

令和元年6月14日現在

機関番号：12601

研究種目：国際共同研究加速基金（国際活動支援班）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K21751

研究課題名（和文）ステムセルエイジングから解明する疾患原理の国際活動支援班

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

研究代表者

岩間 厚志（Iwama, Atsushi）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：70244126

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 40,700,000円

研究成果の概要（和文）：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との連携を推進した。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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本学術領域研究は、我が国において老化や幹細胞、疾患研究などの領域において個別に行われていたエイジング研究を統合し、老化を「組織幹細胞の加齢に伴う変化（ステムセルエイジング）」の観点から観察し、加齢に伴う組織・臓器機能の劣化や疾患を体系的に理解するために新たに立ち上げたものであった。このような中、国際活動支援により、多くの国際連携機関と情報交換・共同研究を行うことが可能となり、様々な海外の動向を見極めながら、高いレベルのサイエンスを実践することができたものと考えている。また、多くの若手研究者を海外の研究機関に派遣し、次世代の研究を担う人材の育成にも成果を得ることができたことも重要な点である。

研究成果の概要（英文）：We initiated and promoted exchanges with EU aging research project "SyStemAge", Lund Stem Cell Center, University of Singapore, French National Science Research Center, and European Research Institute for the Biology of Ageing. We supported young PIs and post-doctors to perform collaborative research projects at Harvard University, Lund Stem Cell Center, Duke University, Columbia University, and Max-Planck Institute for a long term, and also encouraged short visits to their collaboration partners. We also invited young researchers from University of Singapore, French National Science Research Center, and Stanford University to do collaborative studies.

研究分野：幹細胞生物学

キーワード：ステムセルエイジング 幹細胞 老化 疾患

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

欧米や中国ではエイジング研究所が次々に設立され、多くのエイジング関連の研究プログラムが開始され、加齢に伴う疾患研究が活発化している。一方、我が国においても老化研究や幹細胞研究、疾患研究においてエイジングとの関連の研究が注目され、各分野において世界に伍する研究が推進されてきた。しかしながら、それぞれの研究の規模は大きなものではなく、海外と比べれば競争力に乏しい。本学術領域研究「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」は、このような我が国において、老化や幹細胞、疾患研究などの領域において個別に行われていたエイジング研究を統合し、老化を「組織幹細胞の加齢に伴う変化(ステムセルエイジング)」の観点から観察し、加齢に伴う組織・臓器機能の劣化や疾患を体系的に理解するものである。海外では、老化と幹細胞、疾患などを個別に研究するプロジェクトが散見されるものの、本領域研究のような統合的なものは見当たらない。極めて先駆的な試みであり、この融合領域を国際的に競争力の高いものに育成する必要がある。新しい領域を創出するためには、様々な海外の動向を見極めながら、高いレベルのサイエンスを実践する必要がある。その意味からも、様々な海外の幹細胞・エイジング・疾患研究拠点との連携・共同研究はきわめて重要であり、そのような試みを通して、世界に認知される研究領域を作り出すことができる。

### 2. 研究の目的

本学術領域研究「ステムセルエイジングから解明する疾患原理」は、我が国において老化や幹細胞、疾患研究などの領域において個別に行われていたエイジング研究を統合し、老化を「組織幹細胞の加齢に伴う変化(ステムセルエイジング)」の観点から観察し、加齢に伴う組織・臓器機能の劣化や疾患を体系的に理解するものである。この融合領域を国際的に競争力の高いものに育成するには、様々な海外の動向を見極めながら、高いレベルのサイエンスを実践する必要がある。その意味からも、様々な海外の幹細胞・エイジング・疾患研究拠点との連携・共同研究と、若手研究者を海外の研究機関に派遣し次世代研究を担う人材を育成することが重要である。本国際活動支援はこれらの活動を支援するものである。

### 3. 研究の方法

#### 【平成27年度】

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し、情報交換と共同研究の打ち合わせを行う。新規に、ポストドクターの長期派遣と短期派遣、ならびに短期受入れを行うとともに、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) との連携を開始する。

1) ポストドクターの長期派遣: 疾患の数理モデルの世界的権威である Michor 教授 (Harvard 大学) との共同研究を推進するために、計画代表の波江野研究室のポストドクター (山本君代) を H27 12 月より 1 年半派遣し、エイジングと疾患の数理モデルの研究を行う。

2) 新規海外拠点との連携: Lund Stem Cell Center (スウェーデン・ルンド大学) の教授クラスの研究者を招へいし、複数の研究室との情報交換とともに、共同研究の可能性を打ち合わせする。須田が所属している Cancer Science Institute of Singapore (シンガポール大学) は既に実質的な連携は始まっており、強化する。

3) ポストドクターの短期派遣・受け入れ: 上記の連携機関以外に、岩間は既に幹細胞研究で高名な Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (Stanford 大学) 中内啓光教授と造血幹細胞のエイジング研究で共同研究を開始し、ポストドクの短期受入れを H27 4 月に行っている。また、各計画代表もそれぞれに海外研究者との連携を行っており、連携先にポストドクターを 2 名ほど短期派遣する予定である。

#### 【平成28年度～30年度】

毎年、海外連携研究機関との交流・共同研究を進め、人的交流・若手育成、ならびに共同研究論文の発表を目指す。なかでも "SyStemAge"、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) との共同研究は強化する。

1) ポストドクターの長期派遣: ステムセルエイジングの研究推進のために、H29 4 月から関連研究施設に領域代表の岩間研究室のポストドクター (小出周平) を 1 年半派遣する。

2) 海外拠点との連携: "SyStemAge" の Ho 教授の招聘や本領域からの "SyStemAge" Annual meeting への参加を継続し、共同研究を進める。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) の研究者を招聘し、情報交換とともに、共同研究について議論する。その他の連携先と高名な研究者の招聘や当領域研究者の短期派遣も積極的に行う。

3) ポストドクターの短期派遣・受け入れ: 連携機関との共同研究のために、毎年ポストドクターの短期派遣 (4 名) と受け入れ (2~3 名) を行う。

### 4. 研究成果

当初の計画通り、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し、情報交換と共同研究の打ち合わせを

行った。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)などとの連携を行うとともに、研究者の短期・長期派遣、ならびに短期受入れを行い、活発に国際共同研究を行った。

1) 海外拠点との連携: Lund Stem Cell Center (スウェーデン・ルンド大学幹細胞研究所)の Mikael Sigvardsson の招聘を含む研究室主催者の招聘を 4 回行い、本研究領域とルンド大学幹細胞研究所の連携の強化を行った。Cancer Science Institute of Singapore (シンガポール大学) は総括班連携研究員である須田が所属している機関であり、実質的な連携を行った。さらに、フランス科学国立研究センター(CNRS)やオランダ European Research Institute for the Biology of Ageing, University Medical Center Groningen との連携も推進した。また、計画代表の共同研究先の PI を 4 名招聘し、意見交換や共同研究の打ち合わせを行った。

2) 若手研究者の長期派遣: 疾患の数理モデルの世界的権威である Michor 教授 (ハーバード大学) との共同研究を推進するために、計画代表の波江野研究室の博士研究員 (山本君代) を 1 年半派遣した。また、Lund Stem Cell Center の三原田准教授のもとに、加齢幹細胞の研究のために、領域代表の岩間研究室の小出周平 (博士研究員) を 1 年半派遣した。さらに、公募班員川上研究室の安藤 和則を「組織再生特異的なシスエレメントの探索と機能解析」の共同研究のために、アメリカ・デューク大学 Kenneth D. Poss 教授のもとに、1 年 2 ヶ月派遣した。計画分担班員横手研究室の鈴木佐和子を「グルタミン代謝を介した肥満-NASH/HCC 制御機構の解明」の共同研究のために、Columbia 大学 Biological Science Carol Prives 教授のもとに、8 ヶ月派遣した。公募班員高岡 勝吉を高岡が本領域で推進する「老化卵子」の共同研究のために、ドイツ マックスプランク研究所 減数分裂部門 Melina Schuh 博士のもとに 4 ヶ月派遣した。

3) 若手研究者の短期派遣: 公募班員である滝澤 仁 (熊本大学) を H28 年 2 月 1-5 日スイスチューリッヒ大学病院血液内科 Markus G Manz 教授と基礎研究部門 Cèsar Nombela-Arrieta 准教授のもとに「炎症性因子による造血幹細胞老化のメカニズム」の共同研究のために派遣した。同様な派遣を計 6 人行った。

4) 若手研究者の短期受け入れ: 国際活動支援の連携先であるフランス科学国立研究センター (CNRS)や Institute for Stem Cell Biology and Regenerative Medicine (Stanford 大学)、シンガポール大学がん研究所などから共同研究のために、博士研究員を招聘し、共同研究を実施した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 225 件)

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

[学会発表] (計 多数 件)

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

[図書] (計 1 件)

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

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

名称: 脱毛および白毛化を抑制もしくは改善するための組成物ならびにその使用

発明者: 西村 栄美、松村 寛行

権利者: 国立大学法人 東京医科歯科大学

番号: 特願 2015-230477

出願年: 2016 年

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 田久保 圭誉

ローマ字氏名: Takubo, Takubo

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立国際医療研究センター

部局名: その他部局等

職名: 生体恒常性プロジェクト長

研究者番号 (8 桁): 50502788

研究分担者氏名: 波江野 洋

ローマ字氏名: Haeno, Hiroshi

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立がん研究センター

部局名: 先端医療開発センター

職名: 特任研究員

研究者番号 (8 桁): 70706754

### (2)研究協力者

研究協力者氏名: 西村栄美

ローマ字氏名: Nishimura, Emi

研究協力者氏名: 佐藤俊朗

ローマ字氏名: Sato, Toshiro

研究協力者氏名: 南野徹

ローマ字氏名: Minamino, Toru

研究協力者氏名: 鍋島陽一

ローマ字氏名: Nabeshima, Yoichi

研究分担者氏名: 真田昌

ローマ字氏名: Sanada, Masashi

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