *Cancer Res* 77:3325-3335, 2017

44. ◎▲ Yamamoto KN, et al., and \*Haeno H, Uchiyama K. Prediction of postoperative liver regeneration from clinical information using a data-led mathematical model. *Sci Rep* 6:34214, 2016

45. ◎▲ Yamamoto KN, Nakamura A, and \*Haeno H. The evolution of tumor metastasis during clonal expansion with alterations in metastasis driver genes. *Sci Rep* 5:15886, 2015.

46. ◎▲ Yamamoto KN, Hirota K, Takeda S, and \*Haeno H. Evolution of pre-existing versus acquired resistance to platinum drugs and PARP inhibitors in BRCA-associated cancers. *PLoS One* 9:e105724, 2014.

A02-2 (計画・佐藤) 計10件 (全て査読あり)

47. ▲ Nanki K, et al., and \*Sato T. Divergent Routes toward Wnt and R-spondin Niche Independency during Human Gastric Carcinogenesis. *Cell* 174:856-869, 2018.

48. Fujii M, et al., and \*Sato T. Human intestinal organoids maintain self-renewal capacity and cellular diversity in niche-inspired culture condition. *Cell Stem Cell* 23:787-793, 2018.

49. ▲ Shimokawa M, et al., and \*Sato T. Visualization and targeting of LGR5+ human colon cancer stem cells. *Nature* 545:187-192, 2017.

50. ▲ Sugimoto S, et al., and \*Sato T. Reconstruction of the Human Colon Epithelium In Vivo. *Cell Stem Cell* 22:171-176, 2018.

51. Blokzijl F, et al., Sato T, et al., and \*van Boxtel R. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature* 238:260-264, 2016.

52. ▲ Fujii M, et al., and \*Sato T. A colorectal tumor organoid library demonstrates progressive loss of niche factor requirements. *Cell Stem Cell* 18:827-838, 2016.

53. ▲ Matano M, et al., \*Sato T. Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. *Nat Med* 21:256-262, 2015.

54. ▲ Fujii M, Matano M, Nanki K, and \*Sato T. Efficient gene engineering of human intestinal organoid using electroporation. *Nat Protocol* 10:1474-1485, 2015.

A02-3 (計画・南野) 計10件 (全て査読あり)

55. ▲ Yokoyama M, et al., and \*Minamino T. p53 plays a crucial role in endothelial dysfunction associated with hyperglycemia and ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 129:105-117, 2019.

56. ▲ Wakasugi T, et al., and \*Minamino T. Role of smooth muscle cell p53 in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 14: e0212889, 2019.

57. ▲ Yoshida Y, et al., and \*Minamino T. Peptide vaccine for semaphorin3E ameliorates systemic glucose intolerance in mice with dietary obesity. *Sci Rep* 9:3858, 2019.

58. ▲ Si S, et al., \*Minamino T, and \*Iwama A. Hematopoietic insults damage bone marrow niche by activating p53 in vascular endothelial cells. *Exp Hematol* 63:41-51, 2018.

59. ▲ Ikegami R, et al., and \*Minamino T. Gamma-aminobutyric acid signaling in brown adipose tissue promotes systemic metabolic derangement in obesity. *Cell Rep* 24:2827-2837, 2018.

60. ▲ Yoshida Y, et al., and \*Minamino T. p53-induced inflammation exacerbates cardiac dysfunction during pressure overload. *J Mol Cell Cardiol* 85:183-198, 2015.

61. ▲ Yokoyama M, et al., and \*Minamino T. Inhibition of endothelial p53 improves metabolic abnormalities related to dietary obesity. *Cell Rep* 7:1691-1703, 2014.

A02-4 (計画・真田、分担・宮本、横手) 計26件 (全て査読あり)

62. ▲ Nagao Y, et al., Sanada M, Iwama A, \*Ogawa S, and \*Nakaseko C. Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome. *Leukemia* 2019 Jan 11. doi: 10.1038/s41375-018-0348-x.

63. ▲ Kon A, et al., Sanada M, and \*Ogawa S. Physiological *Srsf2* P95H expression causes impaired hematopoietic stem cell functions and aberrant RNA splicing in mice. *Blood* 131:621-635, 2018.

64. ▲Yokoyama A, et al., Sanada M, et al., and \*Ogawa S. Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature* 565:312-317, 2019.
65. Shiozawa Y, et al., Sanada M, et al., and \*Cazzola M. Aberrant splicing and defective mRNA production induced by somatic spliceosome mutations in myelodysplasia. *Nat Commun* 9:3649, 2018.
66. Makishima H, et al., Sanada M, et al., and \*Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet* 49:204-212, 2017.
67. Yoshizato T, et al., Sanada M, and \*Ogawa S. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. *N Engl J Med* 373:35-47, 2015.
68. ▲Miyawaki K, et al., Kikushige Y, et al., Miyamoto T, Maeda T and \*Akashi K. Identification of unipotent megakaryocyte progenitors in human hematopoiesis. *Blood* 129:3332-3343, 2017.
69. ▲Kikushige Y, Miyamoto T, et al., and \*Akashi K. A TIM-3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression, *Cell Stem Cell* 17:341-52, 2015.
70. Damm F, et al., Kikushige Y, et al., and \*Bernard OA. Acquired initiating mutations in early hematopoietic cells of CLL patients. *Cancer Discov* 4:1088-1101, 2014.
71. ▲Zhang C, et al., Yokote K, et al., and \*Lin Z. Matricellular protein CCN3 mitigates abdominal aortic aneurysm. *J Clin Invest* 126:1282-1299, 2016.
72. ▲\*Yokote K, et al., and \*Oshima J. WRN mutation update: mutation spectrum, patient registries, and translational prospects. *Hum Mutat* 38:7-15, 2017.
- A02 (公募・千葉) 計4件 (査読あり)
73. ▲Fujisawa M, et al., and \*Chiba S. Activation of RHOA-VAV1 signaling in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* 32:694-702, 2018.
- A02 (公募・真鍋) 計8件 (査読あり)
74. ▲\*Fujiu K, et al., \*Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med* 23:611-622, 2017.
75. ▲Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, Relaix F, \*Oishi Y. Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle-specific genes in cooperation with MyoD in mice. *Elife* 5:e17462, 2016.
- A02 (公募・山内) 計2件 (査読あり)
76. NAD<sup>+</sup> supplementation rejuvenates aged gut adult stem cells. \*Igarashi M, Miura M, Williams E, Jaksch F, Kadowaki T, \*Yamauchi T, \*Guarente L. *Aging Cell* 18:e12935, 2019.
- A02 (公募・西山) 計6件 (査読あり)
77. Muto Y, \*Nishiyama M, Nita A, Moroishi T, \*Nakayama K.I. Essential role of FBXL5-mediated cellular iron homeostasis in maintenance of hematopoietic stem cells. *Nat Commun* 8:16114, 2017.
78. Katayama Y, \*Nishiyama M, et al., and \*Nakayama K.I. CHD8 haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice. *Nature* 537:675-679, 2016.
- A02 (公募・加藤) 計3件 (査読あり)
79. Ohmaru-Nakanishi T, et al., and \*Kato K. Fibrosis in Preeclamptic Placentas Is Associated with Stromal Fibroblasts Activated by the Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Signaling Pathway. *Am J Pathol* 188:683-695, 2018.
- A02 (公募・堅田) 計2件 (査読あり)
80. ▲Kawamura Y, Katada S, et al., \*Nakashima K. Synergistic induction of astrocytic differentiation by factors secreted from meninges in the mouse developing brain. *FEBS Letters*, 591:3709-3720, 2017.
- A02 (公募・尾池) 計6件 (査読あり)
81. ▲Horiguchi H, et al., and \*Oike Y. ANGPTL2 expression in intestinal stem cell niche controls epithelial regeneration and homeostasis. *EMBO J* 36, 409-424, 2017.
82. ▲Tian Z, et al., and \*Oike Y. ANGPTL2 activity in cardiac pathologies accelerates heart failure by perturbing cardiac function and energy metabolism. *Nat Commun* 7:13016, 2016.
- A02 (公募・湯浅) 計2件 (査読あり)
83. Hayashiji N, \*Yuasa S, et al., and Fukuda K. G-CSF supports long-term muscle regeneration in mouse models of muscular dystrophy. *Nat Commun* 6:6745, 2015.
- A02 (公募・福田) 計10件 (査読あり)
84. ▲\*Yachida S, et al., Fukuda S, Shibata T, and \*Yamada T. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. *Nat Med* Jun 6. Epub.
85. ▲Kikuchi K, et al., Fukuda S, et al., and \*Abe T. Gut microbiome-derived phenyl sulfate contributes to albuminuria in diabetic kidney disease. *Nat Commun* 10:1835, 2019.
86. ▲Kim YG, et al., Fukuda S, et al., and \*Núñez G. Neonatal acquisition of clostridia species protects against

colonization by bacterial pathogens. *Science* 356:315-319, 2017.

87. Satoh K, et al., Fukuda S, Aoki M, and \*Soga T. Global metabolic reprogramming of colorectal cancer occurs at adenoma stage and is induced by MYC. *Proc Natl Acad Sci USA* 114:E7697-E7706, 2017  
A02 (公募・川上) 計 3 件 (査読あり)
88. ▲Shibata E, Ando K, Murase E, and \*Kawakami A. Heterogeneous fates and dynamic rearrangement of wound epidermis-derived cells during zebrafish fin regeneration. *Development* 145:162016, 2018.
89. ▲Ando K, Shibata E, Hans S, Brand M, and \*Kawakami A. Osteoblast production by reserved progenitor cells in zebrafish bone regeneration and maintenance. *Dev Cell* 43:1-8, 2017.  
A02 (公募・豊島) 計 1 件 (査読あり)
90. ▲Ichijo R, et al., and \*Toyoshima E. Tbx3-dependent amplifying stem cell progeny drives interfollicular epidermal expansion during pregnancy and regeneration. *Nat Commun* 8:508, 2017.  
A02 (公募・濱崎) 計 4 件 (査読あり)
91. ▲Wang J, et al., and \*Hamazaki Y. Hassall's corpuscles with cellular-senescence features maintain interferon alpha production through neutrophils and pDC activation in the thymus. *Int Immunol* 2018 Dec 1, Epub.  
A02 (公募・長澤) 計 2 件 (査読あり)
92. ▲Seike M, et al., and \*Nagasawa T. Stem cell nich-specific Ebf3 maintains the bone marrow cavity. *Genes Dev* 32:359-372, 2018  
A02 (公募・上坂) 計 1 件 (査読あり)
93. Okamoto M, et al., Uesaka T, and \*Enomoto H. Mice conditionally expressing RET(C618F) mutation display C cell hyperplasia and hyperganglionosis of the enteric nervous system. *Genesis* 18:e23292, 2019  
A02 (公募・吉澤) 計 2 件 (査読あり)
94. ▲Fukuda M, \*Yoshizawa T, et al., and Yamagata, K. SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix. *Nat. Commun* 9:2833, 2018.  
A02 (公募・谷水) 計 3 件 (査読あり)
95. ▲\*Tanimizu N, et al., Mitaka T. Intrahepatic bile ducts guide establishment of the intrahepatic nerve network in developing and regenerating mouse liver. *Development* 145. pii: dev159095, 2018.  
A02 (公募・北村) 計 4 件 (査読あり)
96. Asada S, et al., and \*Kitamura T. Mutant ASXL1 cooperates with BAP1 to promote myeloid leukemogenesis. *Nat Commun* 9:2733, 2018.
97. \*Nagase R, \*Inoue D, et al., \*Abdel-Wahab O, and \*Kitamura T. Expression of mutant Asxl1 perturbs hematopoiesis and promotes susceptibility to leukemic transformation. *J Exp Med* 215:1729-1747, 2018.  
A02 (公募・大石) 計 3 件 (査読あり)
98. ▲\*Oishi Y, et al., Iwama A, et al., Manabe I. Bmal1 regulates inflammatory responses in macrophages by modulating enhancer RNA transcription. *Sci Rep* 7:7086, 2017.  
A02 (公募・柳田) 計 4 件 (査読あり)
99. ▲Nakamura J, et al., and \*Yanagita M. Myofibroblasts acquire retinoic acid-producing ability during fibroblast-to-myofibroblast transition following kidney injury. *Kidney Int* 2019 Epub  
A02 (公募・岩森) 計 2 件 (査読あり)
100. Seok S, et al., Iwamori N, et al., \*Kemper JK. Fasting-induced JMJD3 histone demethylase epigenetically activates mitochondrial fatty acid  $\beta$ -oxidation. *J Clin Invest* 128:3144-3159, 2018.

<書籍> 鍋島陽一共編 実験医学別冊 総力戦で挑む老化・寿命研究 (羊土社) 2017 佐藤俊朗編 実験医学別冊 決定版 オルガノイド実験スタンダード(羊土社) 2019

<ホームページ・新聞等> <http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/stemcellaging/index.html>

新聞報道 152 件、テレビ 38 件(鍋島 NHK スペシャル あなたもなれる健康長寿徹底解明 100 歳の世界 2016 など)

<主催シンポジウム等の状況> 主催: International Symposium on Stem Cell Aging and Disease. Ito Hall, the University of Tokyo, June 29, 2016、共催: 第 16 回幹細胞シンポジウム(2018 年 6 月 1 日~2 日 九州大学百年講堂)

<アウトリーチ活動> 広報誌・パンフレット 11 件、一般向け講演会・セミナー 106 件、小・中・高向け授業・実験・実習 20 件、プレスリリース 45 件

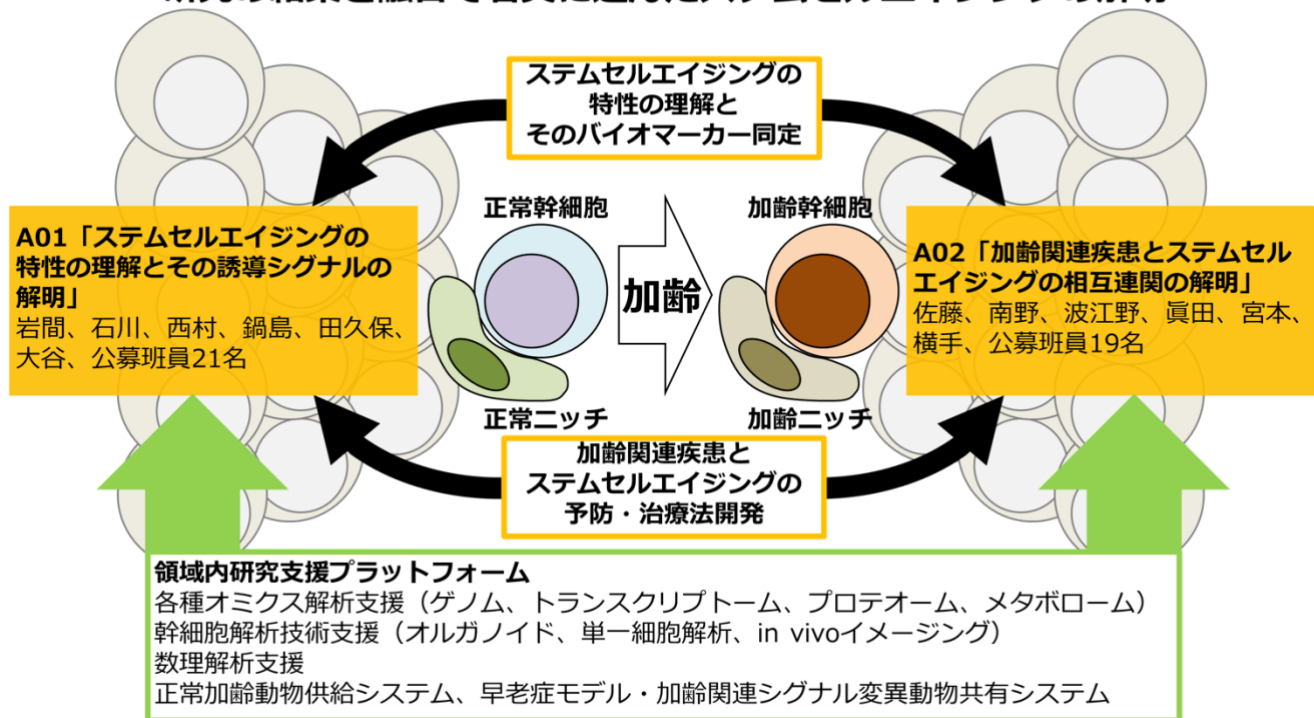
## 7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、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)で得られた成果を、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という方針で領域間の連携を図ってきた。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図った。石川や鍋島、大谷はなどの老化研究の専門家は、老化研究の観点から各研究をサポートした。また、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した。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りながら、ステムセルエイジングの観点から疾患研究の推進に努めた。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可能となった(図)。

### 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んだステムセルエイジングの解明



**総括班の活動:**このような活動を円滑に進めるために、本研究分野に精通する評価委員会メンバー（シンガポール大学 須田 年生博士、大阪大学微生物研究所 原 英二博士、ハイデルベルグ大学 Anthony Ho 博士）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（総括班会議 7 回、領域班会議 5 回）。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、(6 月)、H30 年度は幹細胞シンポジウムを本領域との共催という形で開催した。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」と合同の領域班会議(11/16-17)を開催し、情報交換と共同研究を推進した。公募班を含めた若手研究者の支



援に関しては、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、H28 年度は新学術領域「生殖エピゲノム」と、H29 年度は「細胞競合」と合同若手ワークショップを開催した。

**技術支援:** 総括班の研究支援委員会を中心に、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)などの支援を行った。

RNA シーケンス 42 プロジェクト、単一細胞 RNA シーケンス 2 プロジェクト、ChIP シーケンス 3 プロジェクト、ATAC シーケンス 8 プロジェクト、RRBS 2 プロジェクト、全エクソンシーケンス 5 プロジェクト、免疫グロブリンレパトア解析 1 プロジェクト、droplet digital PCR 1 プロジェクト、代謝解析 8 プロジェクト、数理解析モデル支援 6 プロジェクトに対して支援を行った。さらに領域内で保有する早老症モデルマウス(鍋島  *$\alpha$ -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 24 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リアと共同で構築した。以上の体制のもと、領域内での共同研究は 92 件ののぼり、多くの班員が領域内で共同研究を行った。既に報告済みの領域内共著論文は 57 本(その例を以下に示す)、投稿中・準備中論文は多数にのぼる。

1. 岩間(計画 A01)/田久保(計画 A01)/松井(公募 A01)/曾我(連携 A01)(*Blood* 2017)
2. 田久保(計画 A01)/西村(計画 A01)/曾我(連携 A01)(*Cell Stem Cell* 2016)
3. 眞鍋(公募 A02)/尾池(公募 A02)(*Nat Commun* 2016)
4. 田久保(計画 A01)/波江野(計画 A02)/樗木(公募 A01)(*Cell Rep* 2015)

**国際支援班の活動:** 海外連携委員会が中心となり、海外研究拠点との連携、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た。とくに、EU のエイジングシステム医学研究プロジェクト "SyStemAge" の Annual meeting に総括班の須田と連携研究員である菊繁が出席するとともに、岩間も研究代表の Anthony Ho 博士(ハイデルベルグ大学)を訪問し、情報交換と共同研究の打ち合わせを行った。また、Lund Stem Cell Center (スウェーデン・ルンド大学) と Cancer Science Institute of Singapore (シンガポール大学)、Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (Stanford 大学)、European Research Institute for the Biology of Ageing (オランダ・フローニンゲン大学) との連携・交流を行った。さらに、博士研究者や若手 PI の長期派遣(4~18 ヶ月)を 5 名行うとともに、短期派遣を計 6 人行った。海外連携研究機関の研究者を多数招聘するとともに、海外若手研究者の短期受け入れによる共同研究も 5 件行った。以上の活動を通して、海外研究機関との共同研究も活発に行い、国際共著論文は 52 本、投稿中・準備中論文も多数にのぼる。

## 8. 研究経費の使用状況（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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

### 総括班における設備共用等への取組の状況

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。

#### 1. 代謝解析機器

フラックスアナライザーを総括班費で購入し、田久保が管理・運用した。造血幹細胞や前駆細胞の代謝特性解析に使用した。技術支援・領域内共同研究にも使用した。

#### 2. シングルセル解析機器

Fluidigm C1 を総括班費で購入し、真田が管理・運用した。MDS ならびに AML の臨床検体を用いた single cell 解析を、連携研究者が在籍する京都大学腫瘍生物学講座との共同研究として活用した。また、技術支援・領域内共同研究にも使用した。正常な造血幹細胞が加齢に伴い遺伝子変異を獲得し、クローン拡大し腫瘍化に至る分子病態を細胞レベルで解析可能であり、多くの興味深い知見が得られており、今後の本領域の研究の発展に大きく寄与すると期待される。

#### 3. 数理モデル解析機器

数理解析用コンピューターシステムを総括班費で購入し、波江野が管理・運用した。計画研究の遂行において使用するとともに、技術支援・領域内共同研究にも使用した。

#### 4. 技術支援

技術支援にかかる消耗品の一部は総括班費から支出し、技術支援を推進した。

・研究費の使用状況（（１），（２），（３）を合わせて３ページ以内）

（１）主要な物品明細（計画研究において購入した主要な物品（設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。）について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。）

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価（円）	金額（円）	設置(使用)研究機関
26	共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV10i	オリンパス社 FV10C-W3BS2ND	1	9,970,560	9,970,560	東京医科歯科大学
	凍結ミクロトーム	ライカ	1	4,938,605	4,938,605	東京理科大学
	AutoMACS Pro	ミルテニーバイオテック	1	4,838,400	4,838,400	国立国際医療研究センター
	集細胞遠心装置	サーモ・サイトスピン 4	1	1,458,000	1,458,000	国立国際医療研究センター
	安全キャビネット	オリエンタル技研	1	1,209,600	1,209,600	国立国際医療研究センター
27	リアルタイム PCR システム	ABI StepOnePlus-01	1	3,218,400	3,218,400	東京医科歯科大学
	顕微鏡用デジタルカメラ	オリンパス社 DP73-SET-SPJ	1	1,274,400	1,274,400	東京理科大学
28	多光子用高感度検出器	オリンパス	1	9,417,600	9,417,600	国立国際医療研究センター
	ケミルミイメジャー	ビルバールーマット FUSION-SORO.7S	1	2,483,136	2,483,136	東京医科歯科大学
29	フルイディクスコンバージョン	SORP FACS AriaI 用	1	6,323,400	6,323,400	国立国際医療研究センター
	561nm レーザーアップグレード	FACS AriaII 用	1	5,130,000	5,130,000	国立国際医療研究センター
	全自動血球計数器	日本電光	1	1,982,556	1,982,556	千葉大学
	超低温フリーザー	パナソニック MDF-U700VXS5-PJ	1	1,959,563	1,959,563	新潟大学実験室
	画像解析用ワークステーション一式	iMacPro 一式	1	1,594,728	1,594,728	国際医療研究センター
	超低温フリーザー	MDF-U33V-PJ	1	1,499,040	1,499,040	慶応義塾大学
30	561nm レーザーアップグレードキット	日本 BD	1	5,128,920	5,128,920	国立国際医療研究センター

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成26年度】

・旅費

- |             |           |      |
|-------------|-----------|------|
| 1. 海外研究室を訪問 | 866,126 円 | 波江野班 |
| 2. IPCC に参加 | 165,520 円 | 西村班  |

・人件費・謝金

- |                   |             |      |
|-------------------|-------------|------|
| 1. 技術補佐員・特任研究員の雇用 | 4,149,480 円 | 西村班  |
| 2. 技術補佐員の雇用       | 2,799,258 円 | 鍋島班  |
| 3. 特任研究員の雇用       | 1,556,678 円 | 岩間班  |
| 4. 技術補佐員の雇用       | 1,220,667 円 | 田久保班 |

・その他

- |                      |             |      |
|----------------------|-------------|------|
| 1. 病理組織標本作製他 全 62 件  | 967,356 円   | 佐藤班  |
| 2. 動物実験施設使用料         | 2,511,928 円 | 南野班  |
| 3. 実験動物飼育管理業務委託費     | 2,419,200 円 | 真田班  |
| 4. FACS Aria 保守費     | 1,670,000 円 | 岩間班  |
| 5. 動物実験補助業務委託費       | 1,590,112 円 | 真田班  |
| 6. 検査委託費 (DNA シーケンス) | 1,362,420 円 | 佐藤班  |
| 7. 次世代シーケンス解析サービス    | 972,000 円   | 波江野班 |

【平成27年度】

・旅費

- |   |           |      |
|---|-----------|------|
| 1. 海外研究室を訪問                                     | 300,000 円 | 波江野班 |
| 2. アメリカ血液学会に参加                                  | 373,310 円 | 真田班  |
| 3. ヨーロッパ血液学会に参加(オーストリア)                         | 364,050 円 | 真田班  |
| 4. American Association for Cancer Research に参加 | 335,590 円 | 佐藤班  |

・人件費・謝金

- |                   |             |      |
|-------------------|-------------|------|
| 1. 特任研究員の雇用       | 6,868,609 円 | 岩間班  |
| 2. 特任研究員・技術補佐員の雇用 | 9,221,318 円 | 西村班  |
| 3. 特任研究員の雇用       | 5,603,624 円 | 波江野班 |
| 4. 技術補佐員の雇用       | 4,033,896 円 | 鍋島班  |

・その他

- |                             |             |     |
|-----------------------------|-------------|-----|
| 1. 遺伝子発現解析                  | 1,717,200 円 | 西村班 |
| 2. 動物実験施設使用料                | 2,068,134 円 | 南野班 |
| 3. FACS Aria 保守費            | 1,670,000 円 | 岩間班 |
| 4. HumanMethylation450 受託解析 | 1,150,848 円 | 佐藤班 |

【平成28年度】

・旅費

- |                |           |     |
|----------------|-----------|-----|
| 1. アメリカ血液学会に参加 | 460,630 円 | 真田班 |
|----------------|-----------|-----|

・人件費・謝金

- |                   |             |      |
|-------------------|-------------|------|
| 1. 特任研究員・技術補佐員の雇用 | 9,273,523 円 | 西村班  |
| 2. 特任研究員・技術補佐員の雇用 | 6,217,812 円 | 鍋島班  |
| 3. 技術補佐員の雇用       | 4,208,517 円 | 真田班  |
| 4. 特任研究員の雇用       | 3,634,961 円 | 岩間班  |
| 5. 特任研究員の雇用       | 2,123,557 円 | 波江野班 |

・その他

1. FACS Aria 保守費	1,670,000 円	岩間班
2. BD FACSJazz セルソーター 年間保守	1,089,504 円	佐藤班
3. 標本作成外注費	956,022 円	真田班
4. 遺伝子発現マイクロアレイ受託解析	952,560 円	西村班
5. FACS Aria セルソーターレーザー修理	473,040 円	西村班

【平成29年度】

・旅費

1. 海外渡航費(ボストン)	568,366 円	波江野班
2. アメリカ血液学会に参加	460,630 円	真田班
3. IPCC 2017	302,841 円	西村班

・人件費・謝金

1. 特任研究員・技術補佐員の雇用	6,535,931 円	西村班
2. 特任研究員・技術補佐員の雇用	4,902,119 円	鍋島班
3. 特任研究員の雇用	3,779,296 円	岩間班
4. 技術補佐員の雇用	3,139,776 円	真田班
5. リサーチアシスタントの雇用	1,430,642 円	波江野班

・その他

1. 動物実験施設使用料	2,453,797 円	南野班
2. FACS Aria 保守費	1,670,000 円	岩間班
3. BD FACSJazz セルソーター 年間保守	1,089,504 円	佐藤班
4. 標本作成外注費	956,022 円	真田班
5. 検査委託費	855,360 円	佐藤班
6. 共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV1000 保守一式	702,000 円	西村班

【平成30年度】

・旅費

1. EASD2018 (ベルリン)	950,820 円	真田班
2. ADA2018 (オランダ)	650,560 円	真田班
3. アメリカ血液学会(サンディエゴ)	423,710 円	真田班

・人件費・謝金

1. 特任研究員の雇用	6,295,303 円	岩間班
2. 特任研究員・技術補佐員の雇用	3,951,080 円	西村班

・その他

1. HMT・メタボローム解析外注	3,196,420 円	鍋島班
2. 検査委託費(RNA シーケンシング解析 他)	2,586,600 円	佐藤班
3. FACS Aria 保守費	1,670,000 円	岩間班
4. 動物実験補助業務外注	783,000 円	真田班
5. 共焦点レーザー走査型顕微鏡 FV1000 保守	702,000 円	西村班
6. ATAC-seq 解析受託	583,200 円	西村班

(3)最終年度(平成30年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。  
該当なし

## 9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

- 1) 「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、研究期間を終え、多くの科学的成果が得られた。これまでに、白髪・脱毛や早老症  $\alpha$ -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。特に計画班員の西村によって毛包に幹細胞を中心とした老化プログラムが存在することが示され (*Science* 2016)、表皮においても幹細胞中心性の老化プログラムが確認されたこと (*Nature* 2019) は、本領域のステムセルエイジング研究の代表的な成果であり、個体の老化を幹細胞の加齢変化から理解する観点の重要性を、老化研究分野に広くアピールすることができた。西村はこれらの業績を評価され、CHANEL-CERIES Research Award (2015)とInternational Federation of Pigment Cell SocietiesのMyron Gordon Award (2017) を受賞した。
- 2) 計画班員の岩間は、造血幹細胞の加齢に伴うエピゲノム変化が、骨髄異形成症候群などの造血幹細胞腫瘍の発症を促進するエピゲノム要因であることを明らかにした (*Nat Commun* 2014; *Blood* 2015; *J Exp Med* 2016)。また、計画班員の真田は、造血幹細胞が加齢に伴い変異を獲得しクローン拡大するクローン造血が、加齢に伴い著増する骨髄異形成症候群や再生不良性貧血の発症・進展の基盤にあることを、経時的な臨床検体の解析により明らかにした (*N Eng J Med* 2015; *Nat Genet* 2017)。さらに、公募班員の北村は、クローン造血のマウスモデルの作成に成功した (*Nat Commun* 2018; *J Exp Med* 2018)。これらの成果は、加齢関連造血幹細胞疾患の発症メカニズムや疾患の概念を理解するとともに、治療選択を行う上でも重要なものであり、加齢疾患研究に大きなインパクトを与えた。その後、食道がんにおいても加齢に伴う類似の発症機構があることが京都大学小川らのグループにより同定された (*Nature* 2018) が、真田はこの解析にも貢献した。早老症 Werner 症候群のヒト検体を用いた解析は、加齢に伴う老化と早老症による病的な老化の違いを現段階では示唆しており、老化研究における新たな課題を提示するものである。これにより、早老症の理解が一層進むことが期待される。岩間はこれらの業績を評価され、International Society for Experimental Hematology の McCulloch & Till Award (2018) を受賞した。
- 3) これまで、ヒトのステムセルエイジングは造血系や皮膚の幹細胞を中心にメカニズムの解析が行われてきたが、腸管上皮細胞のステムセルエイジングはその解析方法の欠如から理解が乏しかった。計画班員の佐藤は腸管上皮幹細胞の培養方法を応用して、正常および疾患組織由来のオルガノイド培養法を確立した。オルガノイド培養により、ヒトの幹細胞クローンレベルの増幅が可能となり、加齢とともに蓄積するゲノム異常が詳らかになった (*Nat Med* 2015; *Cell Stem Cell* 2016; *Nature* 2017; *Cell Stem Cell* 2018; *Cell* 2018)。この手法の開発は、世界的に非常にインパクトのあるものとなり、多くの研究者がこの手法を用いた研究を展開している。また、加齢腸管上皮幹細胞は、腫瘍とは異なるコンテキストでゲノム異常をきたすことを明らかにし、当該研究分野に大きなインパクトを与える研究を進めている。これらの業績を評価され、佐藤は日本学士院学術奨励賞 (2018) を受賞した。
- 4) 公募班員の篠原は、精子幹細胞は休眠することなく持続的に自己複製分裂を行い、長期間精子形成に寄与することを明らかにした (*Dev Cell* 2016)。このような特徴は腸管上皮幹細胞でも認められているが、精子幹細胞の加齢変化を理解する上で重要な知見であり、生殖研究領域においてインパクトのある発見である。これらの業績を評価され、篠原は日本女性科学者の会奨励賞 (2018) を受賞した。
- 5) 計画班員の波江野が、領域内研究者が収集したデータをもとに、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した。この試みは、基盤的研究から健康寿命の延伸・健康長寿社会の実現に向けた提言をするうえで極めて重要なものであり、今後さらに発展させるべきものであろう。
- 6) 本領域研究の過程において、計画班員の鍋島は2015年、Geroscience Initiative Japanを立ち上げ、代表として老化研究を推進するとともに、2017年には、老化メカニズムの解明・制御プロジェクト(AMED)の立ち上げに参加し、研究推進・支援拠点長として我が国の老化研究全体の推進、研究支援に貢献している。

## 10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。  
※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

以下のように多くの若手研究者が独立・昇進を果たした。

### 教授・教授相当への昇進(11名)

計画研究代表の田久保が国立国際医療研究センター研究所のプロジェクト長として独立  
計画分担研究者の大谷が東京理科大学理工学部教授から大阪市立大学大学院医学研究科教授に就任  
計画研究代表の佐藤が慶應義塾大学医学部坂口光洋記念講座オルガノイド医学の教授に昇進  
計画研究代表の真田が国立病院機構名古屋医療センター高度診断研究部長に就任  
真田班の連携研究者片岡が国立がん研究センター研究所分子腫瘍学分野長に着任  
公募研究代表の滝澤が熊本大学の ISEMS 研究所の特別招聘教授副機構長に就任  
公募研究代表の西山が金沢大学医薬保健研究域医学系組織細胞学の教授に就任  
公募研究代表の山内が東京大学医学部教授に昇任  
公募研究代表の福田が慶應義塾大学先端生命科学研究所特任教授に昇任  
公募研究代表の濱崎が京都大学 iPS 細胞研究所教授に就任  
公募研究代表の大石が日本医科大学生化学・分子生物学主任教授に就任

### 准教授・准教授相当への昇進(8名)

計画研究代表の波江野が東京大学大学院新領域創成科学研究科特任准教授に昇進  
公募研究代表の岩森が九州大学大学院農学研究院准教授に昇進  
鍋島班連携研究員が名古屋市立大学の内分泌内科部門の准教授・診療科長に就任  
鍋島班連携研究員が AMED CiCLE プロジェクトのチームリーダーの就任  
公募研究代表の原が東北大学大学院農学研究科に准教授に昇進  
公募研究代表濱崎の研究協力者の王が重慶医科大学の准教授に着任  
公募研究代表北村の研究協力者の井上が神戸構先端医療研究センターグループリーダーに就任  
公募研究代表大石の研究協力者林が国立神経精神センター室長に就任

### 助教・助教相当への昇進(5名)

公募研究代表平尾の連携研究員の星居が卓越研究員制度により千葉大学医学部独立助教に就任  
公募研究代表松井の連携研究員の神力が熊本大学医学部准教授に昇進  
公募研究代表湯浅の研究協力者の林地が卓越研究員制度により順天堂大学特任助教に就任  
公募研究代表豊島の協力研究者が京都大学特定助教に昇任  
公募研究代表濱崎の研究協力者の伊藤が CiRA の助教に着任

さらに、多くの博士課程修了者や博士研究員が海外留学や国内で博士研究員として研究活動を継続している。

## 11. 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

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られる。班研究は 5 年間、順調に進んで相応の成果を挙げたと評価する。評価の根拠としては、領域代表者が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たことである。

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。ことに、造血系、上皮系など各組織の幹細胞の老化を集中的に扱い、そこに炎症性サイトカインやクローン性細胞増殖などの共通点を明らかにしたことは大きな成果である。

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・共同研究が進んだ。領域内での共同研究が 92 件に上り、共著論文が 57 本を超えるのは、高く評価される。総括班により、加齢マウスが供給されたのも、本領域研究を促進したものとする。また、若手研究者の海外派遣もよく支援した（その成果は、今は判断できない）。

具体的な研究成果としては、毛包幹細胞ニッチの老化、造血幹細胞自体の老化シグナルで優れた成果を挙げた。前者では、細胞極性、細胞競合の考え方を毛包幹細胞老化に取り込んだ。また、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できる。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であろう。また、オルガノイド培養を用いた慢性炎症による腸管上皮幹細胞の加齢変化の研究は世界をリードするものである。ゲノム編集技術を用いたがん化研究も革新的で、他の追従を許さない。

このようにマウスを用いた老化研究は個々によく展開されたが、ヒト老化研究では、MDS や Werner 症候群での解析が見られたにとどまった。今後、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。このためには、幹細胞老化に関し、ヒトにおいて細胞・ゲノム両面での研究を進める必要がある。生理的老化においては、現状では、健康者からの検体入手が容易ではなく、より系統的、包括的な研究体制を敷く必要がある。具体的には、研究用の組織バンクや遺伝子ファイリングの立ち上げが喫緊の課題である。

本領域では、「老いから病まで」幅広く申請を採用した。老化研究の臨床面では、生活習慣病やがんの予防などと重複し、ややもすれば拡散する傾向にある。短期の公募研究の中には、自らの研究にこだわって、Stem cells and Aging の Keywords が入っていない発表も見られ、2-3 年で研究方向を変える難しさがうかがえた。

老化研究においてはヒトあるいは老化マウスや早老マウスの Ome 研究を並行して走らせ、これらを Informatics で徹底的に解析するという Resource 的研究が必須であると考えられる。しかし、これは、本領域研究を超える課題で、今後、AMED などによるサポートで、推進すべきものとする。

以上、本領域研究は、いくつかの課題を現出しながらも、学際的な領域を創出した視点から高く評価されるものとする。

### 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

少子高齢化が進む我が国において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り、社会的ニーズが高い。本領域は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を解明することを目標として設立された。幹細胞や組織微小環境、個体老化を専門とする研究者だけでなく、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の専門家も含めて構成され、体系的に老化研究を推進した。結果として、Nature や Science また、それらの姉妹紙などの、多くのトップジャーナルに研究成果が発表された。

#### 2. 研究の成果

先述した領域の研究体制の下、前半の 2 年半で「A01 ステムセルの特性」のグループから、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研究成果が発表されたが、さらに後半の 2 年半でも Nature、Cell Stem Cell、J Exp Med、Cancer Discovery などの多くのトップジャーナルに成果が発表された。特に、皮膚老化に関して、毛包に幹細胞を中心とした老化プログラムが存在することを明らかにした研究 (Science 2016) や表皮において幹細胞間の相互作用を経て表皮の質を維持している機構を解明した研究成果 (Nature 2019) は outstanding であり特筆に値する。「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まらぬ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、



前半の2年半で *Nature Med*、*Cell Stem Cell*、*Cell Rep*、*New England J Med*、*Nature Commun* などに、後半にも *Nature Genetics* や *Nature Commun* などに複数報告された。これらの多くの研究は、領域内の共同研究や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た。

### 3. 総括班を中心とした運営・評価体制が機能しているか。

領域内の共同研究が盛んに行われた。特に近年、組織を構成する細胞の不均一性の解明が求められている。そこで、本領域では単一細胞解析に対応する技術支援を優先したことは領域全体の研究推進に有効であったと考える。また、若手育成と交流を目的として、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された。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し、若手研究者の育成と研究者同士の交流が深まった。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も開催された。

### 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、EU エイジング研究プロジェクト "SyStemAge" や Lund Stem Cell Center、シンガポール大学、フランス科学国立研究センター、European Research Institute for the Biology of Ageing との連携を推進し、若手 PI や博士研究員をハーバード大学、Lund Stem Cell Center、デューク大学、コロンビア大学、マックスプランク研究所に長期派遣するとともに、若手研究者の短期派遣を行い、共同研究を推進した。フランス科学国立研究センターや Stanford 大学、シンガポール大学などからも博士研究員を招聘し、共同研究を行った。

以上、本領域は実施された5年間で、極めて優れた成果を挙げたとはいわざるを得ない。総括班の活動も充実しており、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、領域の終了後も、AMED 等で実施されている、エイジングに関する公的研究費につなげられる課題が多く、更なる研究分野の発展が期待できる。

#### Anthony D. Ho (Heidelberg University)

I have the opportunity to review the final report on the Project "Establishing a new paradigm of pathogenesis of diseases through the understanding of stem cell aging". Overall, the objectives of the proposal have all been accomplished and, given a total publication list of 260 original articles and 6 reviews in international journals of the first echelon, the productivity of the Consortium is extraordinarily impressive.

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 as well as the interactions between stem cells and the corresponding niche, 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. In the meantime, a total publication list of 260 papers, predominantly in internationally journals of the first echelon such as *Blood*, *Science*, *Nature*, *Nature Medicine*, *Nature Communications*, *New England Journal of Medicine*, *J. of Experimental Medicine*, *Cell Stem Cell*, *J. of Clinical Investigation*, *Leukemia*, etc. bear testimony to the outstanding 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 from 2012-2017.