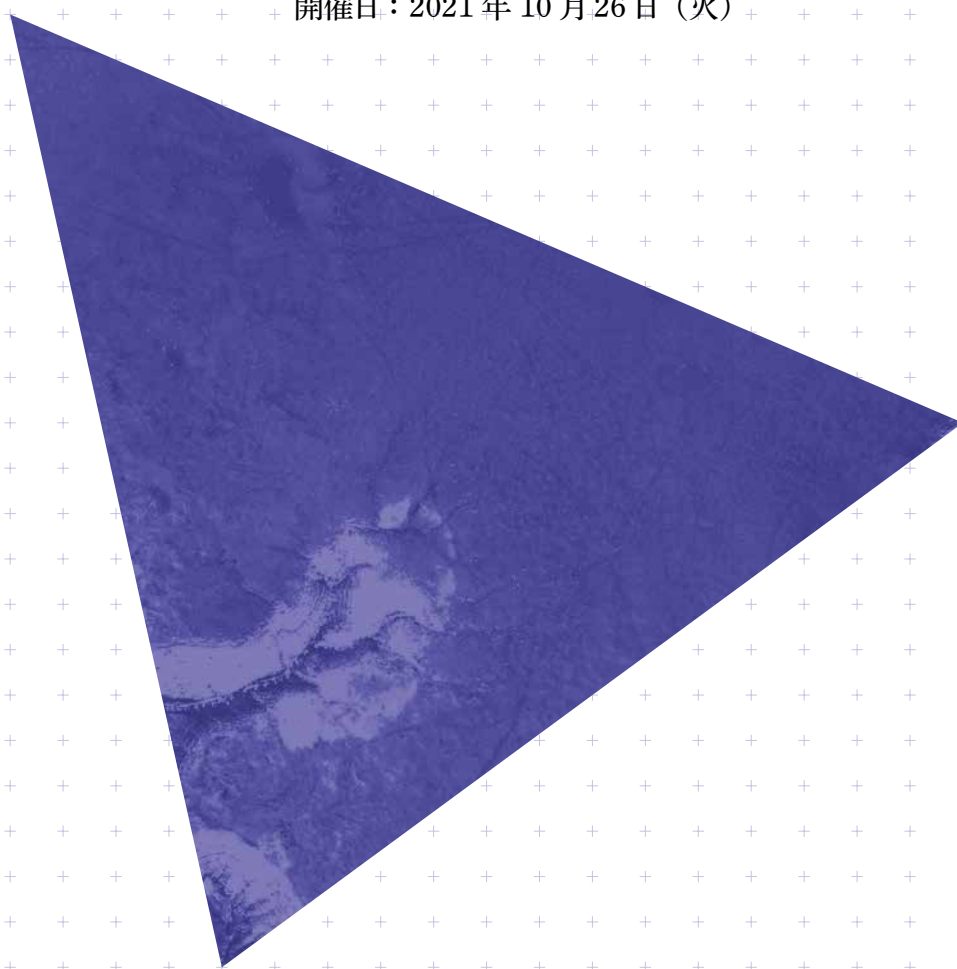


科学技術未来戦略ワークショップ報告書

# 生体レジリエンス、 加齢の基盤的な理解と 健康・医療モダリティのシーズ創出

開催日：2021年10月26日（火）



# エグゼクティブサマリー

JST-CRDSでは、加齢に伴う老化に着目した研究が近年著しい進展を見せつつあり、将来的には社会・経済上の波及効果も非常に大きいと考えられるため、わが国において先端計測・解析技術開発、基礎生命科学研究、基礎医学研究、臨床研究・臨床試験の戦略的な推進が必要、という仮説を提示した。それに対し、21名の有識者にご参加頂き、最新の研究開発動向の発表、および参加者全員が参加した議論を行なった。本ワークショップの結果、JST-CRDSが提示した仮説について、妥当性が確認された。そして、更なるブラッシュアップに向けた多くの示唆が得られた。概要は次の通りである。

## <研究テーマ関連>

- オミクス、イメージングなどの計測、およびAIも含むデータ解析技術の進展は著しい。それら技術群を高度化しつつ、かつ生命科学・疾患研究者が活用していくことが重要。
- 老化は個体差が大きい。モデル生物を用いた研究などで、個体差の観点も含めた研究が重要。
- 例えばオートファジーや免疫・炎症や細胞競合など、多様な分野の研究者が老化研究を進めることで、新展開を見せつつある。多様な分野の研究者が、老化研究に参入することが重要。
- 老化の評価指標の確立が、老化研究の推進、さらに臨床応用の推進において重要。
- 主に米国で老化研究の成果の臨床応用が加熱しているが、ベースとなるサイエンスが十分でない。老化のサイエンスの着実な推進が、結果的にインパクトの大きな臨床応用につながる。

## <研究推進方法関連>

- 研究プロジェクト全体の運営は、バーチャル研究所形式が望ましい。バーチャル研究所長は、短期～中期～長期的に成果を創出し続けるポートフォリオで研究者を採択する。そして、分野融合を促し、想定外の成果創出を高く評価する。
- 老化研究のモデル動物研究に必要な老齢マウスの入手ハードルは高い。最先端の計測・解析技術は個々の生命科学・疾患研究のラボでは実施困難である。それら問題に対応した研究・技術支援基盤を構築することで、多様な分野の研究者が老化研究へ次々と参入すると考えられる。
- 「老化」は社会の関心も高い。老化研究を進める研究チームの1つにおいて、倫理の研究者、人文・社会科学の研究者、さらには一般の人々も参画し、継続的に意見交換をする枠組みを導入するのも有効。
- 老化研究の社会への実装までを見据えると、産官学コンソーシアムの構築なども有効である。

なお、本ワークショップにおける検討も踏まえ、わが国が今後推進すべき研究開発戦略として、次の刊行物を2022年3月に公開済みである。

戦略プロポーザル「加齢に伴う生体レジリエンスの変容・破綻機構 – 老化制御モダリティのシーズ創出へ –」

(掲載URL <https://www.jst.go.jp/crds/report/CRDS-FY2021-SP-06.html>)

※本文記載のURLは2022年2月時点のものです（特記ある場合を除く）。



## 目次

---

|      |                                   |    |
|------|-----------------------------------|----|
| 1    | 開会挨拶                              | 1  |
| 2    | 趣旨説明                              | 2  |
| 3    | 話題提供（全体俯瞰）                        |    |
|      | 片桐秀樹（東北大学大学院医学系研究科 教授）            | 5  |
| 4    | 話題提供（個別分野）                        |    |
| 4.1  | 【基盤技術①】                           |    |
|      | 有田 誠（慶應義塾大学薬学部 教授）                | 8  |
| 4.2  | 【基盤技術②】                           |    |
|      | 岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科 教授）           | 11 |
| 4.3  | 【基盤技術③】                           |    |
|      | 川上 英良（理化学研究所情報統合本部 チームリーダー）       | 15 |
| 4.4  | 【基盤技術④】                           |    |
|      | 二階堂 愛（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー） | 17 |
| 4.5  | 【基礎生命科学①】                         |    |
|      | 三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）           | 19 |
| 4.6  | 【基礎生命科学②】                         |    |
|      | 吉森 保（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）           | 21 |
| 4.7  | 【基礎系医学①】                          |    |
|      | 原 英二（大阪大学微生物病研究所 教授）              | 25 |
| 4.8  | 【基礎系医学②】                          |    |
|      | 藤生 克仁（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）        | 27 |
| 4.9  | 【基礎系医学③】                          |    |
|      | 山田 泰広（東京大学医科学研究所 教授）              | 29 |
| 4.10 | 【臨床系医学①】                          |    |
|      | 小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院 教授）            | 32 |
| 4.11 | 【臨床系医学②】                          |    |
|      | 楽木 宏実（大阪大学大学院医学系研究科 教授）           | 35 |

|      |                                       |    |
|------|---------------------------------------|----|
| 4.12 | 【企業】                                  |    |
|      | 小泉 智信（アステラス製薬株式会社創薬アクセレーター 専任理事）…     | 38 |
| 4.13 | 【ELSI、人文社会科学①】                        |    |
|      | 八代 嘉美（神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター 教授）… | 39 |
| 4.14 | 【ELSI、人文社会科学②】                        |    |
|      | 後藤 励（慶應義塾大学大学院経営管理研究科 教授）…            | 41 |
| 5    | 総合討論…                                 | 43 |
| 6    | 閉会挨拶…                                 | 51 |
| 付録   | 開催概要、プログラム…                           | 52 |

# 1 | 開会挨拶

永井 良三（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー）

本日は、老化をめぐる問題について、これからの研究開発としてどのように位置づけられ、どのように進むべきかについて、活発なご議論を頂きたいと考え、ワークショップを開催することとした。老化の問題、あるいは人によっては加齢の問題とも言われているが、生命科学、特に身体だけではなくて脳科学を含むもので、医療、医学、さらに最近では社会科学との連携や哲学とも関係してくるような、大きな課題である。こういった重要なテーマを扱った研究開発戦略を考えるにあたって、なぜ今この研究を推進すべきなのか、日本の強みは何なのか、出口も意識していけるか、さらにこの領域でエスタブリッシュした方々だけではなく次世代を牽引する若武者たちがいるかどうか、などの観点をよく考える必要がある。そして、既にAMEDの老化拠点事業などである程度進めれてきた領域でもあり、これからさらに老化、加齢を切り口として、さらなる大きく研究を広げていけるかが重要であり、本日は活発なご発表、ご議論をお願いしたい。

## 2 | 趣旨説明

辻 真博（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット フェロー）

本日まで出席の先生方には、事前に個別に趣旨説明を実施済みであり、また事前に資料送付も行なっているため、この場での趣旨説明は大きく省略させて頂き、後半のご発表・総合討論の時間を少しでも多く確保するようにしたい。（図1-1）

世界的に加齢性疾患が高齢化に伴って大きく増加するため、加齢性疾患への対策への重要性が大きく高まっている。（図1-3）

ヒトの一生の健康状態をお示しする。人間は年齢を重ねるにつれて徐々に身体の具合が悪くなり、ある段階でガクンと一気に下がって戻ってを繰り返すようになる。これらについて、生体内の状態を精緻に見て、加齢に伴って生体のレジリエンス、回復力がどのように変化していくかを解き明かすことは、予見・予防的な治療法の開発にも繋がる重要なテーマである。しかし、実際にそれらはものすごい複雑なメカニズムであり、昔から重要性が指摘されつつも、なかなか簡単にはアプローチできない難しい研究テーマであったとも言える。（図1-4、1-5）

そういった中、加齢に関連した生命科学、疾患研究、創薬研究に大きく注目を集める重要なトピックが次々と登場している。その1つが図の左側にお示しする、老化を制御することを目標とした臨床試験が複数開始されていることが挙げられる。こちらについてはまだ臨床試験の途中段階であり結論は出ていないが、老化というものを、従前のカロリー制限などの文脈では無く、メトホルミンという安価な薬剤でもって成し遂げようとする野心的な臨床試験である。この臨床試験が成功するかどうかは分からないが、今後この種の臨床試験が次々と開始されるのではないかと考えている。図の右側にお示しするのが、老化に関する新しい基礎研究、加齢に伴って生体内で大きく増加する老化関連細胞が、組織・臓器で悪さをし、炎症などを経て疾患につながり、ひいては寿命にも影響することがマウスで明らかになった。さらに、そういった老化関連細胞を除去すると、マウスの健康寿命が延伸し寿命が延びることも明らかとなり、世界中で製薬企業も含めて大きな注目をあつめている。（図1-6）

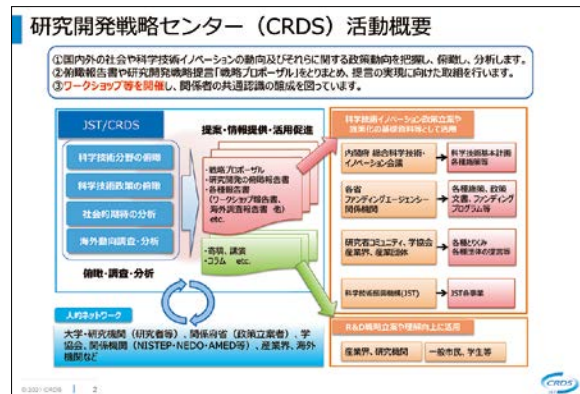
これまで難しいとされてきた老化に関する研究が大きく進み、例えば先程述べた細胞老化のような新たなコンセプトに基づく創薬に向けた潮流となりつつある背景には、技術革新と、それによる分野融合の加速が大きい。最先端のオミクス技術、イメージング技術、さらにそれらが融合した技術の存在、それらの高度化の原動力ともなっているデータ解析技術の存在、がある。また、例えばコホートやバイオバンクなどを通じてヒトに関する大規模なデータが国内外でどんどん蓄積しており、それらを活用したビッグデータサイエンスを通じて、ヒトに関する新たな発見がなされていることも大きい。そして、分野融合が加速もどんどん進み、老化の本質に迫る潮流が形成されている現状である。これから、老化に関する研究は更にスピードアップして大きな展開を見せると考えられる。（図1-7、1-8）

最後に、研究開発戦略のイメージについて。図の左半分がテクノロジー、計測技術、解析技術、モデル系、ヒトのビッグデータサイエンスである。これらを原動力として、右半分のところの生命科学、疾患研究、臨床開発などをどんどん進めていく。あと、老化というテーマは、人々にとってもある意味で馴染みがあるテーマでもあり、またもし老化を制御できるようになれば社会システムにも大きな影響を与えうる、ポテンシャルの大きなテーマである。従って、人文社会科学的な観点からの検討も、研究開発と上手く連携させつつ上手に進めていくべきである。（図1-10）

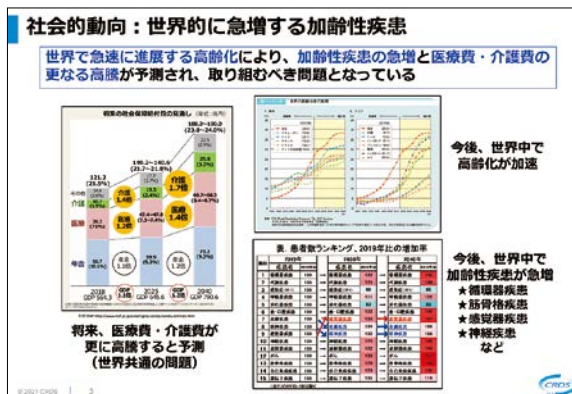




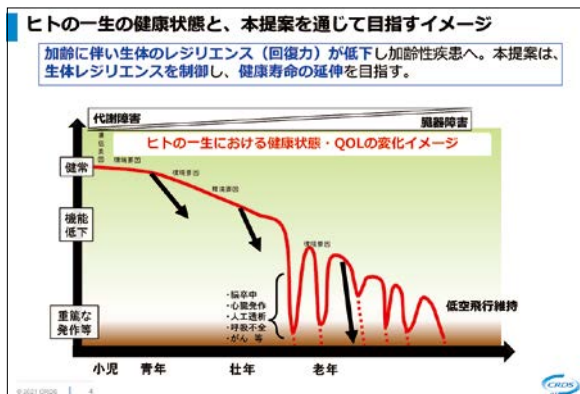
【図 1-1】



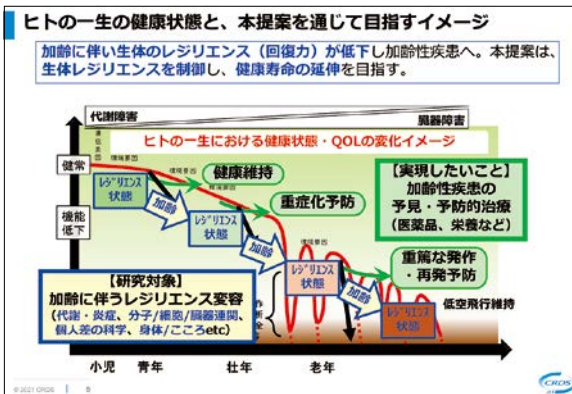
【図 1-2】



【図 1-3】



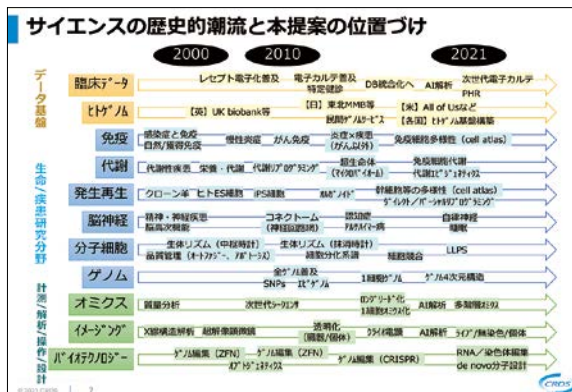
【図 1-4】



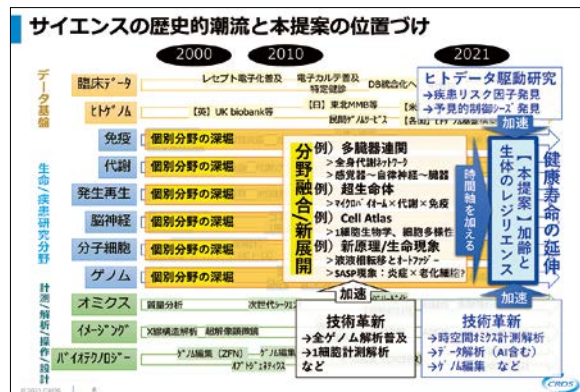
【図 1-5】



【図 1-6】

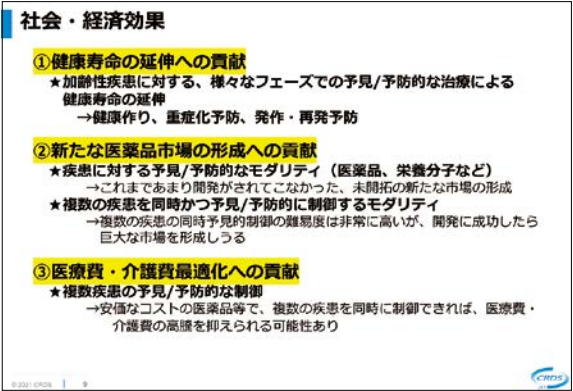


【図 1-7】

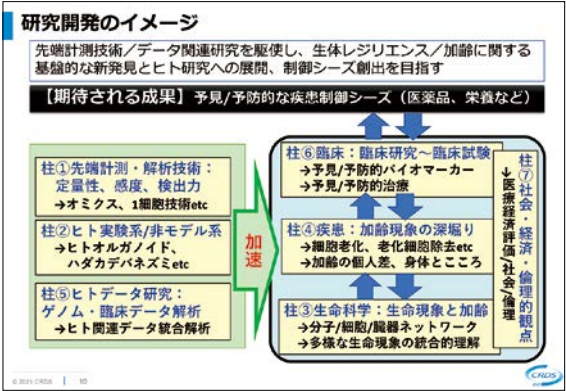


【図 1-8】





【図1-9】



【図1-10】

## 3 | 話題提供（全体俯瞰）

片桐 秀樹（東北大学大学院医学系研究科 教授）

本日は老化研究のオーバービューをするようにと依頼されているため、非常に僭越ではあるが、自身が老化研究についていつも考えていることを申し上げたい。（図2-1）

1988年頃に長寿のミュータントが線虫で見つかったところが、従来の記述中心の老化研究が、分子やシグナル伝達、制御因子といった研究へ変化していった大きなターニングポイントであった。スライドにお示しているようなシグナル伝達系やたんぱく制御因子は線虫からヒトにまで進化的に保存されていることが分かってきている。これらから学問としての老化研究が大きく発展してきたと言え、また幾つかは臨床応用も始まっている。（図2-2）

それから25年が過ぎた頃、スライドにお示しするような9つの内容が老化に関わると整理された。青字で書いたものが、日本で大きく進展している研究テーマである。例えば幹細胞枯渇については細胞競合、細胞老化に関してはSASP或いはそこからの炎症、また炎症自体も老化に関与している。転写翻訳についてはncRNAが関与し、細胞内ではオートファジーが関与している。老化を制御する血中因子の関連が言われており、老化を促進したり抑制したりする血中因子があることが分かってきている。個体老化を考える場合、臓器連関が重要であり、それを司る中枢の役割、さらには腸管マイクロバイオームの重要性も見つかっている。このように、次々と色々なことが明らかになってきているところである。（図2-3）

現代において、解決されていない問いや課題は沢山ある。老化や寿命を司るシステムはまだまだ不明な点が多い。どこの細胞でどのような変化が起こることが重要なのか、どのような内的外的要因が重要なのか、なぜ生物種によって寿命が異なるのか、世代間で伝播するのかどうか、個体を考えた場合には細胞老化と個体老化の関係はどうなのか、老化性寿命を制御するような臓器間ネットワークや中枢機能はどうなっているのか、など、解明すべき課題はたくさんある。また、抗老化に向けた方法論を見つけ出してヒトへ応用していくためには、メカニズム解明やマーカーの創出、それらの老化関連疾患への展開に加え、健常人に対して老化自体を遅らせる臨床研究を実施するという大きなハードルも存在する。（図2-4）

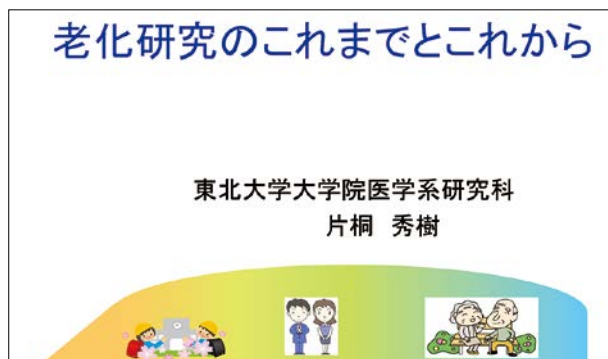
それらの解決に向けた方向性としては、やはり、老化は様々なメカニズムと関係するため、多岐にわたる生命科学領域の研究者が参入し連携していくことが重要で、モデル動物間の研究者間の連携も重要である。最近、新たなサイエンスの潮流、1細胞、定量性、感度、検出力が高度化された測定術ができるようになっており、時空間的解像度も大きく進歩している。これらの背景には、データ駆動科学の大きな進歩があって、時空間オミクスやヒトデータの統合解析などが可能になり、動物実験とヒトデータとをつなぎ合わせて考えることが可能となってきている。しかし、まだ技術的に検出できないことも多くあり、さらに新しい技術を生み出すことで、研究の発展や実践応用につなげていくことが期待される。（図2-5）

海外では既に介入法の臨床試験が行なわれている。mTOR抑制やSirtuin経路などは実施中である。また、糖尿病の治療薬であるメトフォルミンが寿命に対して効果があるのではないかとという大規模トライアルがアメリカで行われている。特にNMNはワシントン大学で日本人が中心となって臨床試験が進められており、その一部は今年報告されている。（図2-6）

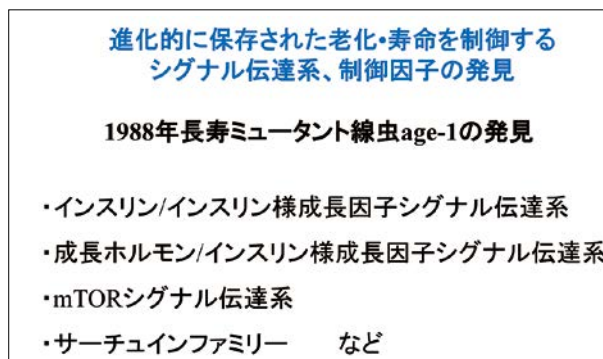
老化細胞を除去することでマウスを健康にし寿命が延びるという驚くべき報告が数年前になされたが、今年、日本からもその一つの方法論や裏付けについて報告がなされた段階で、Senolytic創薬も大きな注目を集めている。（図2-7）

以上のように、記述論から分子論、さらにはシステム論になって、現在、応用にもつながる段階にきつつある。超高齢社会の日本においてますます期待が高まっている領域であり、これから新しい技術を含めながら大きな

発展が見込める領域というのが、本日のワークショップで議論される老化研究領域ではないかと考えている。



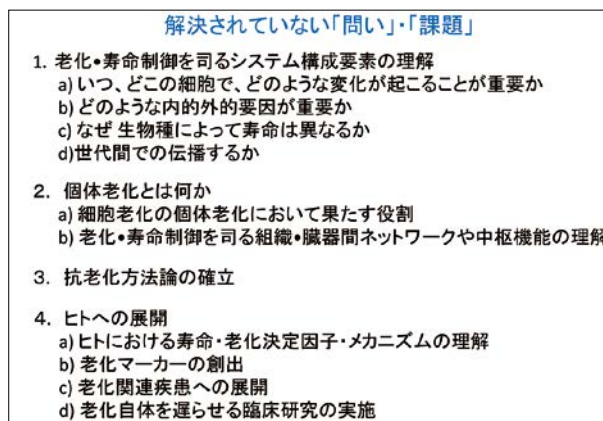
【図2-1】



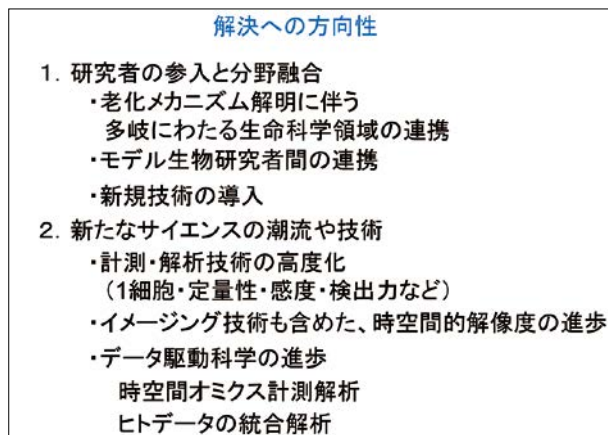
【図2-2】



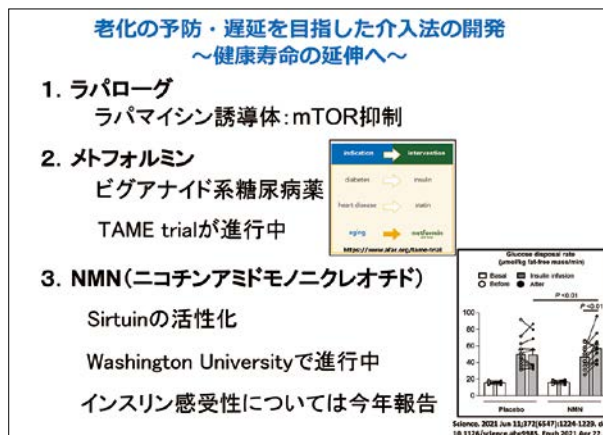
【図2-3】



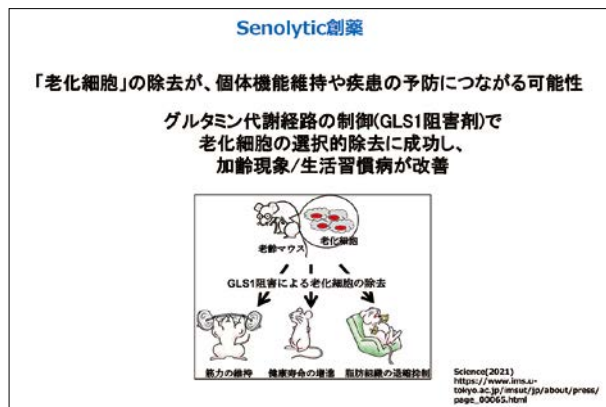
【図2-4】



【図2-5】



【図2-6】



【図2-7】



## 4 | 話題提供（個別分野）

### 4.1 【基盤技術①】

有田 誠（慶應義塾大学薬学部 教授）

はじめに、本日のボトムラインをお示しする。自身の研究では、リポミクスという、脂質多様性の生物学を扱っている。国内外の注目研究トピックスとしては、加齢に伴う臓器の代謝変容の時空間解析や、ノンターゲット解析、イムノメタボリズムなどが挙げられる。日本の強みは、特に脂質については、分析化学も含めてレベルが非常に高く、特に精度が高い。そして研究者同士の風通しが良い。文化的にも食文化として健康寿命に意識が高く、そこに貢献することもあると思う。逆に、弱みは裾野の狭さで、次世代育成が課題である。往々にしてメタボロームのような技術では相関解析に留まることが多いが、因果関係や分子メカニズムに迫る研究が重要である。また、代謝マップ、日本人のレファレンスデータの整備、構造アノテーションの確からしさ、解析の深度、定量性を上げることなども重要である。以降、自身の研究を中心にお話したい。（図3-1）

脂質の構造多様性は膨大である。スライドでお示すように、フレームとしてのビルディングブロックとしての構造、さらに脂肪酸の多様性など、それらを合わせると、現在分かっているだけで5万種ぐらいあり、実際には10万種類以上あると思う。それらが膜を構成したり、シグナル伝達を担ったり、エネルギーになったり、など多彩な機能を持っている。バルクとして脂質ではなく、1つ1つのコンポーネントを見ることによって分子シグネチャーを捉えていく、そういう考え方を例えば老化という研究にも当てはめていくのが重要なテーマだと思う。（図3-2）

昨年、脂質の構造多様性を、ノンターゲットに、つまりバイアス無しに測定する方法論を確立した。実際に、約1万種類の脂質を網羅的に、しかも構造ネットワーク解析で構造類似性を質量分析のデータから読み解くことで、1つ1つの脂質を個別に測るのではなく、グループとして代謝ネットワークの変動をキャプチャーするメソッドである。（図3-3）

この新たな方法論を用いて生体分子を測定する。例えばヒトの血液、組織、細胞、あるいは微生物や植物。これらを計測して実測を元にした、約1万種類のデータベースを構築した。その中には、かなり新しいものや、予想外の構造を持ったものがあり、目の前に広がるブルーオーシャンと呼ぶべき領域と言える。（図3-4）

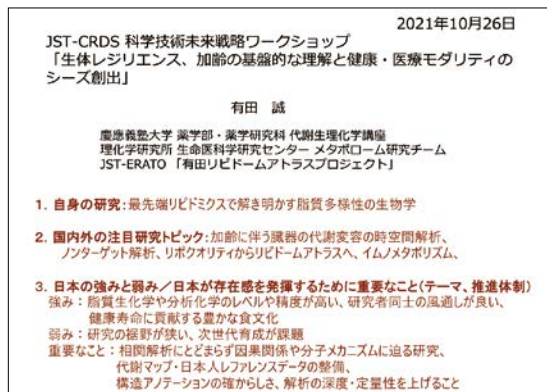
腸内細菌叢が生み出す複雑な脂質多様性を調べるために、マウスに色々なアンチバイオティクスを投与しディスバイオーシスを人工的に起こし、ノンターゲットリポミクスで得られたデータと相関解析をし、どういう菌がどういう代謝物を作り得るのか、どういう風に生体に関わり得るのか、を調べている。まさに新しい地図を作るような研究である。（図3-5）

理研で進められているaging projectを紹介する。2カ月～24カ月のマウスの臓器を収集し、ノンターゲットリポミクス、マルチバリエータスタティクスを行なった。SPFでバクテリアがいる状態のコンディションのマウスでは、真ん中の赤い四角にあるように、年を追うごとに黄色くなり、臓器に蓄積してくるような脂質のグループが見られる。下はジャームフリーで菌がない状態であり、真ん中の黄色くなるグループが全く現れてこない。腸内細菌ディペンデントな代謝物が加齢に伴って肝臓に蓄積してくることが見えてくる。（図3-6、図3-7、図3-8）

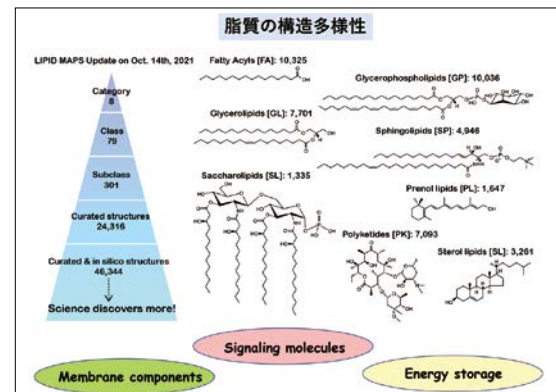
代謝の全体像をOPLSという加齢に紐付けた多変量解析をすると、各臓器の加齢が代謝物のパターンで相関が取れる。この中から、実際にどの代謝物が、どの代謝経路が重要なのかを解析することによって、加齢に対する介入ポイントを見い出すような解析が、数千種類の代謝物を一度に見ることで可能になってくる。（図3-9）

我々は、このような網羅的なノンターゲット技術を開発することで、これまで知られていないような脂質の多様性とバイオロジーを、特に臓器連関も含めて紐解いていくアプローチを進めているところである。(図3-10)

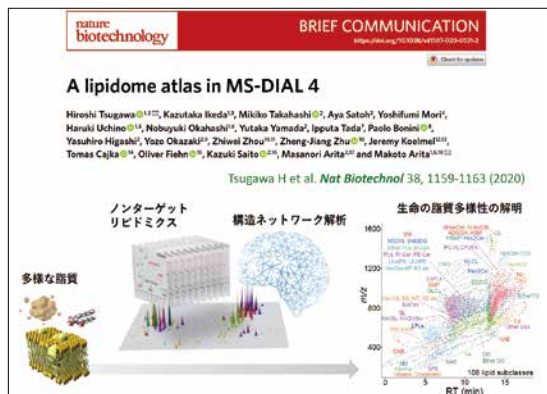
すり潰した代謝物の情報だけでなく、臓器の中の位置情報イメージング質量分析についても、イオンモビリティ分離という技術を使えば数百種類もの多くの代謝物の高解像度な同時解析が可能になってくる。これとトランスクリプトームとを組み合わせることで、脂質多様性や、空間的にどのように作られて、或いは老化細胞がどういう代謝のシグネチャーを持っているのか、などを可視化し解き明かすことがこれから可能になっていくと思われる。(図3-11)



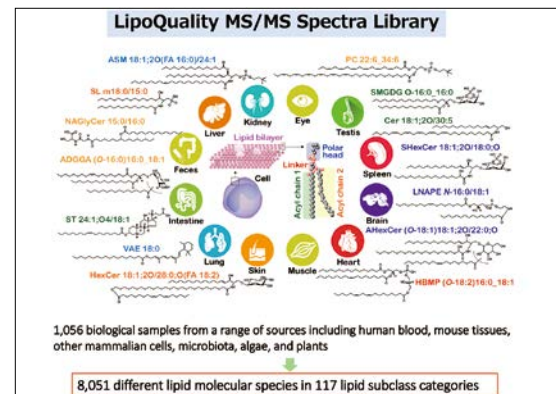
【図3-1】



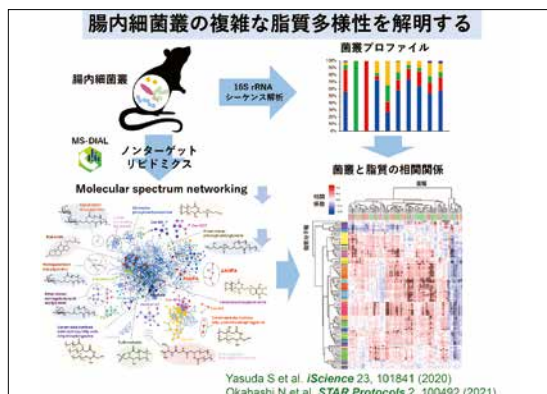
【図3-2】



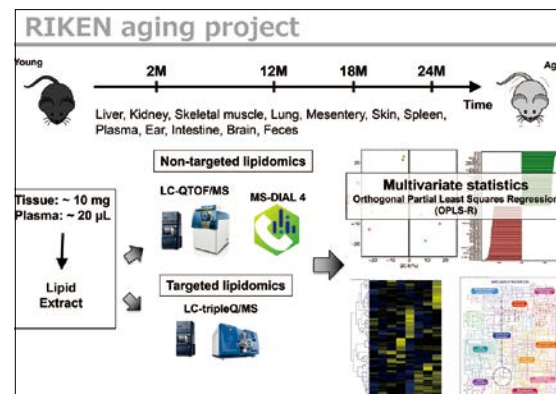
【図3-3】



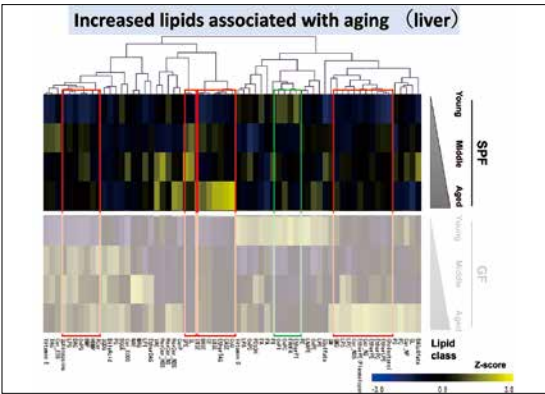
【図3-4】



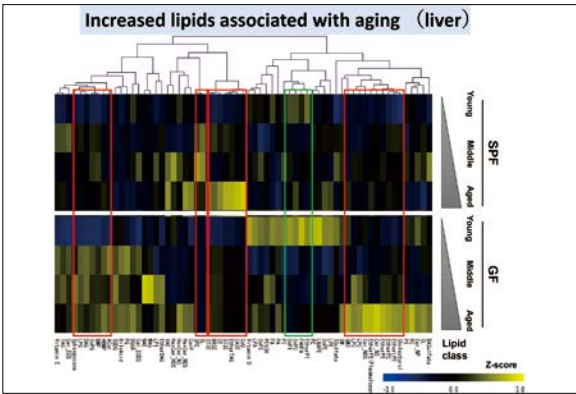
【図3-5】



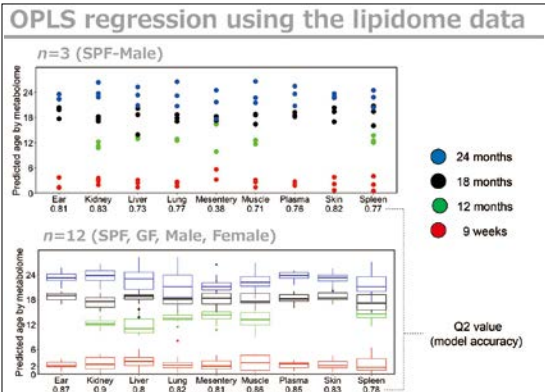
【図3-6】



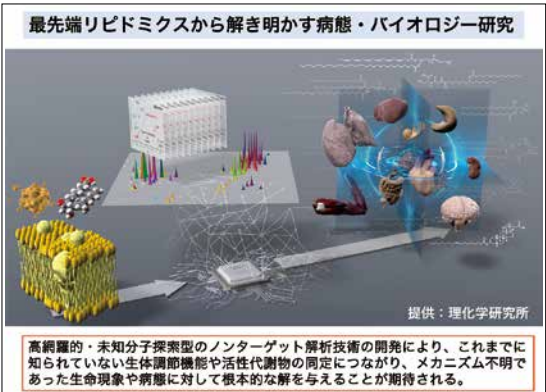
【図3-7】



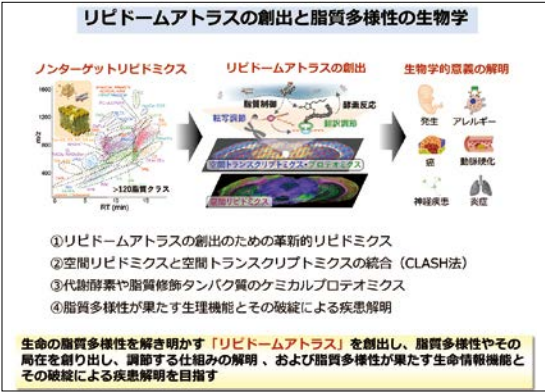
【図3-8】



【図3-9】



【図3-10】



【図3-11】



## 4.2【基盤技術②】

岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

ヒトゲノム解析について話題提供を行ないたい。（図4-1）

観測技術、解析技術というものが、我々の予想を上回る速度で進み続けている。ゲノム、RNA 関連解析に使う手法について、過去10年間ほどで、技術は大きく変わってきている。Wet・Dry 双方の最新解析技術を導入していくことは、老化だけでなくライフサイエンスでも不可欠な要素となっている。また、重要なのは単に使うだけではなく、Wetならばケミストリーや実験原理の理解、解析ならば数理の正確な理解、この2つが重要だと考えている。（図4-2）

ゲノム研究は、非常に大規模化している。UKバイオバンクは50万人規模で、今週、論文が出るが、45万人の全エクソームが出てくる。これは全部使える。45万人の全エクソームと数千のフェノタイプ、その中には加齢関連のフェノタイプも沢山入っている。世界最高峰のデータを誰もが解析できる状況になってきて、ある意味、実力勝負の時代になっている。（図4-3）

我々は関連解析をやっているが、かつては1つ1つの病気で論文を書いていた。しかし、もうそのような時代ではない。日本、イングランド、フィンランドのバイオバンクを連携して、200以上のフェノタイプの関連解析を一度にやってみた。1万カ所以上の関連解析が見つかり、このぐらい見つかってくると、そこから隠れたバイオロジーを引っ張ってくることが可能になってくる。また、こういうデータは全て公開するのが現在の流れであり、一般公開を行っている。（図4-4）

ゲノムを使った予測、例えば今回は老化の予測となるが、ゲノムワイドな遺伝子変異における関連を予測する方法が可能になってきている。特に最近、やや緩めに基準を取ってゲノム全体の1万カ所ぐらいの遺伝子変異の情報を統合して予測する、Polygenic Risk Score（PRS）に着目している。例えば心筋梗塞について、PRSを使うと約5倍の精度で発症者を事前に特定することが可能となってきた。非常に面白い。（図4-5）

加齢に伴い一定の対象が罹患するフェノタイプ、主に生活習慣病について、ゲノムを使って予め予測しておく。認知症や、健康寿命に害をなしそうなフェノタイプのリスクが高い人について、ゲノムを含め、エピゲノムやオミクス情報なども使って見いだしていく。ただ、老化に係る遺伝子はなかなか見つかっていない。リリースされているのは、ポリ遺伝子変異やエピフォリ遺伝子ぐらいである。老化や死亡について様々なヘテロなフェノタイプがあるが、いずれにせよ、あらかじめ老化の予測を立てて解析していく時代が来ていると思う。（図4-6）

PRSを、集団における様々な遺伝的リスクと捉えることで、これを使った因果関係の推論、インスタメンタルバリアブルという方法を使った。これを使うことで、高血圧や肥満が健康寿命を短縮しており、それらの改善が寿命を延ばすことに繋がるという因果関係の証明に成功した。一方、CRPや血小板は低いほうが、寿命は短くなる。こういった形でゲノムや様々なバイオマーカー、中間フェノタイプと健康アウトカムを比べることで、何が寿命を決めているかを同定できるようになってきた。（図4-7）

ここまでで申し上げたPRSは1つ1つ、線形に見ているが、ここで機械学習、例えば深層学習などを使う方法が出てきている。CNN、畳み込みニューラルネットワークやリカレントNNなど、様々な方法があり、どの方法が良いかを調べているところである。（図4-8）

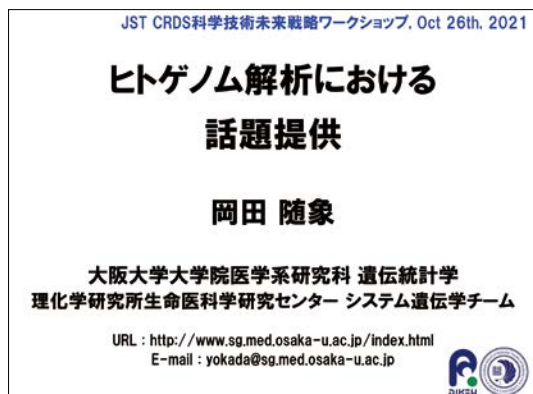
現在、色々なインプットデータから個別のアウトプットデータを1つずつ予測する、ユニモーダルな機械学習がメインであるが、インプットもアウトプットもたくさんあるため、様々なものから様々な予測を行ない、ヒトの人生そのものを予測していくような時代が来ると思う。（図4-9、図4-10）

一度予測したら終わり、ではなく、フィードバックをかける。予測結果を本人に返ししながら人生を追いかけていくことで、加齢による老化を良くしていこうとする、バイダイレクショナルでフィードバックループに人生を予測していくことが大事だと考えている。（図4-11）

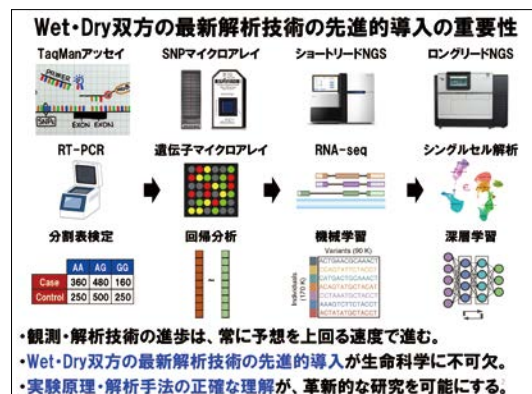
もう1点、創薬についても申し上げたい。寿命や健康寿命、老化に関わる遺伝子を使ってどのように創薬を進めていくか。ゲノムに基づくスクリーニング、リポジショニングなど。(図4-12)

ゲノム解析と遺伝子発現量変化の情報を統合した、ダイナミクスを考慮した遺伝子発現スクリーニング方法がある。ゲノムデータと疾患ゲノム解析結があれば、そこから様々なシーズを取ることも出来るようになっているので、しっかりやっていきたい。(図4-13)

あと、次世代を担う若手育成に向け、夏の学校もやっている。(図4-14)



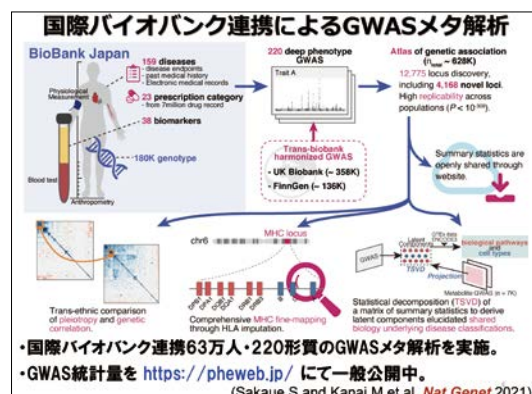
【図4-1】



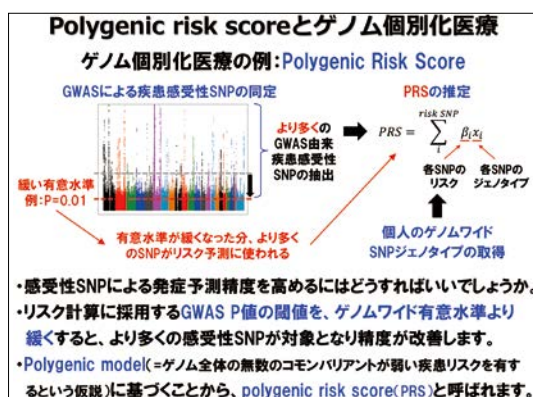
【図4-2】



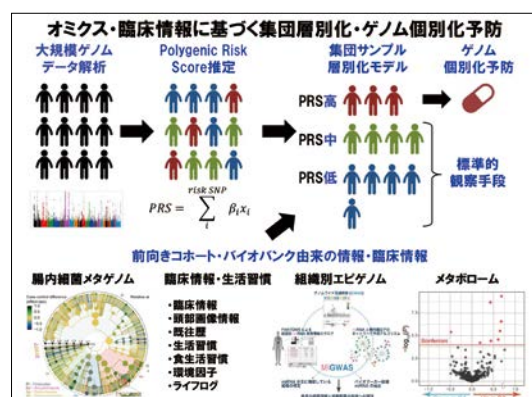
【図4-3】



【図4-4】

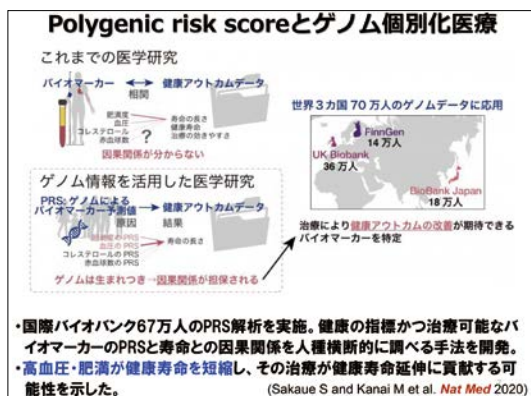


【図4-5】

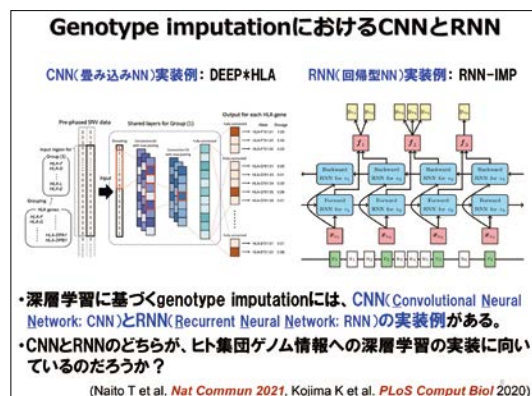


【図4-6】

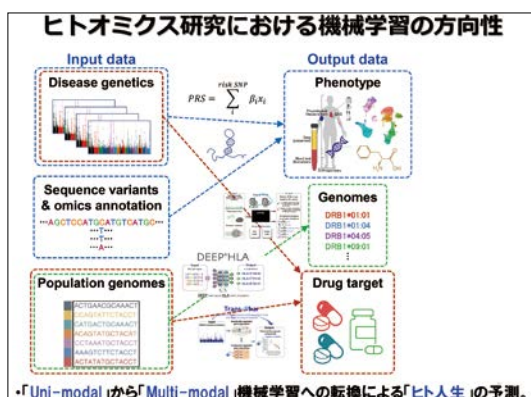




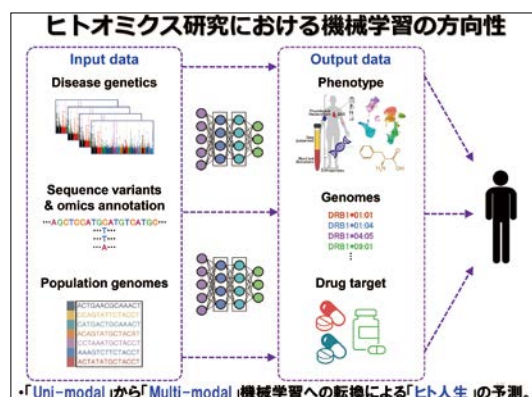
【图 4-7】



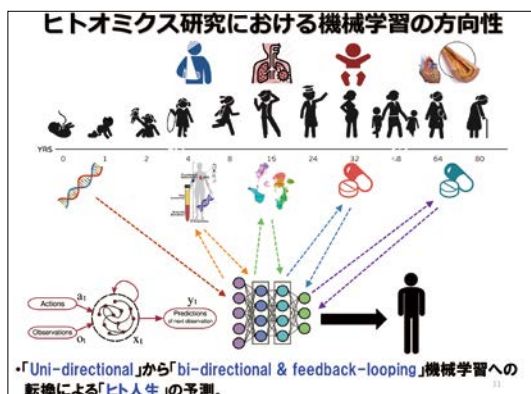
【图 4-8】



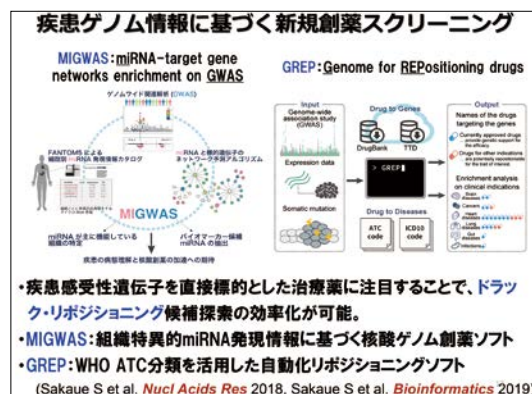
【图 4-9】



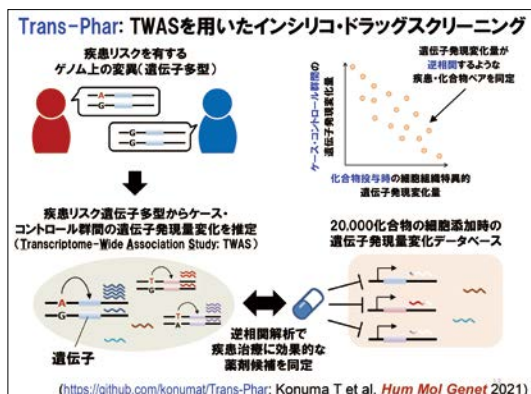
【图4-10】



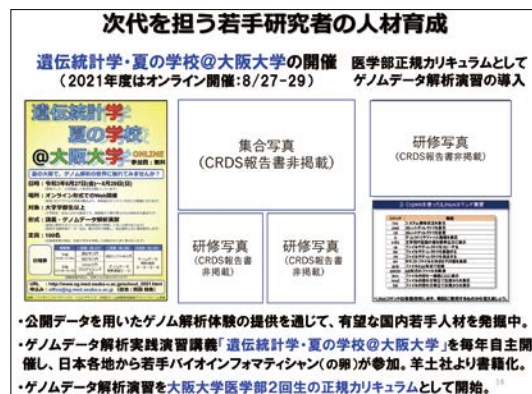
【図4-11】



【图 4-12】



【图4-13】



【图 4-14】

**謝辞**(敬称略)

**大阪大学大学院医学系研究科・免疫学フロンティア研究センター**  
— 王青波 吹田直政 平田潤 鈴木顕 山本賢一 小沼貴裕 内藤龍彦 曾根原究人  
白井雄也 曾根原究人 枝廣龍哉 佐々幡亜 友藤嘉彦 難波真一  
茶谷亮輔 小嶋崇史 矢田知大 佐藤豪 末成暉子 東本弘子  
熊ノ郷淳 竹田潔 藤本学 中村昇太 奥崎大介 前田悠一 荒瀬規子

**バイオバンクジャパン・東京大学医科学研究所・理化学研究所**  
— 山本一彦 松田浩一 鎌谷洋一郎 桃沢幸秀 石垣和慶

**京都大学 ゲノム医学センター・医学研究科**  
— 松田文彦 山田亮 大村浩一郎 高橋めい子

**産業医科大学医学部**  
— 田中良哉

**名古屋市立大学大学院医学研究科**  
— 森田明理

**東京慈恵会医科大学**  
— 玉利真由美 広田朝光

**Harvard Medical School, Broad Institute**  
— 坂上沙央里 金井仁弘  
Mark Daly, Soumya Raychaudhuri

<https://www.amazon.co.jp/dp/4758120927>  
**amazon.com**  
販売サイト  
QRコード

**遺伝統計学・夏の学校**  
@大阪大学が  
書籍化されました。

**STATISTICAL GENETICS**  
統計学と遺伝学  
遺伝統計学セミナー  
夏期講習会

【図4-15】

## 4.3 【基盤技術③】

川上 英良（理化学研究所情報統合本部 チームリーダー）

ヘルスケア・医療におけるAI活用についてお話しする。（図5-1）

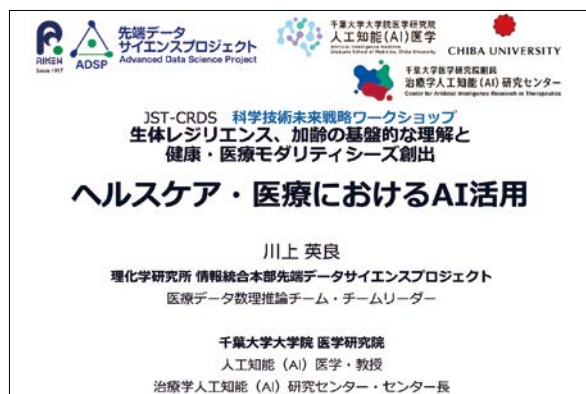
私は、機械学習を使った疾患の層別化予測の研究に取り組んでいる。一般的にAIは画像診断などの診断に使われることが多いが、機械学習を使うことで疾患を再度分類することで、その背後にあるようなメカニズムにも迫ることができると考えており、そのようなモチベーションで研究している。例えばスライドに示す通り、早期卵巣がんがこれまで1つの集団だと考えられてきたものが、進行がんに似ているものと良性腫瘍に似ているものを分類することができ、それぞれ予後が違うことを明らかにした。（図5-2）

次に時間変化について。長期的にリスクという状態が、ある1点で見るとリスクが高い人と低い人とがいる。それがダイナミックにどのように変化していくかを予測するのは非常に大きなテーマである。例えば、COVID-19による死亡の2週間前に特異的な予兆を捉えるということが出来た事例があるが、機械学習を使うことで、時間的な変化についてもかなり前もって予測することが出来る都考えている。

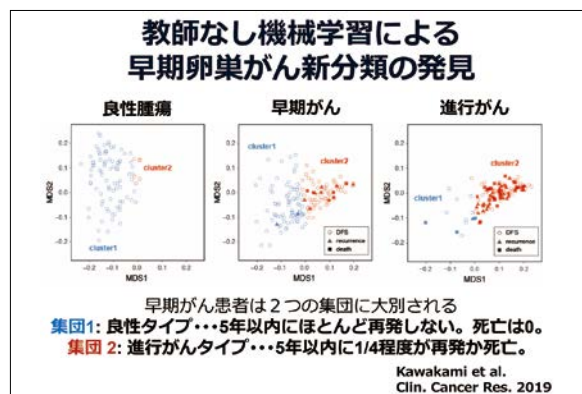
非侵襲計測データに基づく疾患の診断が、世界的なトピックになっていると思う。例えば、ディープハートと呼ばれるアプローチなど、ウェアラブルデバイスを使った疾患の検知が行われている。また、唾液などの体液中の低分子RNAをバイオマーカーとした、様々な疾患の特異的な検知も大きなトピックである。（図5-3）

ウェアラブルデバイスなどで得られたデータに機械学習を用いることで、例えば疾患の病態変化を予測することもできる。さらに面白いのは、2015年に報告された成果で、機械学習のモデルを作って、個人ごとに最適な食事スタイルを提案するような、介入にまで踏み込んだような研究も、少ないながらも出てきている。今後、単純に予測するだけでなく、予測結果からどのように介入法へとつなげていくのか、更には創薬につなげていくのか、非常に重要な観点になってくると考えている。（図5-4）

日本の強みは、情報科学や複雑系科学の基礎理論にあると思う。高名な研究者がおられるし、理論としても発展している。一方、弱みは深層学習をはじめとする最先端の情報技術の開発、および社会実装だと思う。日本が存在感を発揮するためには、ビッグデータでとにかく量を集めて勝負という世界ではなく、小規模から中規模のクオリティデータを集めて迅速に社会実装しPoCを回していくことが重要である。老化では、特に長期的なモニタリングデータをしっかり蓄積していくということも重要である。私はデータ駆動型の研究をやっているが、メカニズムを明らかにして原理に基づいて予測する、説明していくことも重要都考えている。今後、データ駆動型とメカニズム駆動型の研究がいかに融合していけるかも、これから日本が存在感を発揮するために非常に重要だと思う。（図5-5）

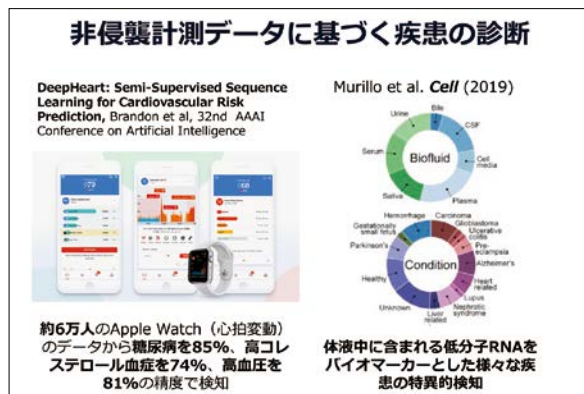


【図5-1】

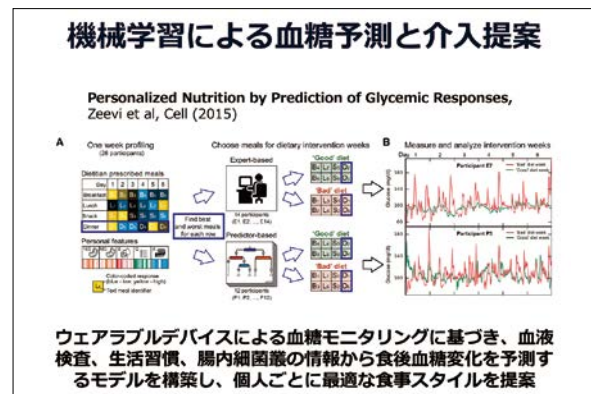


【図5-2】

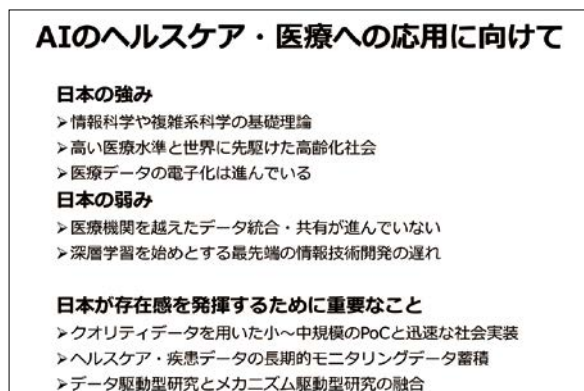




【图 5-3】



【图 5-4】



【图 5-5】

## 4.4【基盤技術④】

### 二階堂 愛（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）

1細胞ゲノム科学が老化研究にどのように関わってくるか、1細胞オミクス技術が関わってくるか、について申し上げたい。（図6-1）

我々の身体は、たくさんの細胞の種類が混合してできており、1個1個の細胞の種類ごとに老化が起こり、疾患となっていく。つまり、細胞状態が異なるものが混在しているため、それらを取り出して解析する必要がある。しかし、そもそもどの細胞が老化しているかが分からないため、ランダムにたくさんの細胞を取り、全遺伝子レベルで解析することで、細胞がどのような状態なのか、若いのか老化しているのか、どういう名前の細胞なのか、などを調べるというアプローチが重要である。創薬で特定の細胞をターゲットにするようなときにも重要なアプローチであり、老化そのものを理解するときにも重要なアプローチである。（図6-2）

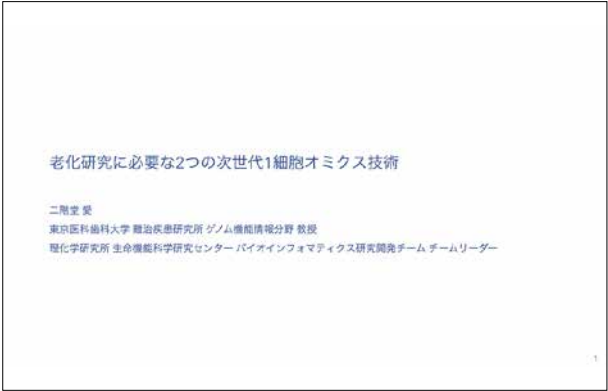
理研のエージングプログラムで、理研BDRの北島研と一緒に、マウスの卵の老化を1細胞レベルで明らかにした。同時に、周辺にある卵丘細胞の老化も調べることで、周辺細胞との影響を確認するとことで、世代を亘るような老化にアプローチすることもできる。1個1個の細胞での発現を調べることで、老化がどのようなタイミングでどのような形で起こっているかがある程度わかった。老化によるゲノムの異常については、十分に調べられていないところが、次の課題だと思う。（図6-3）

ゲノムの判定性は、疾患と強い関わりがあり、恐らく老化についても深い関係があると思う。1細胞のゲノムの状態を調べるのは難しい。そもそもコピー数が非常に少なく、RNAは1細胞の1転写あたり10～1,000個ぐらいあるが、ゲノムは1～2コピーしかない。ゲノムをシーケンスしても細胞機能はよく分からない。また、ゲノムシーケンスはターゲット領域が広いのでコストがかかる。コストが非常に高く、精度が低いという、大きな問題がある。我々は、RNAとゲノムを同時に読むことでゲノムの判定性とその影響、トランスフォームを調べているが、こういったマルチオミクスの技術、特にゲノム側も読む技術がこれから必要になってくると考えている。（図6-4）

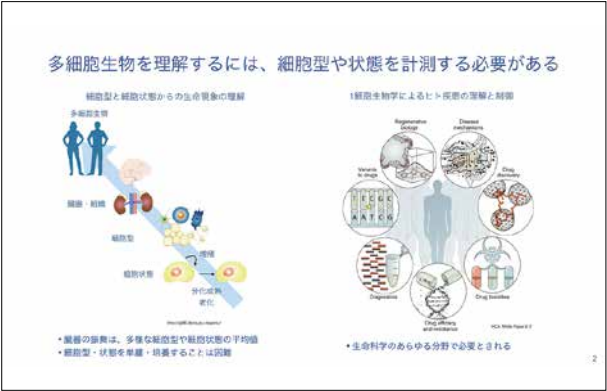
1細胞マルチオミクスに関するもう1つの重要な技術は、1個1個の細胞の老化を調べるための、長期にわたって細胞をトラッキングする技術である。最近、*in vivo*で細胞をDNAバーコードで標識し、マウスが老化したときに細胞が増えたのか減ったのか、あるいは別の細胞に分化したのか、を調べるような技術が登場し始めている。まだ、老化研究でこういった技術が使われている例はほぼ無いが、細胞をトラッキングする技術は必要だと思う。（図6-5）

海外動向として、1細胞の解析はヒューマンセルアトラスという世界規模のプロジェクトが既に進められているが、NIHではその後継の一部として、SenNetというプロジェクトを予定されている。ここでは1細胞ゲノム科学のテクニックが非常に重要視されており、細胞レベルの老化を理解し、ヒトの健康やライフスパンの理解を1細胞レベルで実現することが目指されている。（図6-6）

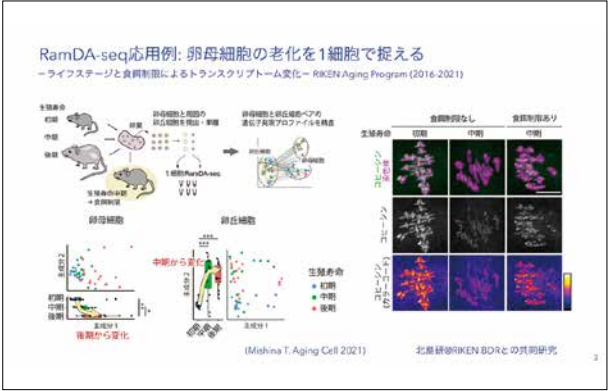
1個の細胞をマルチオミクスで解析する技術が必要である。非常にコストがかかる方法であるため、技術開発が重要である。また、マルチオミクスのデータをモデリングし、そのデータから因果関係を推定するようなテクニックも必要である。老化した細胞を長期にトラッキングする技術も必要であり、トラッキングした細胞が何者なのかを計測するためにマルチオミクス技術との統合が必要である。それら技術を使うことで、例えば細胞ごとにエピジェネティックな違いを計測でき、様々なことが分かってくると思う。（図6-7）



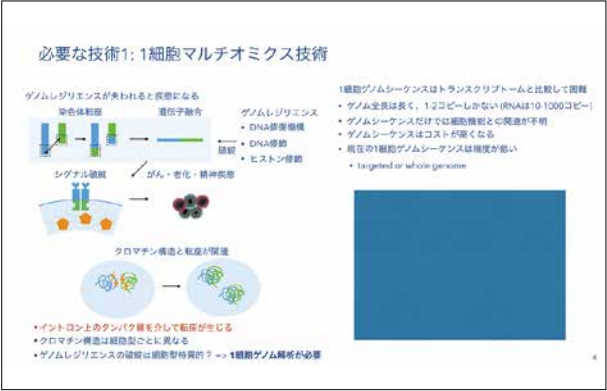
【図 6-1】



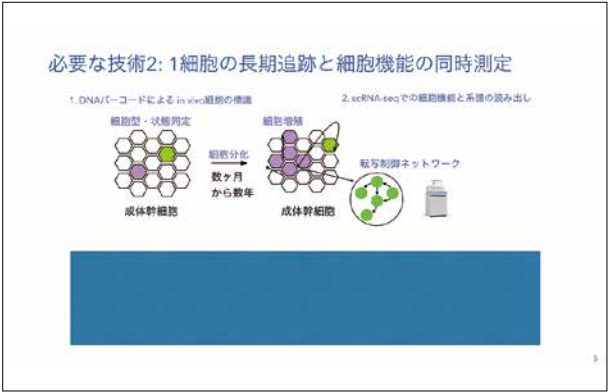
【図 6-2】



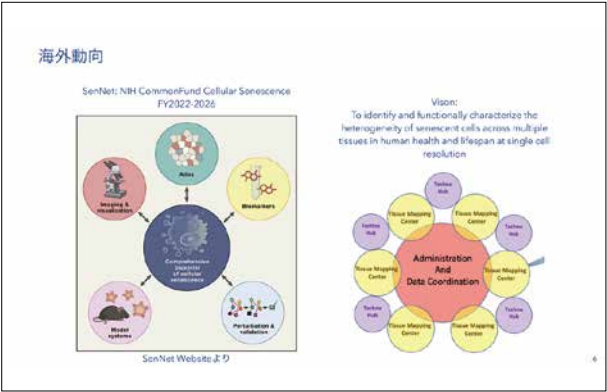
【図 6-3】



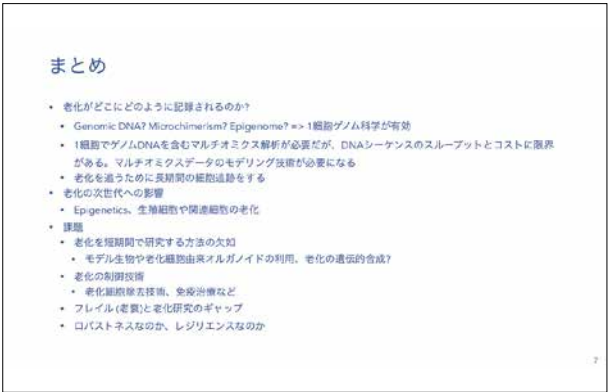
【図 6-4】



【図 6-5】



【図 6-6】



【図 6-7】

## 4.5【基礎生命科学①】

三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

老化は殆どの疾患のリスクファクターである。しかし、老化は個体差が非常に大きい。これまでの研究の方法論、特に分子生物学は、個体差のようなものは排除してなるべく共通する中心的なものを探ろうとして発達してきた分野である。しかし、老化や疾患感受性を考えていくなれば、個体差を意識せざるをえなくなってくる。（図7-1）

片桐先生がお話しされた通り、線虫でAge-1を見つけたKenyon, C. J.が老化のレビューを10年前以上に発表しており、そこでは、stochasticな状況、例えば代謝やほかの確率的な事象が将来の老化を決めるのではないかと述べられている。これに対する1つの答えが線虫では出ている。たくさんのモデル生物、しかも同系統で遺伝子が全く同じな個体群を使った研究で、1万5,599匹の線虫の活性酸素、レドックスの状態を指標にしてソーティングする。すると、レドックスの状態が違う集団を取ってきて寿命をみると、遺伝子は同じであるにも関わらず、レドックス状態によって寿命が違ってくるのがわかった。さらに、レドックス状態が何を規定するかを調べたところ、H3K4トリメチルのCOMPASSのコンポーネントがレドックスセンシティブであることを発見している。しかし、この研究でも、いつ、どの組織で、どの経路が寿命の個体差に関係してきたのか、確率的な揺らぎを生み出している原因がどこにあるのかはわかっていない。（図7-2）

形態の個体差については、ショウジョウバエはもちろんのこと、ヒトでも一卵性双生児であってもみられる。先天的な行動について、遺伝的に同一であっても個体差が見られることが例えばショウジョウバエの研究では知られている。これらは、遺伝的な背景で決定づけられるのではなく、例えばNotchシグナルの確率的な活性化で神経回路そのものが変わる。例えば視覚行動に関係する脳領域では、Notchのオン、オフが確立的に決まっており、それによって神経回路が個体ごとに変わってきて、先天的な行動に影響するという素晴らしい研究がある。（図7-3）

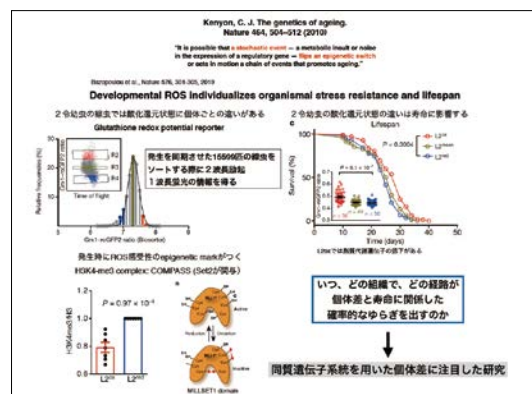
マウスを使った研究で、先月、NIHのブレインイニシアティブで発表されたものを見ると、マウスにおいても神経回路は対称ではなくて非対称性であることが明らかになっており、非対称性は個性を決定する重要な鍵の1つだと思う。（図7-4）

私たちは、ショウジョウバエを使ったCaspase研究を進めている。Caspase活性が抑制された個体では、感覚剛毛数や左右の羽の大きさに非対称性が出てくる。個体差を扱う研究では、同質系統を大量に扱え、寿命が短く、検証可能なモデル生物は非常に重要である。（図7-5）

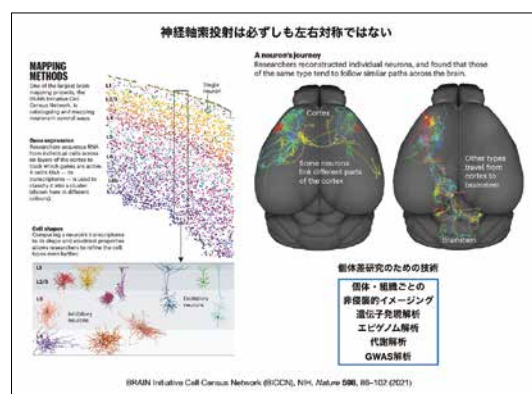
ショウジョウバエではGWAS研究の基盤が整っているため、個体差のような多因子のものを解析する上で重要なアプローチになると考えられる。（図7-6）

これまであまり注目されてこなかった経路の遺伝子が、老化の表現型や疾患感受性に関わるのではないかと考え、モデル生物の特徴を生かした研究を進めている。（図7-7）

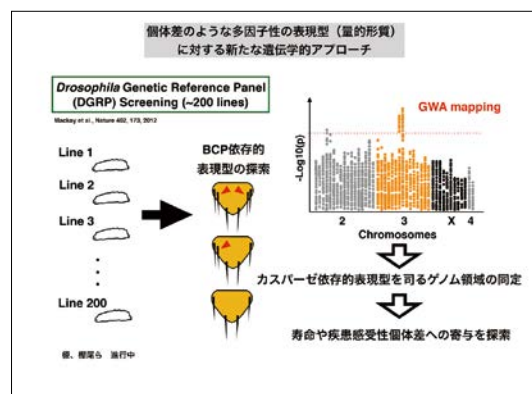




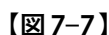
【图 7-2】



【图 7-4】



【图 7-6】



## 4.6【基礎生命科学②】

吉森 保（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

私はいわゆる老化研究者、ではなく、オートファジーの研究を続けてきた。オートファジーは、細胞成分の代謝回転、つまり新陳代謝や有害物の隔離除去などを行う。簡単に言うと、エントロピーの減少を行なう細胞機能であり、細胞の恒常性維持に重要な役割を担っている。（図8-2）

オートファジーは、老化と逆のベクトルを持った細胞機能であるため、老化と関係する可能性が高い。既に知られている寿命延長経路の下流では、オートファジーの活性化が共通してみられる。また、寿命延長経路を通じた寿命延長は、オートファジーの欠損でキャンセルされるとの発表も見られる。（図8-3）

年を取るとオートファジーが低下することが各種モデル動物で知られている。何故、年を取るとオートファジーは低下してしまうのか、その低下を阻止すれば寿命は延長するのかという疑問が出てくる。それに対する回答として、我々が発見したオートファジー抑制因子 Rubicon タンパク質が、加齢に伴い増加することを明らかにした。Rubicon のノックダウンで線虫とハエで寿命の延長を確認した。現在、AMED の老化プロジェクトに参加させて頂いており、そこで支援を頂いたマウスを使った研究を実施中である。（図8-4、図8-5、図8-6、図8-7）

寿命が延長するだけでなく、加齢性のフェノタイプの改善が見られる。例えば線虫の運動量低下が Rubicon のノックダウンによって抑制され若い時と同じようによく運動するようになる。（図8-8）

ハエでは、Rubicon ノックダウンでハエのポリグルタミン病モデルにおいて運動性が改善される。（図8-9、図8-10、図8-11）

マウスでも、パーキンソン病の病態モデルで  $\alpha$ -Synuclein の伝播が抑制される。（図8-12）

Rubicon のノックアウトで加齢性慢性腎炎の特徴である繊維化が抑制される。（図8-13）

すなわち Rubicon の蓄積が老化のシグネチャーになっており、Rubicon を阻害しオートファジーを活性化することで、寿命が延長しかつ各種の加齢性疾患が抑制される。1つの疾患ではなく複数の疾患であることが重要だ。わが国では、健康寿命と平均寿命に10年間のギャップがあるが、健康寿命の延伸に貢献するかもしれない。オートファジーの低下で老化がどのようにして始まるのか、に関するメカニズムの一端を明らかにできるのではないかと考え、Rubicon に着目した研究を進めている。（図8-14）

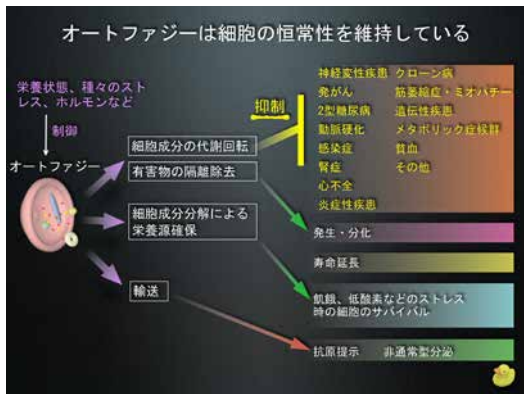
オートファジーと老化の関係については、天然食品成分でオートファジーを介した寿命の延長がみられるという報告もある。例えば高齢者ではB細胞の抗体産生能が低下するが、これはオートファジー依存的であり、スベルミジンという食品成分でオートファジーを活性化すると抗体産生能が回復する。老化は不可逆的ではないことを示唆している。他にもいろいろな天然食品成分が見つかった。（図8-15）

わが国は、この分野で世界をリードしている。ところが知財はそうでもない。ベンチャーが世界中で立ち上がっているが、日本にはなかった。知財やベンチャーなどに関する日本の弱みは、オートファジー分野に限ったものではないと思う。これではいけないと考え、微力ながら、自分でベンチャーを立ち上げ、コンソーシアムを立ち上げて産業界との連携を図っている。社会実装について、日本は世界に伍することはできていないのが課題だと考えている。（図8-16、図8-17、図8-18、図8-19）

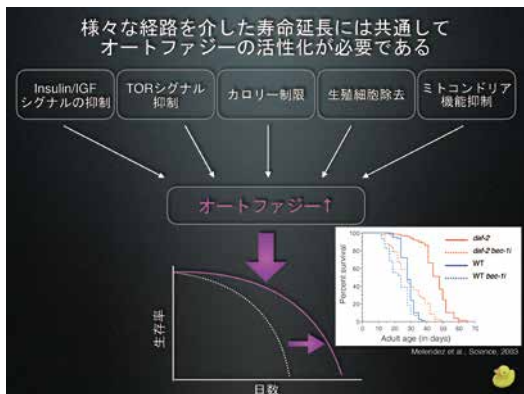
老化研究は、幅広い支援と長いスパンでの支援が重要である。AMED 老化プロジェクトに参加して痛感したことは、技術支援の重要性である。アメリカではよく言われていることだが、今後は特定の疾患を対象とするのではなく、抗老化を目指すコンセプトが重要になる。そして、やはり、基礎研究がなければ応用はできない。（図8-20）



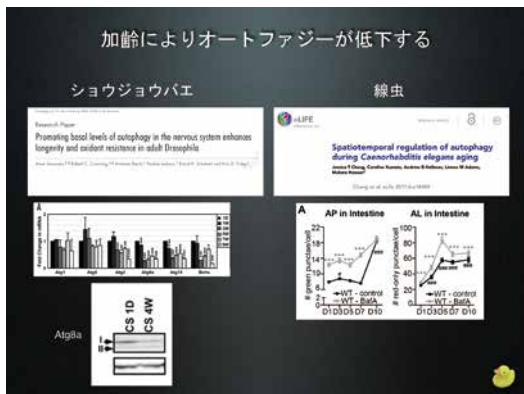
【図 8-1】



【図 8-2】



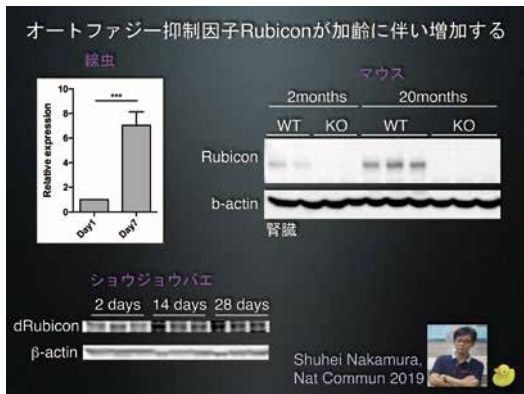
【図 8-3】



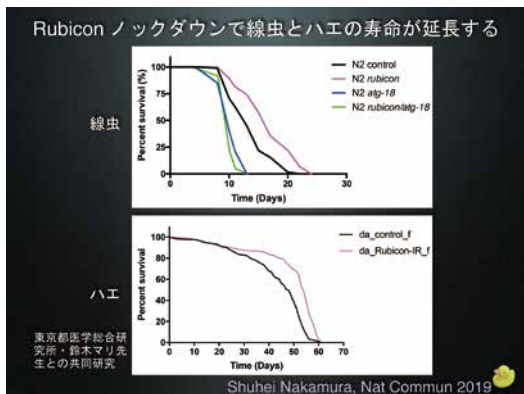
【図 8-4】



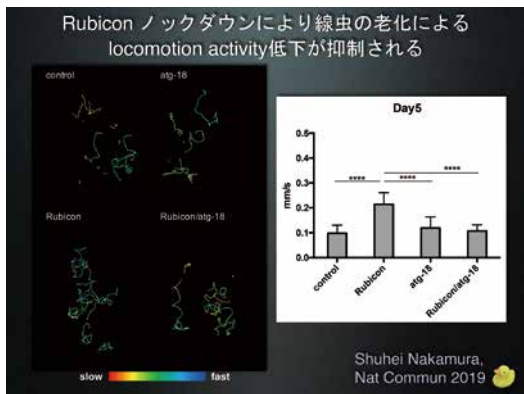
【図 8-5】



【図 8-6】

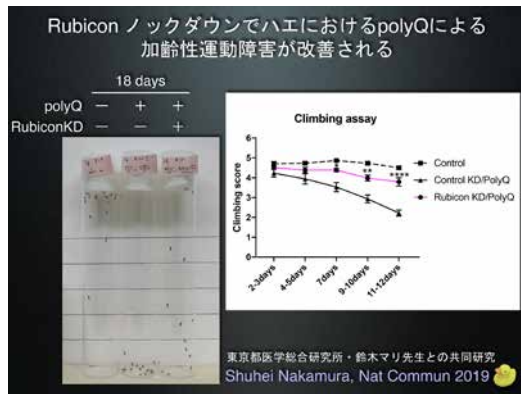


【図 8-7】

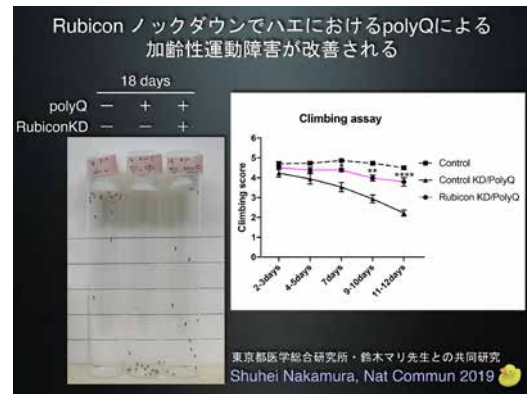


【図 8-8】

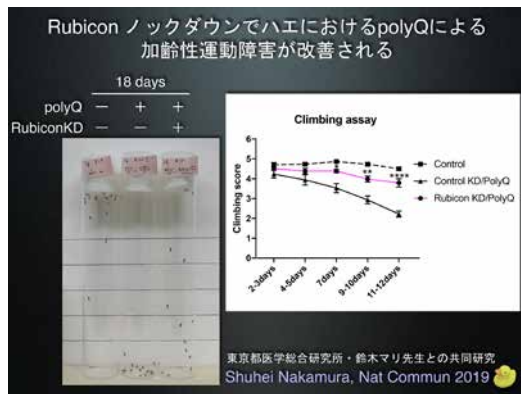




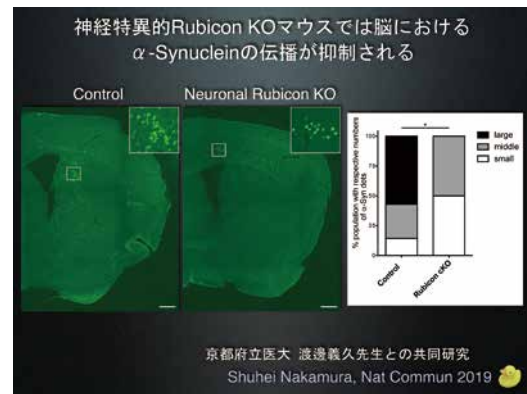
【図8-9】



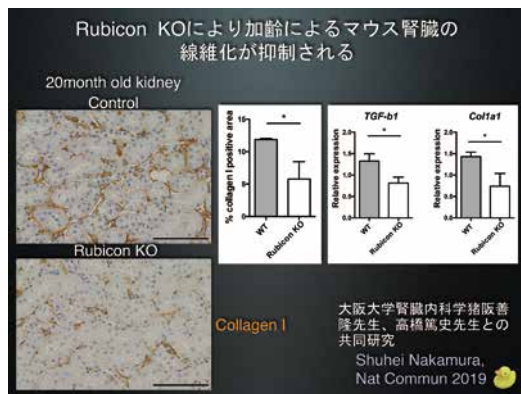
【図8-10】



【図8-11】



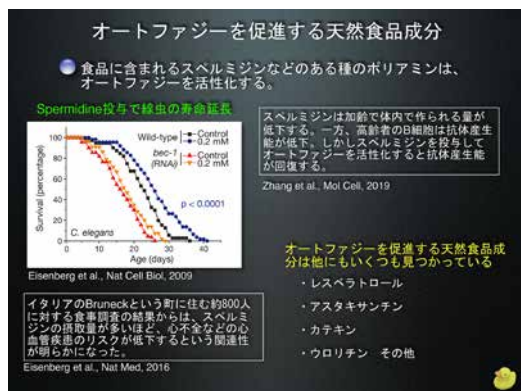
【図8-12】



【図8-13】



【図8-14】



【図8-15】



【図8-16】

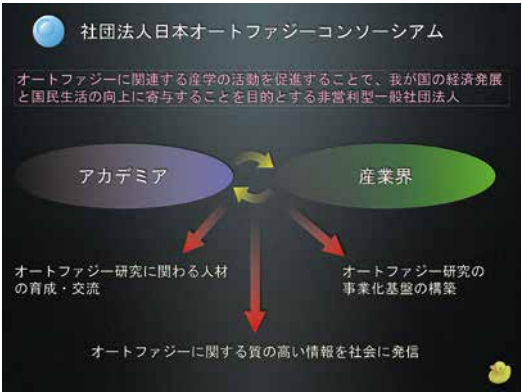




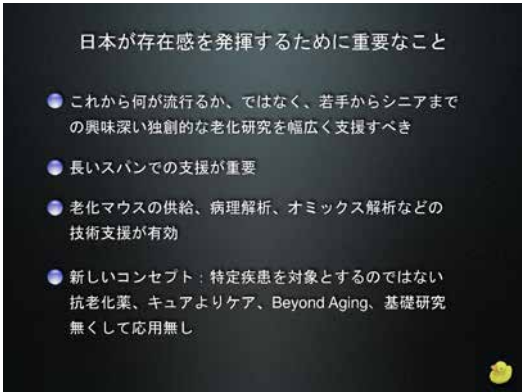
【図8-17】



【図8-18】



【図8-19】



【図8-20】

## 4.7【基礎系医学①】

原 英二（大阪大学微生物病研究所 教授）

正常な細胞に発がんの危険性があるようなストレスが加わると、アポトーシスを起こし細胞が死滅するか、不可逆的な増殖停止が起こる。しかし、細胞老化を起こしても細胞がすぐに死ぬわけではないため、右上に示すように、加齢とともに体中に細胞老化を起こした老化細胞が蓄積していく。老化細胞が無害であれば問題ないのだが、老化細胞は徐々に炎症性サイトカイン、ケモカインや増殖因子などを分泌するSASPと呼ばれる現象を介して、慢性炎症を引き起こし、生体機能の低下や発がんなどの加齢性疾患を引き起こしていくことが明らかになりつつある。（図9-2）

右下に示す通り、Bakerらはマウスにおいて細胞老化誘導遺伝子やp16を高発現した老化細胞を除去すると健康寿命が延びるという報告をした。その後、多くの研究グループが老化細胞除去薬の開発に取り組み、健康寿命の延伸を目指した研究開発を活発に進めている。我々も赤い矢印で示してあるとおり、昨年、老化細胞除去薬を1つ単離したが、この薬を使うことで細胞老化が引き起こす発がんを抑制できたものの、寿命延長効果は得られなかった。（図9-3）

最近、Dmitry V Bulavinらは、Bakerらと同じようにp16を破壊した老化細胞をマウスから除去すると、マウスがボロボロになり寿命が短くなってしまったと報告した。老化細胞をやみくもに体内から除去しても、生体機能が向上するとは限らないと言える。（図9-4）

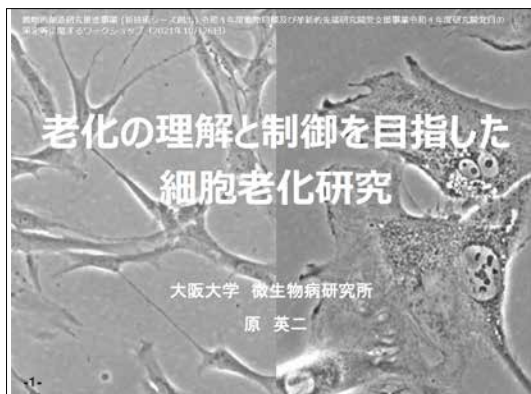
そこで、我々は老化細胞を無理矢理やみくもに除去するのではなく、細胞老化を引き起こす原因を見つけ、それを取り除くほうが安全かつ効果的ではないかと考えている。（図9-5）

その原因の1つとして着目しているのが腸内細菌である。我々は、肝臓に細胞老化を引き起こす腸内細菌が増えることを報告しており、つい最近、大腸がんの患者さんでは大腸組織に細胞老化を引き起こす腸内細菌が非常に増えることを報告している。腸内細菌叢は生体の恒常性を司る重要な役割をしており、腸内細菌叢の変化が生体機能の低下につながるということが明らかになりつつある。加齢とともに腸内細菌叢が大きく変化することも知られており、このことが加齢に伴う生体機能低下のそもそもの原因ではないかと考えられる。（図9-6）

日本の研究面での強みと弱みについて。スライドにお示しする研究トピック以外にも、日本には非常に強い研究分野がある。しかし、老化という観点で考えると、それらが同じ方向を向いて研究しておらず、連携もあまり取れていないように思う。これら研究の連携が今後重要になってくるのでは無いと思う。また、ヒトを対象とした基礎研究が日本は非常に弱いと感じており、その辺りも強化できたら良いと思う。（図9-7）

私が強く感じていることは、再現性の取れない論文が非常に多く出回っていることである。これは、社会的な損失にもつながる問題である。日本では、再現性をきちんと取ることに努め、日本からの論文は再現がきちんと取れているという印象を世界中が持ってもらえるような研究成果を発表し続けることで、日本のこの分野による存在感を高めることができると思う。

最近のトピックスとして、上に示すのが、慶應の本田先生が発見された、百寿者の研究から特殊な胆汁酸を作る腸内細菌が健康寿命の延伸に関係しているという論文である。下に示すのが、アメリカの研究グループの成果だが、血球系細胞特異的に細胞老化を誘導すると、それ以外の固形臓器の細胞も細胞老化を起こすというようなことを見だしており、免疫系の破綻と細胞老化のつながりを明らかにした論文ではないかと注目されている。（図9-8）



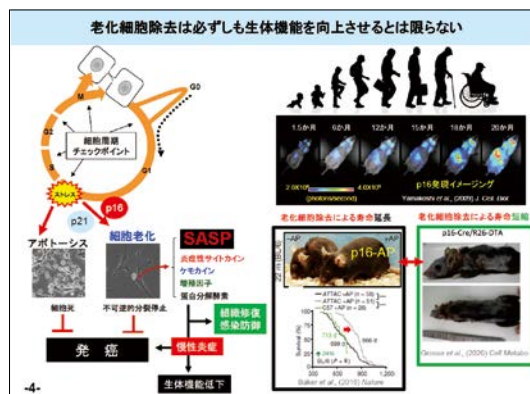
【図 9-1】



【図 9-2】



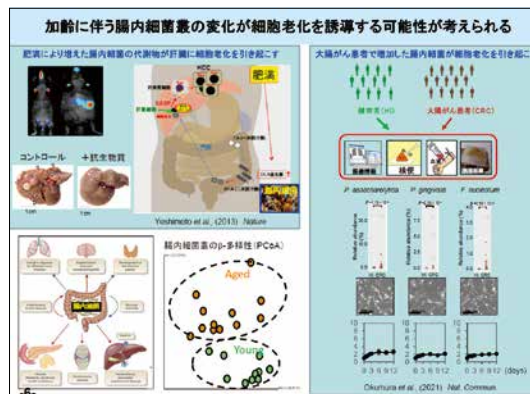
【図 9-3】



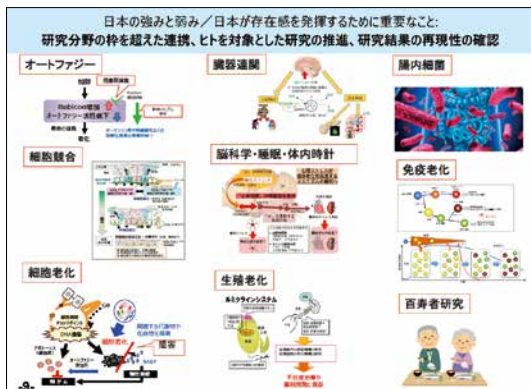
【図 9-4】



【図 9-5】



【図 9-6】



【図 9-7】



【図 9-8】



## 4.8【基礎系医学②】

藤生 克仁（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）

神経・免疫ネットワークを介した臓器間連携による、心臓系の恒常性維持機構についてお話ししたい。（図10-1）

特に高齢で増える心不全は、心臓へのストレス、あるいは加齢自体が強く関わってくる。心臓の問題では、心不全による死亡と、不整脈による突然死の2つがある。（図10-2）

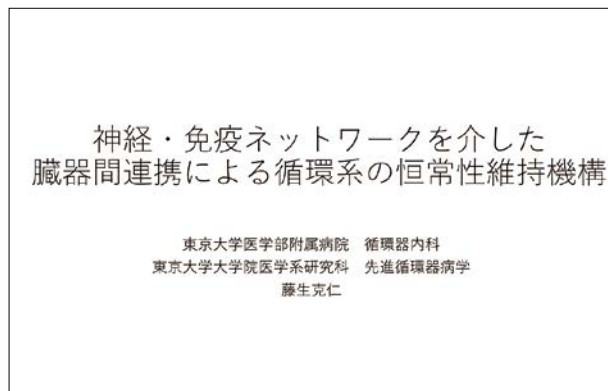
我々は、心臓のマクロファージに着目し、同細胞が分泌するアンフィレグリンをノックアウトすると重症な心不全を呈したり、また重症不整脈の出現による突然死したりすることを報告した。これらは、これまで機能がよく分かっていなかった心臓のマクロファージが、心不全や突然死に対して保護的に働いていることを示唆している。（図10-3、図10-4、図10-5）

心臓のマクロファージは保護的に働くと考えられるが、そのためには、脳、腎臓を含めた多臓器連携が必要である。特にそれらが神経でつながっていることが非常に重要である。（図10-6）

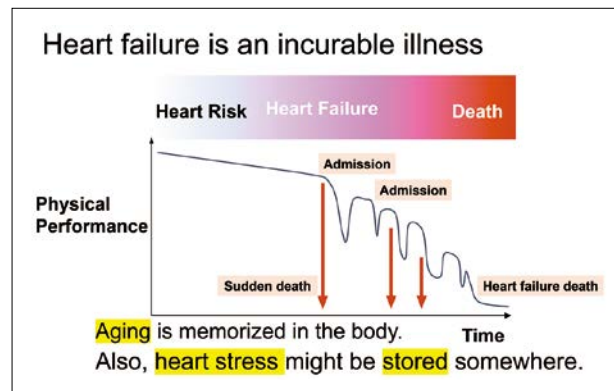
（中略）

最近の神経による臓器制御のトピックでは、交感神経のsympathetic neuropathyという概念があり、例えば脂肪組織と肝臓で交感神経の機能低下が起きることが報告されている。（図10-7）

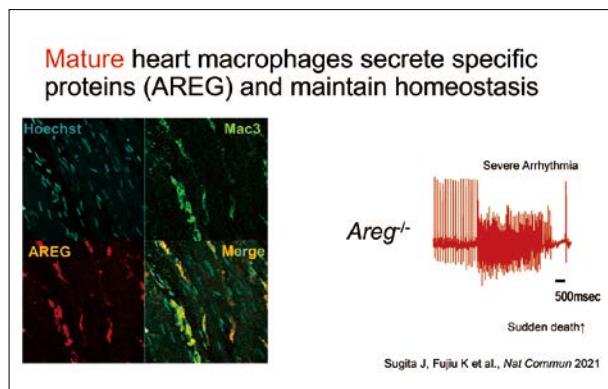
今後は脳神経研究者と末梢臓器を中心として臓器間連携を進める研究者の連携がより重要となってくる。脳神経あるいは臓器間連携の研究者が提携するとき、単なるコラボだとなかなか難しく。それぞれの研究者はすでに非常に多忙であることから、その間を専属で担うような人材が必要になると考えている。研究費でグループを作るだけでなく、このような人材育成という観点が必要となる。（図10-8）



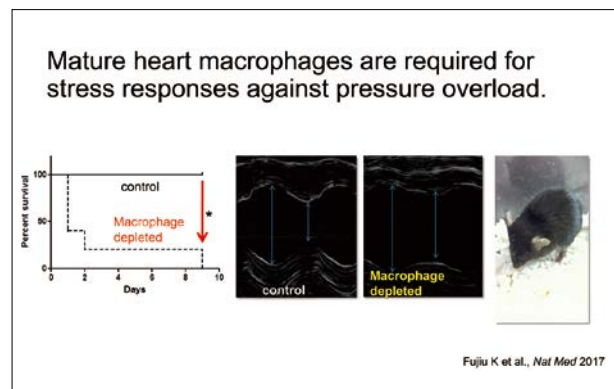
【図10-1】



【図10-2】

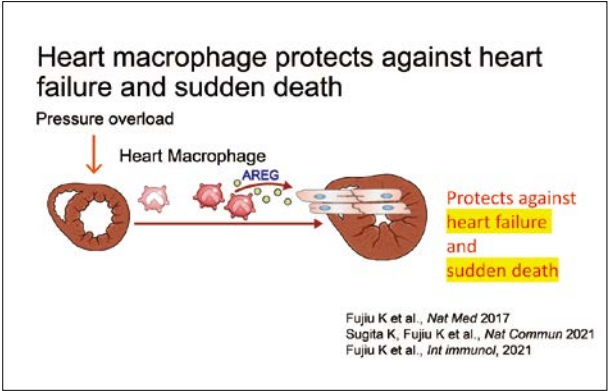


【図10-3】

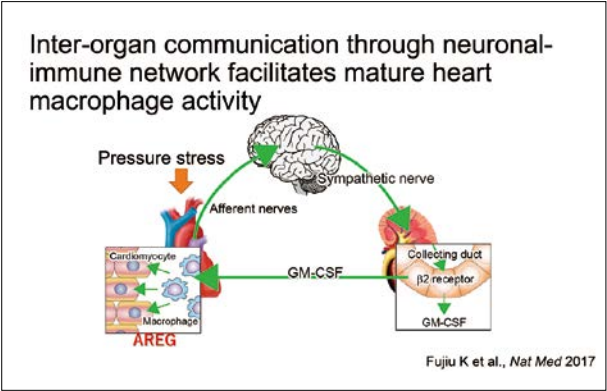


【図10-4】

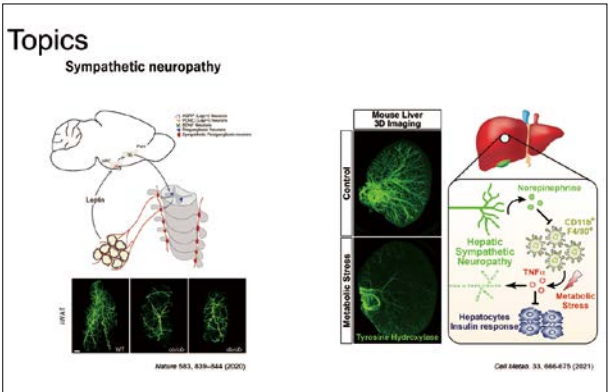




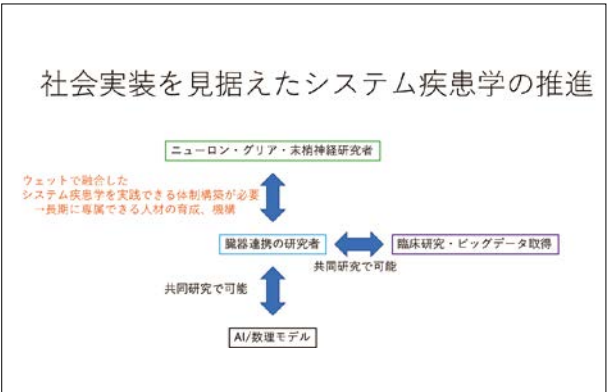
【図10-5】



【図10-6】



【図10-7】



【図10-8】

## 4.9【基礎系医学③】

山田 泰広（東京大学医科学研究所 教授）

個体の発生、細胞分化、成熟において、エピゲノム制御の重要性は明らかである。老化を考えると、個体差はあるにせよ、老化が進んでいく方向という意味では同じであり、老化もエピゲノム制御の変化により進行する可能性があると考えている。（図11-2、図11-3、図11-4、図11-5）

老化がエピゲノム制御の変化により進行するのであれば、エピゲノムには介入が可能という点が重要である。iPS細胞技術によるリプログラミングが代表的な例である。リプログラミング技術によってエピゲノムを改変することで、老化形質に対し、いわゆる若返りを誘導できるのではないかと考えている。（図11-6、図11-7）

私は元々がんの研究をしており、iPS細胞技術でがん細胞のエピゲノムを改変することで、がん細胞の運命を変えられることを示してきた。がん細胞の運命を変えられるのだから、老化細胞の運命も変えられるはずだと考え、研究を進めている。（図11-8）

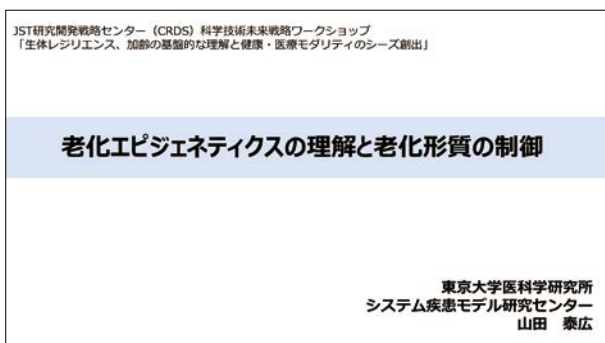
世界では同じような考えで研究が行われている。例えば、山中因子の発現誘導により個体の老化形質を若返りできることが報告されている。しかし、そのメカニズムはほとんど分かっていない。そもそも、老化細胞のエピゲノムが十分に理解されていない。（図11-9）

老化形質に関わるエピゲノムに介入可能な技術は、iPS細胞技術だけではない。その一例として、糖尿病で説明する。膵臓β細胞からのインスリン作用不足が、糖尿病の原因である。成熟β細胞、また、老化したβ細胞が自己複製しないということに原因がある。自己複製が可能な多能性幹細胞からのβ細胞の誘導による再生医療が期待を集めており、関連するベンチャー企業が1,000億以上で買収された事例もある。（図11-10、図11-11）

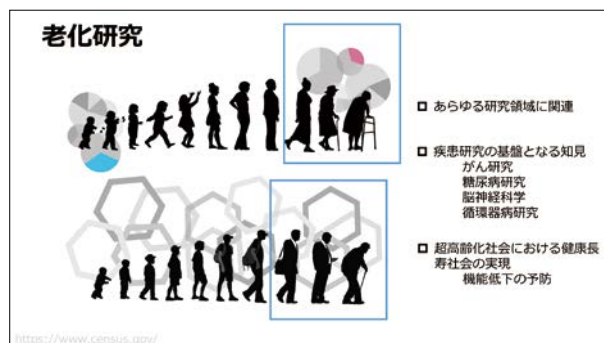
最近、我々はリプログラミングでβ細胞に自己複製能を付与できることを示した。具体的には、未分化な自己複製する膵島細胞でMycl遺伝子が特異的に発現していることを見だし、Myclを一時的に働かせることで老化したβ細胞にエピゲノム改変を誘導し、未分化膵島細胞に類似した自己複製可能な細胞へと転換できることを示した。老化に関連した形質には、様々なリプログラミング技術により介入できる。老化過程におけるエピゲノムを正しく理解することは、その介入によるいわゆる老化形質への若返りの誘導や、加齢に伴う機能低下の予防戦略の構築につながる可能性がある。（図11-12、図11-13）

細胞の老化と個体の老化の関連が十分に理解されていないことが大きな問題である。個体の中で老化細胞はどこにあるのか、そして何をやっているのか、こういったことも十分に理解されていない。にもかかわらず、応用に向けた取組みが海外では活発であるという、変な状況がある。（図11-14）

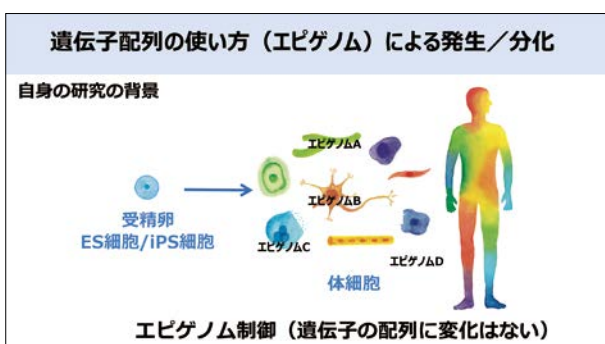
私が重要と考える点は、地に足の着いた老化生物学研究の推進である。正しいエビデンスの蓄積の先に、大きな応用への展開がある。個体レベルで老化を理解することが重要である。様々なモデル生物も重要であり、本日、紹介したような生体内でのリプログラミング技術、また空間情報を保持した一細胞レベルでの遺伝子発現、エピゲノム解析技術が重要と考えている。（図11-15）



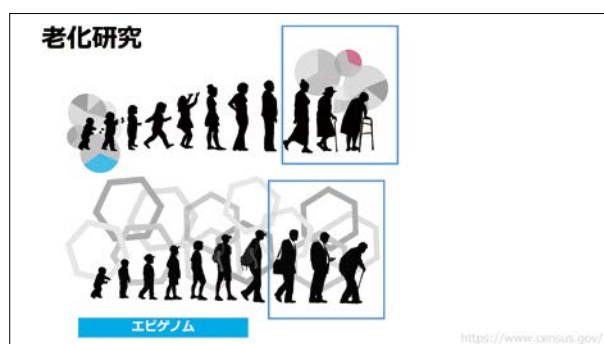
【図 11-1】



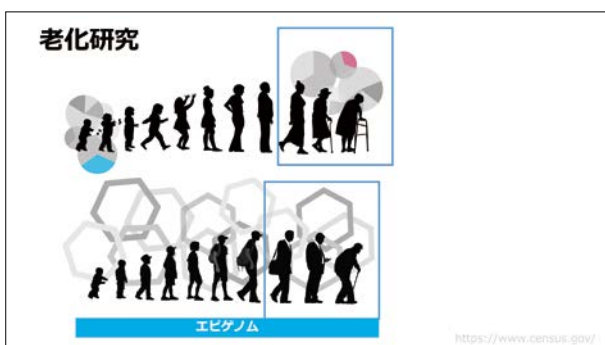
【図 11-2】



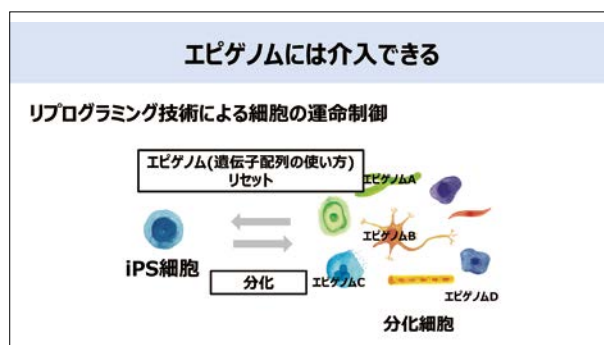
【図 11-3】



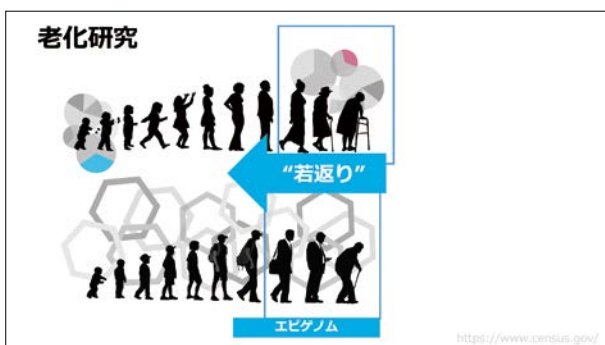
【図 11-4】



【図 11-5】



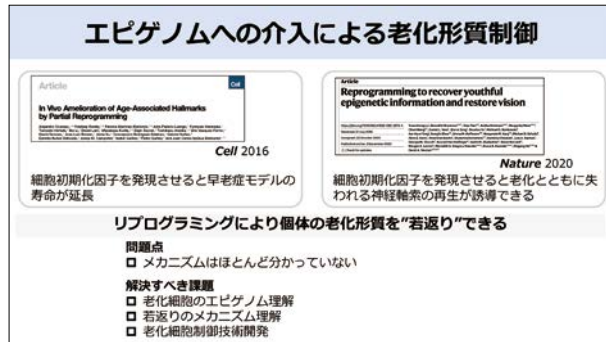
【図 11-6】



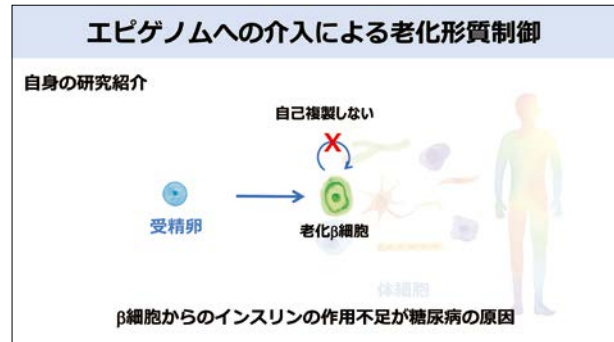
【図 11-7】



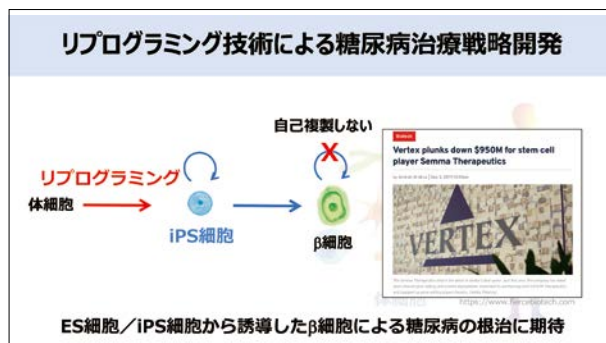
【図 11-8】



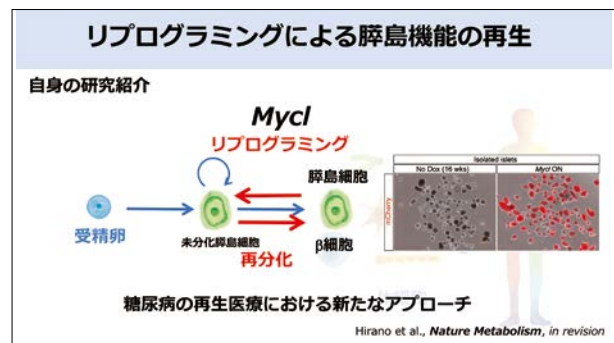
【図 11-9】



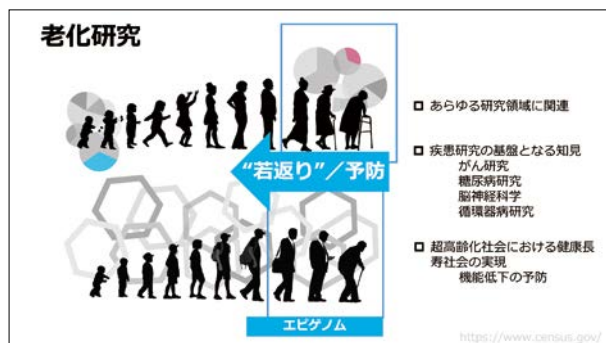
【図 11-10】



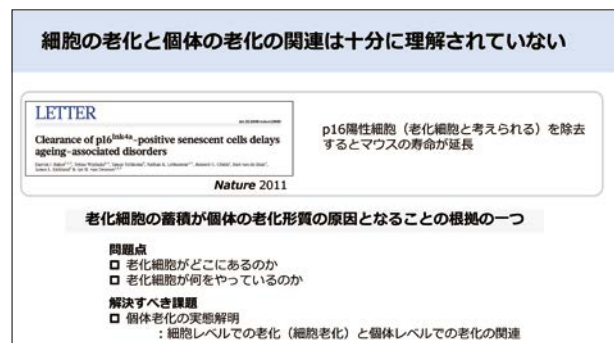
【図 11-11】



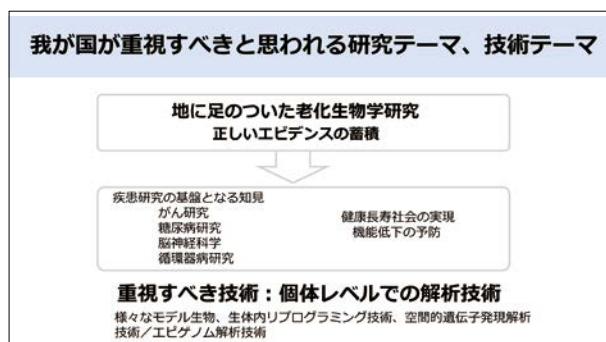
【図 11-12】



【図 11-13】



【図 11-14】



【図 11-15】



## 4.10 【臨床系医学①】

小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院 教授）

私たちの身体は、多くの細胞、臓器で構成されており、神経系、内分泌代謝系、免疫系より健康な状態、いわゆる恒常性が維持されている。全身臓器の相互依存とも言える臓器連関で、加齢性の変化が全身で並行して潜在的に進展する。生体のロバストネス、レジリエンスには個体差があるが、最も脆弱な臓器の機能不全が最初に加齢性変化として顕在化するのではないかと。一旦、特定の臓器の機能不全が顕在化すると、相互に依存する臓器連関が破綻して全身の臓器に波及・拡大化し、臨床的には心腎連関や肝腎症候群、腸脳相関などと言われていることが起こる。本日、神経系や免疫系のお話はあったが、内分泌代謝系についてはあまり注目されていないように思うため、本日は内分泌代謝系のあたりについて、特に副腎にフォーカスしてお話ししたい。（図12-2）

ストレス応答の司令塔、担い手である副腎は、両側の腎臓の上に存在する5g程度の小さな臓器である。脳内の視床下部、下垂体あるいは交感神経系、電解質などの変化に応答して複数のホルモンを分泌し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たす。副腎の外側から皮質の3層から特異的なホルモン、球状層はアルドステロン、束状層はコルチゾール、網状層は副腎アンドロゲン、髄質はカテコラミンを産生する。副腎由来のホルモンの不均衡、例えばコルチゾール産生腫瘍、クッシング症候群では、加齢性疾患に関連する様々な代謝障害を発症するため、副腎は様々なストレスと代謝疾患をつなぐハブであると考えられる。（図12-3）

副腎の皮質は、本来、3層が整然としたものであるが、歳を取ると境界が不明瞭になり、3層構造が破綻する。そして、例えば束状層から分泌されるコルチゾールの日内変動が破綻したり、網状層から出てくる抗老化ホルモンである副腎アンドロゲンが年とともに減少するなどにより、副腎由来ホルモンの不均衡が生じる。それらを含め、我々は臨床研究、基礎研究により副腎と骨の連関に注目し、副腎に由来する副腎性骨粗鬆症という概念を提唱している。（図12-4）

スライド左上に副腎皮質細胞の動態を示す。遺伝子操作マウスを用いた細胞系譜追跡実験などで、副腎組織は最も外側の被膜の間葉系幹細胞が起点となり、外側から内側に求心性に移動し、球状層、束状層、網状層に分化する。その過程にWnt  $\beta$ -カテリンとPKAが拮抗することが報告されている。一方、副腎皮質細胞の動態には著しい性差がある。ホルモンやサイトカインに高い感受性を有することが知られている。しかし、副腎皮質組織の構造と機能には著しい種属差がある。ヒトの副腎の加齢性変化についての詳細は不明である。（図12-5）

我々は最近、スライド左側に示す通り、ヒトの正常副腎組織のscRNA-seq解析により、副腎皮質細胞の3層を構成する束状層、球状層、網状層の細胞集団を同定し、球状層を起点とする複数の細胞分化経路の推定に成功した。右側に示す通り、ゲノム解析と免疫組織化学を組み合わせ、副腎腫瘍の前駆病変を確認することができた。このような、加齢による変化と副腎腫瘍の前駆病変に関する解析を進めている。

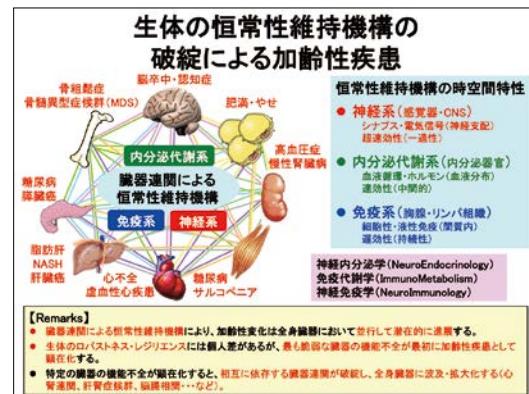
従来、副腎ホルモンはステロイド生合成に応じて解析されていたが、我々は最近、馬場先生との共同研究により72種類のステロイドの網羅的解析に成功し、副腎由来ホルモンは個体差が非常に大きいことを見いだした。これらの解析により副腎年齢というのが推定可能かどうかを考えているところである。（図12-6）

ストレス応答の司令塔である副腎は、身体的、精神的ストレスに適応して大きくダイナミックに機能的、形態的に変化する。ストレスが慢性化するとゲノム、エピゲノム変化が誘導され、細胞機能が低下し、本来は貪食や排除がおこりターンオーバーするところ、複数のドライバー遺伝子に変異が生じるとサイクルがうまく回らなくなり、細胞クラスターの腫瘍化が進み、疾患として顕在化して、様々な副腎腫瘍となると考えられる。これらの早い段階の、加齢性の変化について、ホルモン分泌の不均衡を、様々な機能解析、病態解析、病理学的な解析により解き明かせないかと考えている。その不均衡が、最終的には全身の加齢性疾患となっていくと考えている。

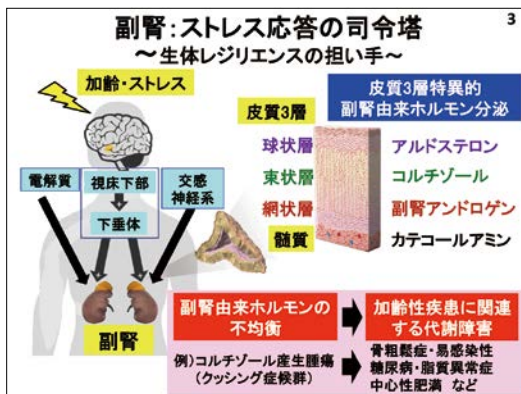
最後に、副腎の老化研究の現状と今後の課題について簡単に申し上げたい。日本の強みは、基礎と臨床にわたって個々の研究者が非常に高いレベルの研究を推進し、また技術も非常に高いレベルにある点である。スライドに示すだけでも、内分泌やホルモン研究、副腎の分化や増殖などに関する研究の第一人者が日本にそろっている。これら研究者が上手く連携する体制が無いのが日本の弱みである。副腎の臨床検体については、非常に質の高い臨床データに紐付けられた副腎腫瘍組織が集められており、それらを使った解析によって副腎老化研究が進むと考えられる。内分泌臓器は、種差が非常に大きいため、種差を十分に認識し考慮した上で、ヒトの内分泌代謝学をきちんとやっていくことが重要である。副腎を鍛えることで、加齢性疾患をできるだけ抑えることができるのではないかと考えている。(図12-7)



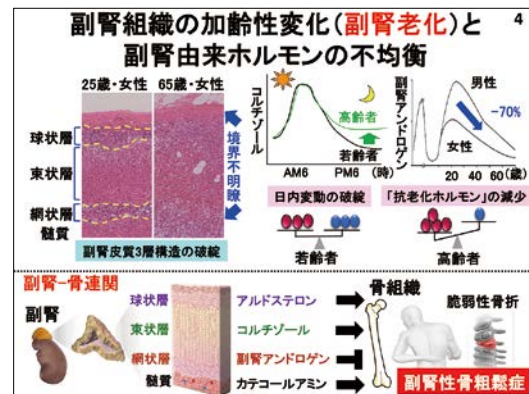
【図12-1】



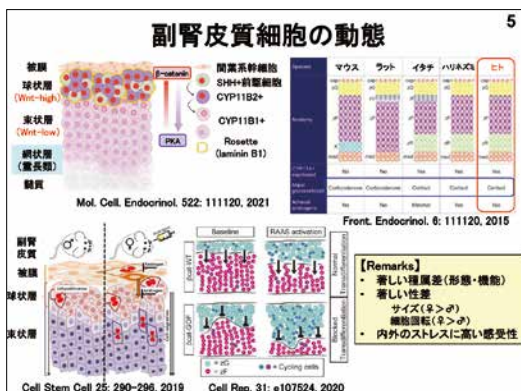
【図12-2】



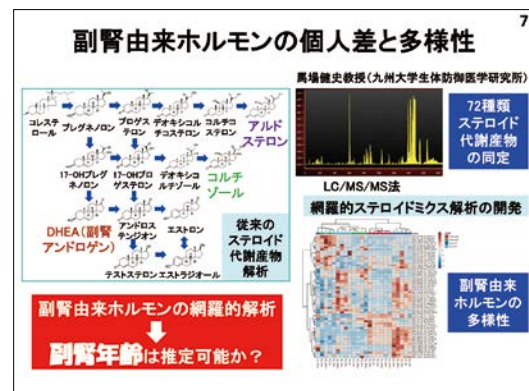
【図12-3】



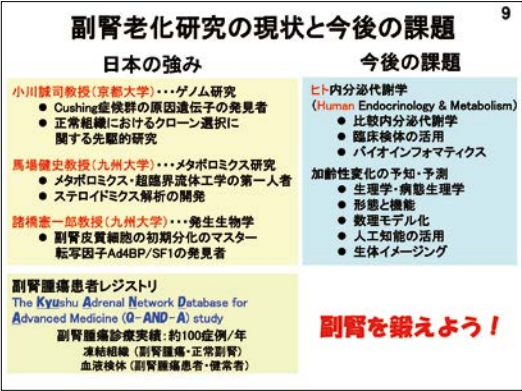
【図12-4】



【図12-5】



【図12-6】





## 4.11 【臨床系医学②】

楽木 宏実（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

私からは、臨床的に意義のある老化評価法についてお話ししたい。（図13-1）

フレイルという言葉があるが、その前の段階についてロコモという言葉もある。これらをつなぐような対策として何をすべきかについて、日本医学会連合の中で色々と検討がなされているところである。寿命の長い短いではなく、生活機能が低下するという点が、ヒトの老化を考える上で重要であることを強調しておきたい。（図13-2）

ACE2がノックアウトされたマウスが老化形質を示すことを我々は見いだしている。そのパスウェイを調べたところ、よくある話ではあるが、複数のパスウェイが関係していた。1つの分子が、複数のパスウェイに関係し、老化という表現型に関わってくる点が興味深い。（図13-3）

細胞老化を取り除く研究を実施した。特に老化T細胞を標的として、DNAワクチンを使い取り除いたときに何が起こるかを見ると、耐糖能の改善が見られた。老化細胞の除去は研究が活発になされているが、表現型を幅広く見ながら研究を進めていくことが重要。（図13-4）

ヒトにおいて指標になるモノとしては、フレイルの1段階前のロコモについて冒頭で申し上げたが、関連する病態としてサルコペニアがある。糖尿病の患者さんにおいて、サルコペニアがどの程度の頻度であるかフォローアップして調べて行ったところ、糖尿病の改善が明確な患者さんたちは筋量が増加し歩行速度が速くなったというデータが取れた。サルコペニアは改善可能な老化の指標になる可能性があるかもしれない。（図13-5）

今井眞一郎先生らがNMN投与によるインスリン抵抗性の改善というデータを報告されているが、同時並行で、我々もヒトにおいてNMNを投与していた。n数は少ないが、投与量は同じで、今井先生らよりも長期間かけて実施した。サルコペニアの改善を期待したが、あまり変わらなかった。ただ、フレイルは少し改善するような傾向がみられた。ただ、この評価法はアバウトなもので、臨床的には定量性を持った評価法が必要と思っている。

今井先生が報告されたデータをお示しする。インスリン感受性が改善した、インスリンシグナルが増強したというデータである。NMN投与に関して、マウスではとても良いデータが複数ある。しかしながら、ヒトでは量の問題、期間の問題、対象の問題、測定項目の問題などいろいろな要因があるのだと思うが、マウスほどは劇的な変化がすぐ見えるものではなかった。フレイル、身体活動、歩行速度、筋力低下など色々あると思うが、やはり、ターゲットをある程度絞った研究をしていくことが重要になるように思う。ある物質が、老化に関する何にでも効く、と大きく言ってしまうのは良くないと思う。（図13-6、図13-7）

老化の臨床研究のエンドポイントは何なのか。とても重要である。スライドに示す通り、真のエンドポイントは寿命だとは思いますが、臨床的に有用なのは寿命だけでなく、健康長寿という介護を要さない程度の中での寿命延長である。これをどう評価していくか。FDAは、評価項目として加齢疾患への罹患・重症化を挙げている。（図13-8）

Martin先生が早老症などのモデルを考えるとときに挙げた老化の基準をスライドに示す。赤字で示したものは、よく見られる高齢者の病態である。これが幾つ重なっていることが早老症に関係しているという話もあるが、実は早老症の重症度と、これらの個数とは関係しないというのが私の印象である。（図13-9）

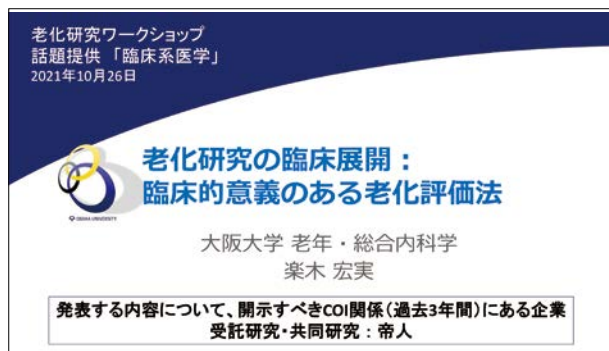
冒頭でもご紹介があったメトフォルミンを使った研究で、エイジングに関して発症してくる疾患をターゲットにしているが、それには限界があるだろうとも思う。（図13-10）

フレイルという状態、加齢によって生理学的に何が起きているのか、を明らかにし評価していくことが重要である。フレイルは、ロバストネスからディスアビリティなるまでの段階的な変化である。スライドには予備能力と書いているが、冒頭に出てきたレジリエンスやロバストネスといったものが低下してくる状態である。それ自体を評価していく方が良いのではないかと思います。今ある評価法では不十分である、というのが、私たち

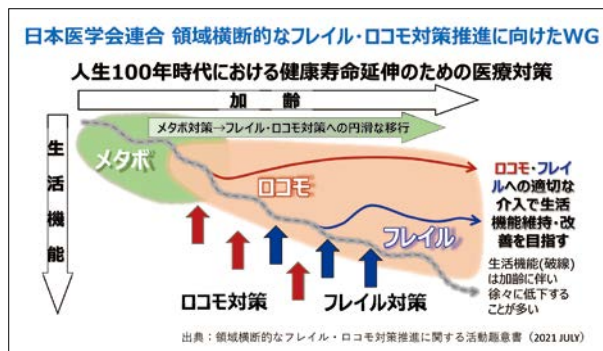


がこれまで研究を進めてきた実感である。今の評価法は、保険収載にも使えない。(図13-11、図13-12)

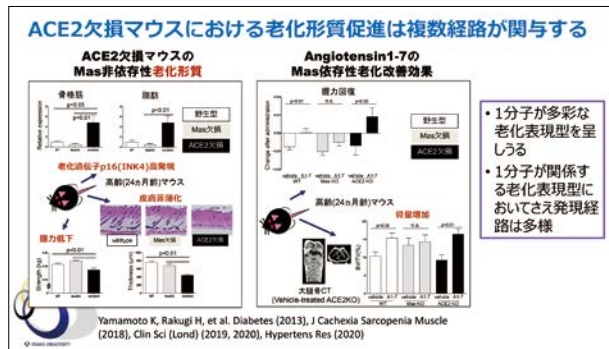
老化の臨床評価を、これからどのようにして考えていけばよいか。例えば、フレイルの進展機構から考え、疾患やストレスを契機とした予備能力低下や生活機能低下、再入院、生命予後などは、臨床的に測定可能であり、老化制御法の効果判定指標となり得るかもしれない。治験に持っていくことを考えると、こういうものが一番やりやすいだろうと思う。老化制御薬について既存の確立した治療法の補助療法として位置付ければ、現在の保険医療制度内でも評価が可能かもしれない。身体的フレイルについて新たな定量的評価法の開発は当然必要である。新たな定量的な評価法の候補は、複数の方法で、デジタルバイオマーカー、血液バイオマーカー、ほかたくさんのもがあると思うが、それらを組み合わせる必要があると思っている。臓器の疾患、複数の臓器の連関については本日お話があったとおりで、老化と言う現象を考えていくと、個別の臓器だけの老化を見るだけでは不十分である。ヒトの老化というものをしっかりと意識した研究者がチームを組んで、早い段階から出口戦略も考えつつ研究を進めていく。もちろん、基礎研究、基盤的な研究は別であるが、ある程度研究段階が進んだものについては、そういった出口の意識も含めた研究を進めていくことが重要である。(図13-13)



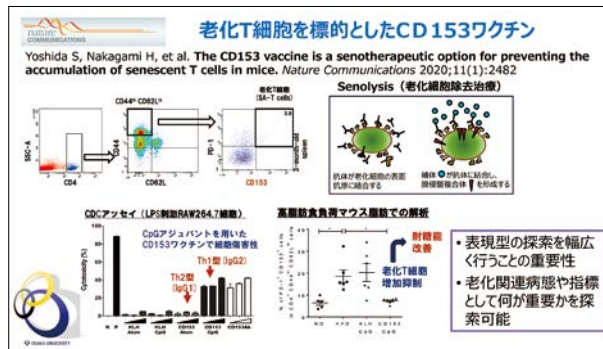
【図13-1】



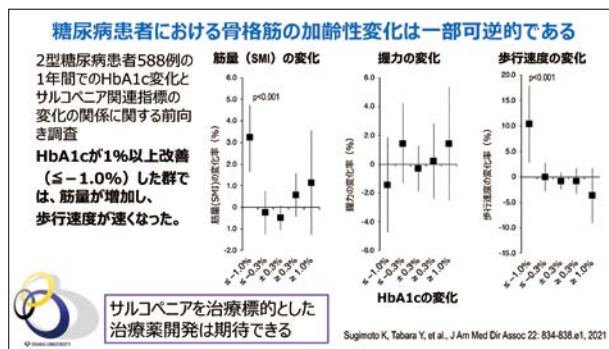
【図13-2】



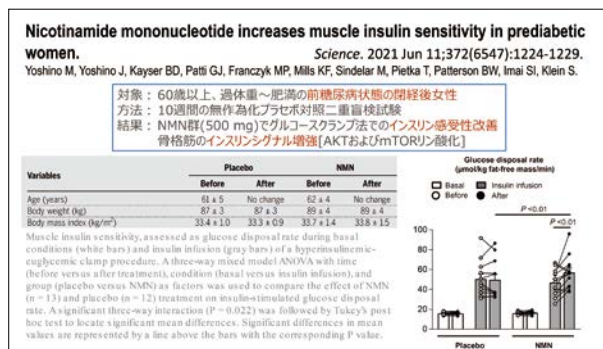
【図13-3】



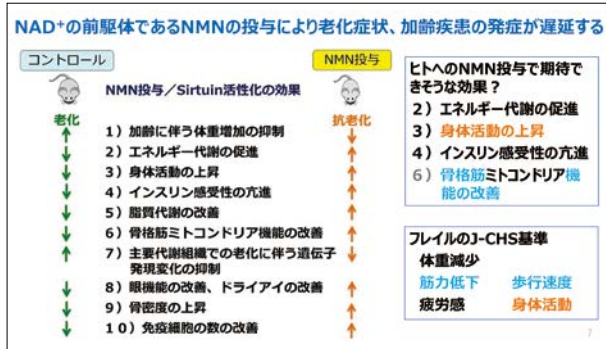
【図13-4】



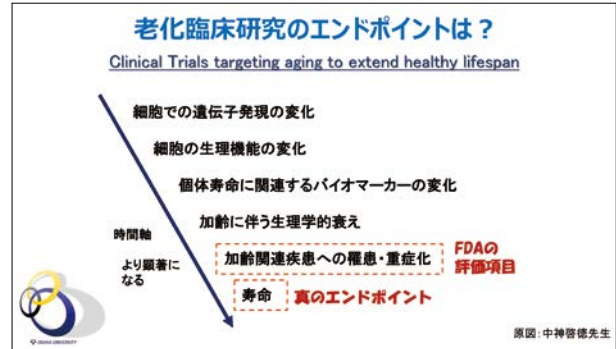
【図13-5】



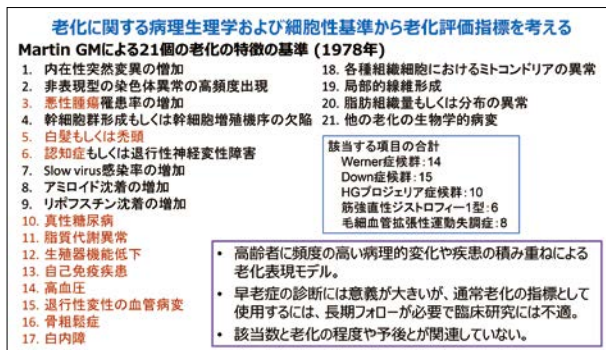
【図13-6】



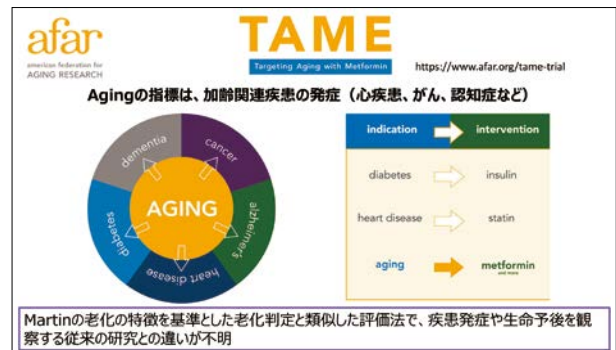
【図 13-7】



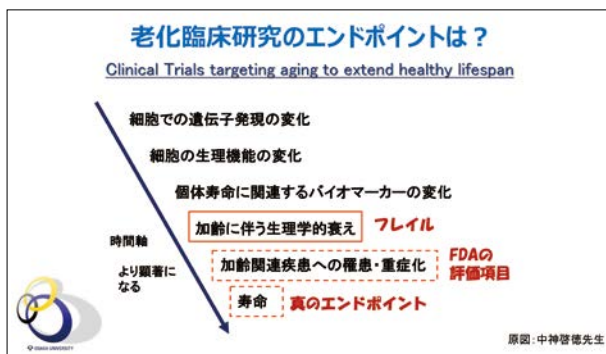
【図 13-8】



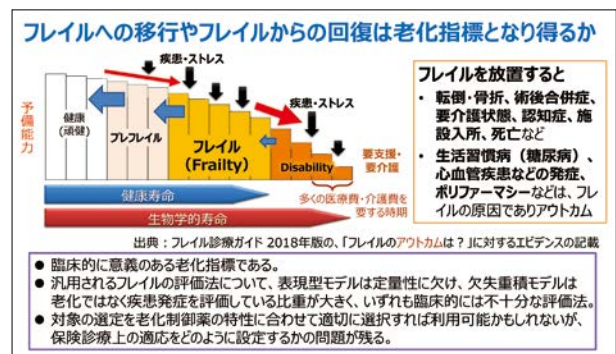
【図 13-9】



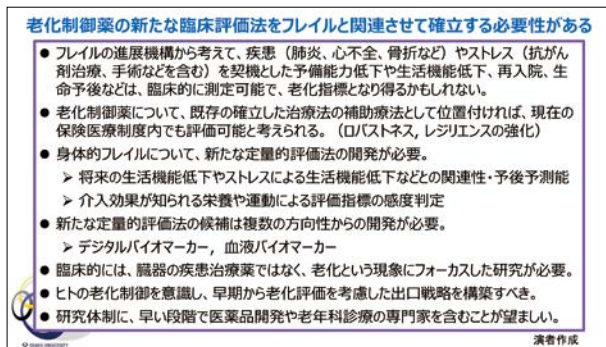
【図 13-10】



【図 13-11】



【図 13-12】



【図 13-13】



## 4.12 【企業】

### 小泉 智信（アステラス製薬株式会社創薬アクセレーター 専任理事）

企業と大学の両方の立場で現在活動しており、そのような観点から老化創薬をどのように進めれば良いかについて私見を述べたい。国内の老化創薬研究のSWOT分析、老化関連産業の海外環境、今後の老化研究への期待について発表する。

国内の老化創薬研究のSWOT分析について。強みは、本日先生方がご発表された通りの、素晴らしい研究成果の存在である。世界的に高齢化が加速していることもあり、老化研究は今後発展していくと考えられる。ただ、ウィークネスとしては、早期研究に対する企業の研究開発投資の減少や臨床開発に当たってのエンドポイント設定の難しさ、そもそも老化とは何なのかという定義の曖昧さがある。これらウィークネスを如何に克服し、ストレングスに持っていけるかが重要なポイントである。

老化関連の産業の現状について。左側が65歳以上の人口の割合であり、日本は28%となっており世界で最も高齢化が進んでいるのに対し、加齢を扱う企業に対する投資の大半はアメリカや中国に集まっており、日本は10番以下である。

AMEDの老化研究事業では、国内トップの多様な研究者が集まっている。研究者間の連携が問題と仰られたが、確かにそのようにも感じる。産業化については、日本は非常に遅れており、どう克服していくべきか。その点について、以降、私見を述べる。

科研費の推移を示す。左側は1976年から現在まで、右側が直近5年の研究費である。左側と右側でキーワードの変化を見比べると、がんの細胞周期の研究から、SASPや免疫炎症、エピゲノム研究へとシフトしていることがわかる。どの程度の規模の資金が投入されているかについて見ると、さほど増えていないように見える。この辺りが、海外との差となって如実に表れてきているように思う。

最近の研究成果で注目しているものとして、例えばCOVID患者さんにおいて老化細胞が出現するという発見は、ワクチンで後手を取った日本がポストCOVIDにどうやって貢献していくかという観点からも興味深い。今後の老化研究で重要になることは色々あるが、老化を評価して検出できるようなバイオマーカーの同定、あとゲノム情報や臨床サンプルをどう使っていくか、電子カルテをどう使っていくかなどが重要なポイントになると思う。

製薬産業が参入する上での障壁については、今申し上げたので割愛する。国への期待としては、研究コンソーシアムによる、プレコンペティティブな形での連携強化が必要と思う。老化関連ベンチャーの支援も重要である。医師主導の治験をどのように加速するか、Mayo clinicのような取り組みがあっても良いと思う。そして最後に、研究の早期段階から産学官が連携する仕組みが重要である。

老化創薬の産業化に向けて、左側には研究早期段階における産学官の目線合わせ、右側には産学官の組織をまたいだ人的異動・交流の活性化をまとめた。左側は基礎研究の充実であり、アカデミアの研究を産官が支援する必要がある。Senolytics薬の臨床開発が進んでいるが、安全性がとても気になっており、そういったところをきちんとやるためには、産の力を発揮しなければならない。右側について、ヒト臨床データの大規模解析と活用は、1つ1つの企業だけでは限界である。政府の支援、取り組みを期待せざるを得ない。例えばUKバイオバンクなど、海外の基盤とのブリッジも重要になる。老化創薬ベンチャーの起業促進については、産学官が連携することで解消できるのではと期待している。企業は短期的な戦略にとらわれがちで、長期的な視野に立った、基礎的に非常に重要なところはプレコンペティティブなオールジャパンの研究体制の構築が必要と思う。

## 4.13 【ELSI、人文社会科学①】

### 八代 嘉美（神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター 教授）

本日は人文科学の方面からお話しするが、そもそも私は博士課程の頃は造血幹細胞のエイジングを研究しており、ここまでのご発表を興味深く伺っていた。先程産学官連携のようなお話があったが、もう1つのステークホルダーである民にも目を向けていこう、という観点でお話したい。

ヒトを対象とした研究、GWAS研究、などの話題がたくさんでてきたが、そもそも一般社会の方々にご協力を頂かなければ、科学研究は進めていくことができない。生命科学を取り巻く状況には色々あるが、その中でも、研究の現場は重要であり、産学官も重要であるが、これらに加えて、民からも信頼されるということが、これからもっと大事になってくると思う。

老化研究、加齢研究は、身体活動の退行の改善や健康寿命の延伸を目的とするものだと、ある程度定義づけることができると思う。それが、ELSIという形になると、例えば倫理的な規範やルール作りとなってくる。老化、加齢の研究は、既存の医療倫理や研究倫理の問題に加え、有効性や安全性の基準を誰がどのように作るのか、治療応用の倫理の観点からどのような人々を対象とするのか、社会的・文化的な観点からこれまで培われてきた文化的背景や宗教的背景、研究資源配分、治療資源配分など、様々な点で考えるべきことがでてくる。これらについて、研究者は当然責任を持ち、研究者を支援する官も責任を持ち、研究成果の社会実装を進める産も責任を持つことになるが、それら3者だけでルールを決められるものではない。やはり、社会がどう考えるか、という観点を取り込んでいくことが非常に重要である。

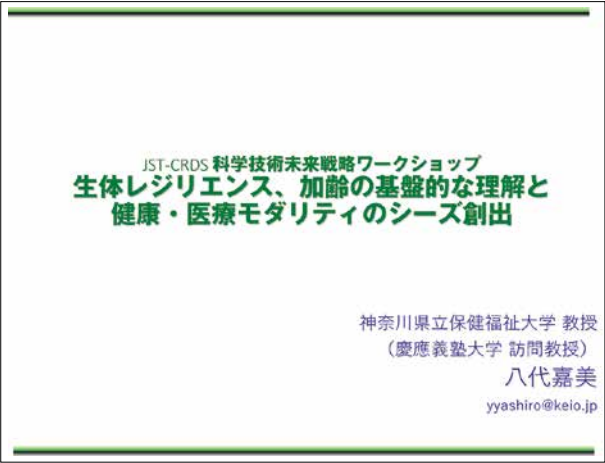
私が提言したいことは、人文社会と伴走する形で研究を進める、という観点を研究プロジェクトの中に取り込むこと、である。社会からの信頼を獲得するためには、例えば臨床研究プロトコル作成では患者団体、サバイバー、などのパブリックペーシェントインボルブメント、患者市民参画がある。科学技術行政が社会からの信頼を獲得する、という観点からは、責任ある研究イノベーション、RRIと呼ばれるものもある。

人社系の研究者は、人文社会科学についてはプロフェッショナルではあるが、本日の先生方のご発表にあったような、例えばSASPやGWASや、最先端の研究について、お話を聞いてすぐに理解することは基本的に難しい。そういうところで信頼を作っていくためには、例えば実際に研究をしている研究者、医師などが、その意味を理解して実践していくことが効率的である。

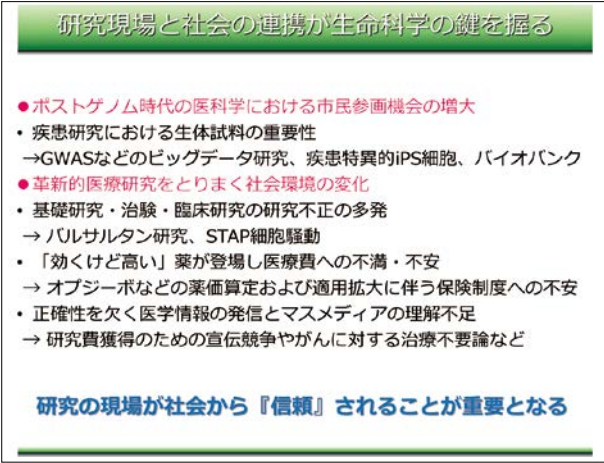
一般市民、倫理研究者などが研究活動に参加できるような、公開型の研究プロジェクトを作ってみてはどうかと思う。研究を立ち上げて色々な人々で討議し、研究プロトコルへフィードバックして現場にまた戻す、そういう仕組みが出来たら良いと思う。想定されるコアメンバーとして、当然、ウェットの研究者が中核にくるが、その周辺に人文系の研究者、文化人類学者、DIYバイオ、アーティスト、更には社会に対しスペキュレーションを持っている作家、なども良いと思う。議論の結果、何が想定できるかと言うと、例えば一般社会が持っている研究に対する過剰な期待や過剰な違和感は何なのかを研究者が理解することができる。また、研究現場にいる研究者が、人文社会系の人がどういうロジックで主張しているのかを考えることができ、それに太刀打ちするためには何をすべきかが見えてくると思う。科学的な知が生産されるプロセスを社会の人々に知って頂くことで、社会の人々が自由診療などの搾取から身を守ることも出来るようになると思う。

将来的には、人文知と生命科学の双方をつなぐような研究者を教育で育て、そういう活動をする研究者のためのアカデミックなポジションを作り、人文・医科学系双方が交じる研究室で文理融合型の文化を創出する。そのような新たな科学の形に向かっていくことが、重要になると思う。

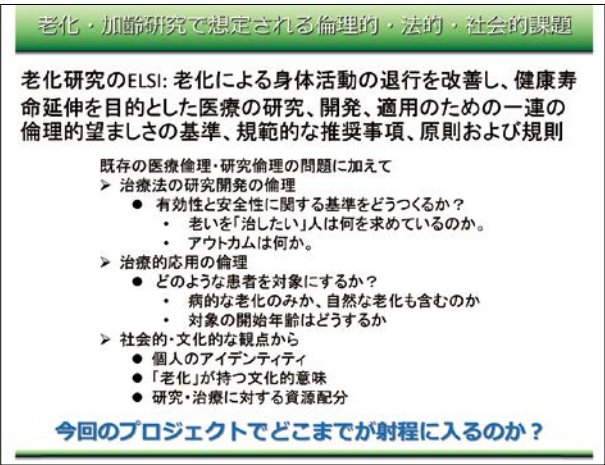




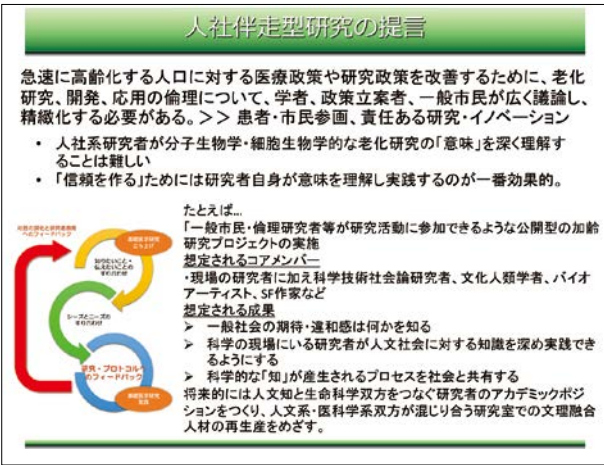
【図 14-1】



【図 14-2】



【図 14-3】



【図 14-4】

## 4.14 【ELSI、人文社会科学②】

後藤 励（慶應義塾大学大学院経営管理研究科 教授）

私は医師資格を持っているが、博士は経済学で取り、現在は経済経営の部局でずっと研究している。専門は医療経済学ではあるが、英語ではヘルスエコノミクスであり、むしろ健康経済学という言い方が正しい。医療だけでなく、消費者が真に求める健康を分析の中心に据えるべきだという考えからきている。

経済学では、健康寿命の延伸は二つの意味を持つ。まずは、健康に過ごせる時間が増えること自体が嬉しい（経済学では効用という）ということ。そして、健康な時間が増えて働けるようになることで収入が増え、消費活動をたくさん行えることからくる嬉しさである。

世の中では生産性のことがよく言われているが、それは後者の、収入が増えて消費活動が増えることである。健康寿命が延び、そのことを消費者が喜び、社会にとってそれが望ましいことになるかどうかは、1番目の消費財としての効用、さらには労働市場を通しての効用が高齢者のニーズにどの程度対応できるかに関わってくる。技術だけでなく、それを受け入れる社会システム全体、労働慣行、年金制度、雇用制度、全体のシステム構築が同時に重要である。

通常、新しい技術の普及は、まず高所得者が、質に多少問題があり価格も高くとも、他の人々に見える形でいち早く消費したい、というところから始まる。これを経済学の世界では顕示消費と言う。見せびらかしである。顕示消費が、技術開発の先行者利益を確保しつつ、質の向上への投資を初期段階で支えていく。一方、医療技術の多くは公平性を重視し、効果があれば高額でも社会保障で配分されるということが恐らく多いと思うが、社会保障の予算的制約が厳しい場合は、結果的に新技術の価格が抑えられ、早い段階で薄利多売に向かってしまう。このことは、短期的には公平性を重視するもので、それはそれで良いことであるが、長期的にはさらなる技術革新を阻害することになるかもしれない。その意味では、将来世代に新しい技術を残していけない可能性があり、世代間、将来世代との間では別の不公平が発生するとも言える。

社会保障、特に医療費を削減すれば良いとの議論があるが、加齢性疾患の予防と医療費の関係はケース・バイ・ケースである。先行研究では、予防にかける費用と、予防できる疾患の医療費の減少を合わせ、トータルで医療費が減るのは、新技術のおよそ20%程度とも言われている。ただし、その際に余命延長による予防できない疾患の医療費を考慮していないため、財政的に全ての医療費をトータルで削減するというケースはもっと少ないかもしれない。

健康寿命が延伸し、社会全体を変えるかもしれない医療技術である場合は、インパクトの範囲が非常に広くなる。現状の医療技術の経済評価、ヘルステクノロジーアセスメントと言うが、健康に対するインパクトと費用のみの評価で行われてきた。例えば公平性、将来に新しいものができるということ自体の希望の価値、マクロ経済や財政への影響、これらの全体を定量的に評価することはまだまだ出来ていない。今後、技術的な進展による広範なインパクトを評価するための研究と、その人材育成が必要である。しかし、人文系や社会系の研究者だけで考えていくことは難しい。やはり、新たな技術が生まれるプロセスの段階からしっかりと見て、技術革新の過程をよく理解しながら、評価を考えていくべきと思う。

## 医療経済学の観点から話題提供

慶應義塾大学経営管理研究科 後藤 励

### 健康寿命の延伸の2つの意味

- ・ 健康な時間が増えてうれしい（消費財としての効用）
  - ・ 健康な時間が増えて働けるようになり、収入が増えて消費活動が増える（投資財としての効用）
- いずれも、消費財市場と労働市場が高齢者のニーズに対応出来るかどうかによって技術進歩が生活満足度（効用）を高めるかどうか決まる。

### 医療技術の普及と経済成長

- ・ 通常の財・サービスは高所得者の顕示消費が、（多くは独占企業の）先行者利益を確保しつつ質の向上への投資を支え、徐々に競争市場に向かい価格が低下して普及していく。
- ・ 初期段階を市場での配分に任せるか、社会保障で配分するか？
  - ・ 社会保障の予算制約が厳しくなければ問題ない。
  - ・ 短期的に公平性を重視ししても、長期的な技術革新を阻害する可能性（将来世代との公平性は？）

### 加齢性疾患の予防と医療費・介護費の関係はケースバイケース

- ・ 加齢性疾患予防の技術の医療費増加と、将来予防できた加齢性疾患の医療費の減少のみ（関連医療費）を比べた場合→先行研究からは、20%の技術で関連医療費がトータルで減少。
- ・ 予防できない疾患の医療費（非関連費用）を考えると、財政面で見た長期的な総医療費は増加する可能性も高い。

### 幅広い医療技術の価値の評価は始まったばかり

- ・ 医療技術の経済評価は、QOLを考慮した余命の延長（QALY：quality-adjusted life years）と関連医療費の評価が中心。
- ・ 公平性、希望の価値、マクロ経済や財政への影響全体などを定量的に評価することは出来ていない。

1

【図15-1】



## 5 | 総合討論

ファシリテーター：永井 良三（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー）

ファシリテーター（以降「F」）：総合討論を始めさせて頂きたい。まず、これまでAMED老化拠点事業を率いてこられた鍋島先生から、これまでの研究成果、見出されてきた課題、あるいはこれからの国のプロジェクトなどに期待するところをコメント頂きたい。

有識者：本日は、老化研究について俯瞰的なレビューや最新動向をご発表頂き、とりわけ片桐先生は老化研究の流れについてもご発表されたため、私の話は少し繰り返しのになってしまうかもしれないが、幾つか申し上げたい。片桐先生のお話にあったように、カロリー制限や老化、寿命遺伝子の研究展開では欧米が先行し、その後、わが国でAMED老化拠点事業が発足した。AMED老化研究拠点事業では、欧米の後追い研究ではない、日本の強みを生かしたアプローチが見られた。中でも、オートファジーや細胞老化、mTORの栄養・代謝、幹細胞など、わが国の強みである基礎研究分野の先生方が老化研究を開始した結果、わが国の老化研究は大きく進んだ。現在、老化の分子メカニズムや因果関係を明確に証明していける段階に進みつつあると言え、わが国が世界に誇る知的基盤が構築されつつある段階にあると言える。老化研究の推進にあたって必要な技術やモデル動物など支援基盤の整備も大きく進んでおり、それらもこれからわが国が老化研究を大きく加速させるために重要な基盤である。これからの課題は、これまでの研究で得られた成果をもとに、どのように老化の分子メカニズムや因果関係、寿命などを明確に証明し、健康長寿に向けて貢献していくかである。

まず、分子メカニズムについて。これまでに得られた研究成果に基づき、モデル生物に共通する老化・寿命制御の基本原則を明らかにしなければならない。また、全身の細胞や臓器などが同調しつつ全体がどのようなメカニズムで加齢に伴って老化していくのかについて、臓器間シグナルネットワークや老化シグナルを担う分子を解明しなければならない。また、細胞老化と個体老化について、これまでではなかなか結び付けた理解が進んでこなかったが、直近4～5年間に亘る、阪大・原先生らの研究を中心に大きな進歩が見られたため、それらの統合的な理解が大きく進むと考えられる。AMED老化拠点事業における研究を通じ、加齢や老化といった切り口から加齢性疾患に取り組む方向性も進行した。加齢性疾患に対する重要な切り口であり、さらなる強化が期待される。

社会実装については2つの方向があると考えている。1つは、SenolyticやNMNなど、抗老化に向けた研究開発が盛んである。ただしこれは、そう簡単に実現できるものではなく、慎重に取り組むべきである。もう1つは、古くより食事や栄養、運動、睡眠、あるいは間欠的絶食などが老化に対して良い影響を与える、あるいは健康長寿にとって良い影響を与えるということが知られているが、最近の研究では、これらがどうして健康長寿に結び付くのか、に関するメカニズムの解明が相当進んできている。本日の先生方のご発表ではこの辺りは無かったが、きちっとやるべきだと考えている。

エピゲノムの解析や、長期的な老化細胞のトラッキングなど、様々な基礎研究は当然やるべきであり、Senolyticなどの抗老化に向けた取り組みも重要である。先ほど述べた2つ目の抗老化方法については、1人1人の老化がどの程度進行しているのかを示す分子指標が、現時点では全く分かっていない。昨今、健康医療に関するビッグデータがたくさん出てきているため、それらデータを統合し、1人1人が自分自身の老化の程度を知る方法が開発できると、健康長寿へと大きくつ

ながるのではないかと。恐らく、ウェアラブルのようなシステムを使うことになるだろう。1人1人が健康度、老化度をチェックできる仕組みは大切だろう。

最後に1つ申し上げておきたい。わが国では、自由診療というか、医師の裁量に基づく診療などによる、少しおかしげな健康長寿診療がたくさん行われている。一方で、高齢者医療費の配分の問題や終末期医療の問題、看取りや死の捉え方、さらに経済学的な問題がある。それらは、医学的、人文社会科学な観点から取り上げるべきものであり、老化研究を進めていく上で忘れないようにしなければならない。

有識者：日本でこれから老化研究を発展させていくためには、より幅広い研究者層に参入して頂くことが重要である。わが国は、生命科学の様々な領域で多くの方々活躍しておられ、強力な研究基盤がある。その基盤に基づいて、老化を見ていくときに、何が見えてくるのか。そういった観点の研究、研究者層をどのように取り込んで幅広く研究を進めることが出来るかが非常に重要である。そういう意味で、鍋島先生がご尽力されたAMED老化拠点事業の中の支援拠点は、非常に上手くいったと思う。支援拠点では、老化に関する研究をこれまでにやったことがなくとも、支援拠点の先生方と組むことで老化研究を進めることが出来るようになった。老化についてアイデアとして温めていた研究を実現することができたのは支援拠点のお陰であり、日本の老化研究が大きく発展したと言える。今後、日本における老化研究というのは、欧米とはまた違った形で発展することで、世界をリードしていくことが重要だと思う。

F：老化研究とは、1つの要素に還元すれば良いのではなく、極めて多因子が関わる状態であり、場合によっては加齢性疾患となる。こういったものにアプローチしていくためには、横断的な研究体制、異分野融合、世代間・領域間の交流が必要となる。臓器連関もその1つであり、ゲノム科学も重要である。若手を代表して、こういう研究を進めるときに、今、何が足りないのか、何をこれから推進すべきか、コメントを頂きたい。

有識者：新たな臓器間連携が発見されたとき、私が取り組む研究テーマの場合だと、例えば末梢神経を扱っている研究者と新たなコラボレーションが必要となる。しかし、それぞれの分野で既にお忙しい研究者は、新たなコラボレーションをやるためのエフォートが殆ど足りないことも多い。また、AI技術や数理モデルなどは若い研究者が非常に得意だが、既に助教レベルになった研究者が今から新たに始めるのはハードルが高いことが多い。とても若い研究者を組込んで育てていくことで、コラボで何とかするのではなくて二刀流みたいな人材を育てていく発想も重要と考えている。

F：データ科学をどう取り込むかについて、コメントを頂きたい。

有識者：データ科学の専門家はいるが、例えば医学や老化研究などに関する知識をある程度持っている人は非常に少ない。医学部出身でデータサイエンスやAIをやっているタイプも少しずつ出てきている。そういうタイプの若い人たちに、老化研究で面白いテーマがあるよ、こういうキャリアパスがあり得ると示し、取り込んでいくことが重要である。

有識者：データサイエンス観点からは、できるだけキャリアの早い段階、若い頃に最先端かつ大規模なデータに触れる機会があったかどうかで、人材が育つかが決まるように思う。最先端のデータに触れることが重要である。例えば、UKバイオバンクは50万人規模で全エクソームと全フェノタイプを出しており、そこには老化や脳画像なども全部ある。現在、日本研究者を含む、世界中の研究者がそのデータを使って解析している。しかし、日本国内にも、潜在的には同規模のデータがあるはず。UKバイオバンクの場合、1年程度、解析した後のデータを公開している。データの一番おいしいところは既に解析済みであると言え、そういうデータを使っても、本当の良い解析は出来ず、サイエンスも育たない。そういう状況が続くと、データサイエンスの研究者が海外に出て行ってしまうことも増えると思われる。自身としては、国内にあるべき、国内にあるはずのデータを、若い人々が方向性をもって解析していけるか、新たな方法論を生み出すことが出来るか、ユーザーからデ

ベロッパーに変わっていけるか、ということが大事であると日々感じている。

F : 計測技術も、これから更に進歩していく必要があり、その辺りについてコメントを頂戴したい。

有識者：例えば質量分析計などを使ったメタボロミクスについて、まだまだ課題は多い。老化を計測対象とする場合、長期的なデータを解析できる必要がある。現在、質量分析計では完全に定量されたデータは取れておらず、1年前に取ったデータと今日取ったデータを比較する場合、まだまだ難点がある。長期的な解析でもちゃんと使える計測技術としていく必要があると考えている。

F : 長期的なデータについてさらに考えると、ヒトにおける最終的な予後評価まで考えていく必要があるが、基礎と臨床の連携、データの共有などについてコメント頂きたい。

有識者：臨床現場にいる立場からすると、基本的に目の前の患者さんの疾患を治すことに終始している。しかし、老化というプロセスはその前の段階の経時的な変化が非常に重要である。恐らく、正常に見える段階でどのように変化が起こっているのかに目を向けることが重要であり、それらに関する検体、サンプルなど積極的に収集できる仕組み作りが必要。そして、若手が既にでき上がった疾患でなくその前のプロセスである老化に関心を持つことが必要。その上で、計測技術や基礎研究の研究者と上手く連携し、正常段階での変化をどのように捉えるのかを考えていく。さらにそれをマウスでなくヒトに対して実践していくというチャレンジを、地道に進めていかねばならないと日々考えている。

F : 多因子で多彩なデータを長期的に集めて、時系列で長期間フォローしていく場合、個人差の問題が出てくる。さらにそれをヒトでととなると、倫理面の問題も含んでくる。研究を進めつつ倫理面の考え方も含めて進めていくことについてコメントを頂きたい。

有識者：自身が関与しているCREST領域では、倫理の研究者の方が領域会議にお越しになってセミナーを定期的実施して頂いたりなど、積極的な交流が進められている。倫理の研究者のお話では、研究者が早い段階で研究の意義や倫理の問題点を理解し、広報しながら研究を進めなければ、最終的にマスメディアなどに変な形で技術の危険性が報道されてしまい、その結果研究費が配分されなくなった事例があると聞いた。自身の研究分野を守るという意味でも、研究者が主体的にそういったものにも関わるべき、とのご意見である。研究者の主体的な問題としても取り組まないといけないという視点が、自身にとっては非常に面白く役に立った。今回の老化についても、同様にそういった倫理の研究者チームなどとの定期的な連携が必要ではないかと思う。

F : 昨今の国家大型プロジェクト研究では出口が強く語られるものだが、どのくらいのテンポで成果は出るものなのか。今回の老化は何かを明確に開発するものではないため、なかなか予測できない面も大きい、とはいえある程度のイメージは必要とも思う。

有識者：特に老化研究に関してはやってみないと分からないところが非常に大きい。もちろん、いつまでにどれだけの成果を出しますよ、というマイルストーンは作って進めるものの、絶対にその通りになるかという、そういうものではない。ただ、AMED老化拠点事業に参加し感じたことは、当初の開始時点で思っていたことと、数年たった後で実際に解明されたこととはかなり違う。これが、当初想定していなかった成果であり、それがどんどん出てくるのが非常に発展性があり、面白くワクワクする部分である。さらに、成果に逸らず地に足を着けてしっかりエビデンスを取って研究を進めていくことは非常に重要であると考えているが、その辺りが十分でない海外の老化ベンチャーなどがどんどんと抗老化手法を出してくることにに対して、本当のサイエンスをやっている日本の研究者チームがどのように対抗していくのか。ある意味、綺麗ごとだけでは済まないところも踏まえつつ、地に足のついた正しいものを発表していくことが必要で、両面を踏まえた上でのゴール設定が必要になると思う。

有識者：昨今の世界の老化研究の潮流は、とにかく何らかの抗老化につながるものを開発したいという動きが非常に強く、極めて危なっかしいサイエンスの部分がどんどん増えている。例えば Senolytic



やNMNなどについても、基礎的な研究結果と、応用段階に進んだ研究結果が違っている事態や、他のメンバーがやった研究結果が異なっている事態も起こっている。抗老化方法論を安易に見出そうとする様な計画をサポートしない様にしなければならない。むしろ、きちんとした基礎研究を積み上げていくことで、必ずその中から本当の意味で重要なものが見つかってくると考えるべき。実際に、まだまだ、新たなものが見つかる可能性があると思う。老化に関する研究は、即座に抗老化に役立つ何かを見出す、ことに捉われるべきではないと思う。

- F : 老化研究というのは不老不死、不老長寿の研究へと流れがちである。ロマン主義科学に陥らないよう、如何に気をつけるか。その中に怪しげな抗老化治療があるのだと思う。政治的にも利用しようとする人が出てくると思われ、十分に気をつけるべき。

有識者：やはり、オリジナリティのある研究を日本が進めていき、成果を出していくことが最も重要。海外の後追いではなく、オリジナリティのあるものを自分達で作っていくことが最優先であるべき。

- F : 想定外の思いがけない成果が次々と出てくる、という点がとても重要。大型研究では、それぞれの研究者が当初計画した通りに進むこと自体は当たり前。そもそも、ある程度、筋が読めているから申請書を書いているとも言える。最終的な研究の評価は、どれだけ想定外の研究成果が生まれたかにあることを、研究者は認識することが大切。そのためには、各研究者が殻に籠もることなく、まさにバーチャル研究所、従来のWPIのようなアンダーワンルーフの研究体制ではなく、バーチャル研究所として機能していかなければならない。各研究者が如何に相互作用し、連携し、共同研究を進め、技術やデータをシェアしていけるかで決まってくる。そういう戦略的なバーチャル研究所運営が重要である。さて、次の話題として、想定される社会・経済的インパクトとして、コメント頂きたい。

有識者：想定される社会・経済的インパクトについては、そもそも老化研究の成果がまだ実際に社会に実装されていない段階であり、なかなか考えるのは難しい。仮に老化研究の成果が実際に社会に実装され、人々の健康寿命が延びる可能性があることが見えてきたら、かなりのインパクトがあると思う。日本の医療費は40兆円を超え、50兆円になろうとしている。老化の進展を抑えるような医薬品がもし出てくると、老化関連疾患の罹患率が下がり、後期高齢者医療費の給付の伸びがかなり抑えられると思う。ただ、老化研究についてはまだ今後どうなっていくか分からないところが色々あり、Senolyticsについても海外のベンチャーがヒトの膝関節症に対する治験をやったが全く効いていない。動物では非常によく効くもののヒトで効果を検証すると全く効かない、といったものはこれからも次々と出てくると思う。動物実験とヒトへ臨床応用のディスクレパンシーを如何に埋めていくかが重要である。怪しげなものではなく、真っ当なものを世の中に出す流れが大きくならなければ、難しい。

また、老化の基礎研究で、何故老化が起こるのかを明らかにすることが非常に重要であるが、さらにそれを応用していこうとすると、老化の見える化が大きな課題になる。臨床応用で、ヒトで効いているかを判断するための指標が重要。エージングクロックのような、バイオロジカルな老化指標が重要である。エピジェネティクスや、心電図や、色々と言われているが、生物学的な老化の進展度合いを測る指標開発が重要である。

それらを通じて、老化研究の成果が正しく評価されて社会に実装されると、医療費の抑制も大きく進む。人生100年時代が実現でき、定年という概念は多分無くなっていく。そして、複線型の人生、マルチステージで人々が活躍できる時代が想定される。

有識者：人材交流ができるかがポイントだと思う。アメリカでは、早い段階から研究の方向性の目線合わせをしており、大学の先生が企業に來たり、企業の先生が大学に行ったり、大学の先生がベンチャーを立ち上げたり、そういう形で非常に活発に動いている。製薬企業は長期ビジョンと言いつつも実際は短期戦略に縛られている。長期には、アカデミアの先生方がきちんとした地に足の

ついた研究を進めていくことが重要で、それに基づいた研究成果を社会に実装していく。それらを5年、8年、10年と続けていくことが出来れば素晴らしいと思う。

F : 今後、こういう研究を進めることでどんな社会が生まれるか、などについてコメントがあれば頂きたい。

有識者：老化研究がスムーズに進み、健康寿命の延伸につながることを多くの人が期待しているのだと思う。その大きな目標を、100%でなくてもある程度達成できた暁には、社会システム自体を変えないと無理ではないか。定年という概念を無くしつつ、年金をどう考えていくのか、さらに重要なこととして御高齢の方々も経済活動や社会活動に参加して働ける社会的な素地がなければならない。そういった仕組みを作ることが最終的に社会に対する大きなインパクトになるとも言える。それが何年先のことになるかは分からない。しかし、アカデミアが地に足のついた基礎研究を進めることで、そのような新たな社会に向かって貢献していくことを国民に示すことで、結果的に研究もスムーズにいくのではないかと考えている。

F : この点について、他にご発言があれば頂きたい。

有識者：およそ75歳を超えたぐらいから老いが顕著になってくる。そこには、肺炎、心不全、がん、骨折、などのストレスが老化を促進しているようにも見える。老化は一定の速さで進むものとは限らない。マウスの寿命決定で起こっていることとヒトの寿命決定で起こっていることは違う。マウスで効くことがヒトで効くとは限らない。そういった乖離を見ていかなければならない。

基礎と臨床が早い段階からつながって欲しいと考えている。臨床で、老化を正しく理解して考えていこうという人たちが少ない。コホート基盤を持っている方もおられるが、老化に注目する意識が少なく感じる。基礎で見つかったものを、コホート基盤のなかで測定してしらべていく、みたいなことを進めるチームがあれば、より現実的な発見ができるように思う。バイオマーカーは非常に多様だと思い、老化の基礎と臨床とを上手く取り入れながら進めていくと良い。

F : 老化を抑制したり、健康寿命を延伸したり、などは可能だと思う。例えば30年前や50年前を思い返して頂くと、みんなもっと老けていたし、そもそもそんなに長く働くこともできなかったわけで、老化を抑制し、健康寿命が延伸してきた結果、現在の社会に至っているとも言える。あと、老化については個人差が大きな問題である。老化の個人差の問題をどう扱うかは、科学研究の視点からも、社会・経済的な視点からも非常に大きな問題だと思う。その点についてコメントを頂きたい。

有識者：る通りである。個人差を見るためには、何が個人差を規定しているか、に関する基盤的な研究がとても重要。基礎研究から出てきた成果をヒトの研究にきちんと進められていない。そして、ヒトの何を測定すれば良いかについて、きちんと考える人たちがまだあまりおらず、また計測技術にもまだまだ出来ていないことが沢山ある。それらを詰めていくことで個人差を解明していくことが大切。男女差についても同様である。

F : 個人差の問題について、他にコメントがあれば頂きたい。

有識者：いつから個人差が出てくるか、或いはその分子メカニズムは何か、に着目した研究は、ようやくモデル生物を対象に始まりつつある段階の新しい研究領域である。まずは、モデル生物研究で得られた様々な知見が得られ、それらの中にはヒトとも共通の仕組みもあるかもしれず、徐々にヒトを対象とした研究が進み、明らかになっていくのだと思う。老化を考えていく上で、個人差、個体差の研究は非常に重要な領域になると考えている。

有識者：個人差について、ビッグデータ解析からのアプローチも重要だと思う。しかし、逆のアプローチとも言えるが、臨床の立場で患者さんを見てみると、あまりにも個人差が大きすぎるため、少数の患者さんを経時的に追いかけることで個人差をできるだけ排除した形で経過を見ていくような、そういったスタイルの研究も重要と感じる。医療の現場では、産婦人科、小児科、内科、老年医学など、年齢層に合わせた医療の専門家がいるが、1人1人の個人を時間軸に沿って長期的に追い

かけていく医療体制があまり整っておらず、現場の医者もそういった意識で物が見えていないと感じる。そういった、医療制度の仕組みや医療・医学教育なども考えていく必要があると思う。

- F : 続いて、研究の進め方、研究成果を最大化するための戦略・戦術についてコメントを頂きたい。この点については、自身もかつてJST/AMED恒常性領域での総括をやり、現在はJST/AMEDマルチセンシング領域の総括をしており、その経験から感じたことは先ほど少し申し上げたが、アンダーワンルーフだけが正解とは限らないが、そもそもWPIが目指すようなアンダーワンルーフの立派な研究体制の構築は簡単ではない。今回の老化研究は、アンダーワンルーフではなく、バーチャル研究所として研究者が有機的に連携することを意識していくことが重要である。また、申請書に書いてある研究計画をきちんと実施することは当然であり、想定外の成果をどれだけ生みだせるかが、老化研究プロジェクトを発足させて良かったと外部から評価をされるための重要な点である。そのためには早い段階から研究者同士で顔が見える環境を作り、必要な技術やノウハウなどを持っている研究者と新しい発見などを目指す研究者などがどんどん共同研究を進める。さらに、データや知見のシェアを進める。これらを有機的に行ったときに、初めて想定外の成果が出る。こういったことについて、日本の大型研究プロジェクト事業ではかなり強く意識してやっていかなければ、放っておくと各研究者は蛸壺に入ってしまう。メンタル面がそういう傾向があるというだけでなく、そもそも各研究者は非常に忙しくやるべきことが山ほどあるため、それらをまず乗り越えた上で面白いテーマを探して共同研究を進めなければならない事情がある。従って、上手なプロジェクト運営が重要である。

有識者：AMED老化拠点事業を推進してきた結果、これまで殆ど老化研究を扱ってこなかった、様々な分野の研究者が老化研究を始めたことで、新たな発見が次々となされたことは非常に大きな進歩であったと思う。ただ、加齢にともなう見られる変化や、特定の遺伝子異常と寿命との関係など、個々の発見が沢山なされたものの、そもそも老化という生命現象をどのように捉えるか、については不十分である。例えば発生、形態形成、成長などの生命現象と同様に、老化というものの本質は何かを捉えていく研究が非常に重要と思う。前半で吉森先生がご発表されたが、例えばオートファジーは大隅先生が酵母で原因遺伝子を発見し、吉森先生や水島先生が哺乳類細胞で研究を発展させ、さらにマウスを使ってオートファジーとはどういうものかを次々と明らかにした上で、現在、疾患との関係について研究が進んでいる。吉森先生はAMED老化拠点事業のメンバーでもあり、老化の本質をどう理解するかを突き詰めた上で、疾患研究などに広げていくことが重要と思う。それができれば、疾患別の研究としての臨床開発が進むと思われる。さらに、疾患別での研究にとどまらず、老化そのものを制御するところにまで進めば、複数の疾患を統合して抑えることが出来るようになるかもしれない。

あと、若手研究者の参画や異分野融合などは非常に重要である。コロナの後には、リモートを活用した研究もどんどん発達すると思われる。日本のどこにいても、最先端の老化研究が出来るような体制構築できれば、限られた研究者だけでなく、色々な分野の研究者も老化研究に参入することができ、大きな流れになると思う。

有識者：老化研究は、生命科学研究や医学研究のフロンティアであって、老化研究が進めば生命科学研究や医学研究も進む。逆に、生命科学研究や医学研究の個々の分野が進むことで老化研究も進む。老化研究と生命科学研究、医学研究はまさにシナジーを生む形の研究領域だと思う。老化の基本メカニズムの解明並びに研究を支える基盤技術の革新的な発展、そして、加齢性疾患や疾患に関わる老化制御という側面、これらのシナジーが重要である。

老化研究は、学際性が大きな特徴である。生命科学や医学はもちろんのこと、数理学、情報科学、物理学、エンジニアリング、さらには人文社会科学まで含めた、学際性で老化研究は発展するものである。以上でございます。



- F : 研究開発の大きなテーマ設定について議論したい。例えばショウジョウバエなどの地道な研究をされている先生方の課題をきちと取り上げつつ、基盤技術、計測、解析技術の開発も影響力の大きなものであり地道に研究を進める。それらを進めつつ、加齢疾患のメカニズム解明や老化研究での治療法開発などを進めていく。こういった全体感についてコメントを頂戴したい。
- 有識者 : 非常に良い方向性だと思う。老化研究は、永井先生が述べられた大きなテーマを統合的に進めなければなかなか進展しない領域である。また、生命現象を俯瞰的に捉えることができる生物学者、医学者の育成が老化研究の大きな展開の基盤となる。一方、老化研究を統合的に進めていくことで、そういった視点の研究者を育てていくことにもつながる。
- F : 技術開発、基盤技術の視点からコメントを頂きたい。
- 有識者 : 定量性の高いオミクス技術の開発はしっかりと取り組まねばならない。その際、例えば検体処理の標準化、前処理が重要であり、そういう視点も含めた分析技術の開発が必要である。また、時間空間イメージング技術は、新しい発見につなげる上で重要な技術である。イメージング技術は、ある意味で研究を多くの人々にわかりやすく見せることも可能であり、社会へのアピールの観点でも重要な技術と言える。
- F : 老化研究の国家プロジェクトを進める場合、閉ざされた中で、蛸壺の中で粛々と研究を進めるのではなく、技術やデータや知見などをどんどんシェアして頂き、連携を深めることで、さらに多く技術やデータや知見が生まれてくると思う。さらに、企業との共同研究も上手に活性化していけば、研究のスピードは大きく上がると思う。
- 有識者 : 自身は基盤技術に軸足を置いているが、日本発の、オリジナルな技術をベースに、技術を幅広く活用するためのプラットフォームを構築し研究を進めていく体制が重要と思う。確かにデータ解析は重要ではある。ただ、本当に見たいものを見るためには、かなり泥臭く濃縮をしたり、計測手法を最適化したり、などの試行錯誤がかなり重要である。以前、科研費の新学術領域を進めていたとき、脂質分析の技術プラットフォームを5年間かけて構築し、人材も育ててきたところで、それらをどうやって続けていくかを考えていた中で、幸いにも今般JST-ERATOでうまく続けられるようになった。日本には、色々な技術が既にあるので、そういったものをしっかりと掘り出して、上手に活用して研究体制にはめ込んでいき、うまく使っていく形が良いと思う。
- F : 横断性という意味で、基礎研究者と臨床研究者の連携が大事な課題と思うが、コメントを頂戴したい。
- 有識者 : 非常に重要なポイントである。モデル生物、ヒト培養細胞、モデル動物などで積み上げてきた研究が、ヒトに対しても当てはめることができるのか、そのためにヒト臨床サンプルで検証していけるかは、エッセンシャルである。臨床系の研究室であればヒト臨床サンプルへアクセスしやすいが、そうではない基礎系の研究室では難しい。その点を打破する仕組みが必要だと思う。
- 幸いなことに、自身のラボには臨床系の研究室から常に複数人が来ているので、そのネットワークを上手く使ってヒト臨床サンプルへのアクセスができています。ただ、そういったネットワークが無くとも、ヒト臨床サンプルにアクセスできるような仕組みがあって欲しい。また、臨床研究を推進する際は、非常に煩雑な倫理審査があり、そういった手をサポートしてくれるような支援体制もあって欲しい。そういった1つ1つの改善を進める中で、基礎と臨床の距離が縮まると思う。
- 有識者 : 老化研究においては、基礎と臨床との連携が必須だと強く感じている。自身の例を挙げると、大阪大学医学部にオートファジーセンターを設立し、臨床系の10教室と共同研究を展開している。本日何度か話題に上ったバイオマーカーについても、オートファジー低下にかなり個人差があることを見いだしており、それを上手く評価できるようなバイオマーカー探索の臨床研究を進めている。基礎と臨床の連携は必須であるが、それだけではない。人文社会も含めた様々な分野融合でシナジーを持たせながら研究を進めるのが重要。さらに、一般市民の科学リテラシーの向上も、我々

研究者の義務とも考え始めている。特に老化は一般市民との関係とも関わりの深いテーマであるため、八代先生のご発表にもあったが、一般市民への啓発視点は重要。成果の還元は、医薬品の上市だけではなく、知識の還元もとても重要だと感じている。

F : 若手人材の育成についてもコメントあれば頂戴したい。

有識者：勿論重要である。ただ、短期的な支援ではなく、5年スパン、あるいはもっと長期にわたる支援が必要と思う。特に、老化研究では若い人たちにどうやって参画してもらえるかが重要であり、これからの日本の発展の鍵を握っているとも思う。

F : 当初予定していた終了時間となったため、総合討論はここまでとしたい。

## 6 | 閉会挨拶

谷口 維紹（JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 上席フェロー）

本日は素晴らしいご発表を頂き、また総合討論も大変内容の濃いものであり、ご参加頂いた皆様に深く御礼申し上げたい。本日のワークショップを通じて感じたことについて、既に他の先生方のお話しと若干重複もあるかもしれないが、いくつか申し上げたい。まず、技術開発。従来であればディテクト出来なかったレベルの分子の変動などを見ることが出来れば、老化に関係する代謝産物が見つかったり、それを唾液や体液で見つけたり、さらに個人差の理解の原動力となったり、など新たな世界が見えてくる。計測技術や解析技術が進まないと見えてこない世界も多いと思い、それら技術は非常に重要である。関連して、光活性化局在性顕微鏡法という、細胞内の1分子を見ることが出来る技術があるが、ノーベル賞を受賞したUCバークレーのエリック・ベツィグと、メルク社の研究開発のトップと、ハワードヒューズ財団のプレジデントの3人が一緒になってベンチャーを立てた。日本では考えにくい話であるが、こういう活動が新しいイノベーションにもつながるのかと思い、そういった観点も含めた技術開発に期待したい。また、人文社会系と自然科学系について、お互いに学ぶべきと言いつつも実際にはかなりの距離がある。その距離を如何に縮めるかが重要である。研究について、何から何まで国内だけでやってしまうという考え方もあるが、海外との連携も重要である。島国根性で国内だけで全てとするとジリ貧になる気がする。

最後に、新しいコンセプトの創出が非常に重要である。ある新しい分子を発見してその働きについて新たなコンセプトを見いだした、でも良いし、さらには人間がいかに生きるべきかに関するコンセプトなどでもよいかもしれない。とにかく、世界に受け入れられるような新たなコンセプトを創出していくことが大事で、今回は老化という大きな枠組みの中で、何か新しいコンセプトを生み出しつつ、人材が育っていくと素晴らしいと思う。大変心強く感じた一日であり、改めて御礼申し上げたい。



## 付録 開催概要、プログラム

### 1. 開催概要

日時：2021年10月26日（火）12：00～15：00

開催形態：ウェブ会議（ZOOM使用）

主催：JST研究開発戦略センター（CRDS）ライフサイエンス・臨床医学ユニット

### 2. プログラム

#### 1) 開催挨拶

- ・永井 良三（JST-CRDS）
- ・文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課
- ・日本医療研究開発機構（AMED）シーズ開発・研究基盤事業部

#### 2) 趣旨説明

- ・辻 真博（JST-CRDS）
- ・文部科学省 研究振興局 ライフサイエンス課

#### 3) 話題提供（分野俯瞰）

- ・片桐 秀樹（東北大学大学院医学系研究科 教授）

#### 4) 話題提供（個別分野）

##### 【基盤技術】

- ・有田 誠（慶應義塾大学薬学部 教授）
- ・岡田 随象（大阪大学大学院医学系研究科 教授）
- ・川上 英良（理化学研究所情報統合本部 チームリーダー）
- ・二階堂 愛（理化学研究所生命機能科学研究センター チームリーダー）

##### 【基礎生命科学】

- ・三浦 正幸（東京大学大学院薬学系研究科 教授）
- ・吉森 保（大阪大学大学院生命機能研究科 教授）

##### 【基礎系医学】

- ・原 英二（大阪大学微生物病研究所 教授）
- ・藤生 克仁（東京大学大学院医学系研究科 特任准教授）
- ・山田 泰広（東京大学医科学研究所 教授）

##### 【臨床系医学】

- ・小川 佳宏（九州大学大学院医学研究院 教授）
- ・楽木 宏実（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

##### 【企業】

- ・小泉 智信（アステラス製薬株式会社創薬アクセレーター 専任理事）

##### 【ELSI、人文社会科学】

- ・八代 嘉美（神奈川県立保健福祉大学イノベーション政策研究センター 教授）
- ・後藤 励（慶應義塾大学大学院経営管理研究科 教授）

## 5) 総合討論

ファシリテーター：永井 良三（JST-CRDS）

話題提供（全体俯瞰、個別分野）の有識者に加え、以下コメンテーターも交えて総合討論を実施

- ・ 緒方 是嗣（株式会社島津製作所ライフサイエンス事業統括部 プロダクトマネージャー）
- ・ 北川 義徳（サントリーウエルネス株式会社 健康科学研究所 専任部長）
- ・ 鍋島 陽一（神戸医療産業都市推進機構先端医療研究センター センター長）
- ・ 西田 栄介（理化学研究所生命機能科学研究センター センター長）
- ・ 早川 禎宏（株式会社島津製作所分析計測事業部 シニアマネージャー）
- ・ 米田 悦啓（医薬基盤・健康・栄養研究所 理事長）



|      |        |        |                              |
|------|--------|--------|------------------------------|
| 全体統括 | 永井 良三  | 上席フェロー | (JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット) |
|      | 谷口 維紹  | 上席フェロー | (JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット) |
| リーダー | 辻 真博   | フェロー   | (JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット) |
| メンバー | 中村 輝郎  | フェロー   | (JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット) |
|      | 桑原 明日香 | フェロー   | (JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット) |
|      | 箕口 滋   | 副調査役   | (JST戦略研究推進部ライフイノベーショングループ)   |

## 科学技術未来戦略ワークショップ報告書

CRDS-FY2021-WR-13

---

# 生体レジリエンス、加齢の基盤的な理解と 健康・医療モダリティのシーズ創出

---

令和 4 年 3 月 March 2022

ISBN 978-4-88890-786-6

国立研究開発法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター

Center for Research and Development Strategy, Japan Science and Technology Agency

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

電話 03-5214-7481

E-mail crds@jst.go.jp

<https://www.jst.go.jp/crds/>

本書は著作権法等によって著作権が保護された著作物です。

著作権法で認められた場合を除き、本書の全部又は一部を許可無く複写・複製することを禁じます。

引用を行う際は、必ず出典を記述願います。

This publication is protected by copyright law and international treaties.

No part of this publication may be copied or reproduced in any form or by any means without permission of JST, except to the extent permitted by applicable law.

Any quotations must be appropriately acknowledged.

If you wish to copy, reproduce, display or otherwise use this publication, please contact crds@jst.go.jp.



FOR THE FUTURE OF  
SCIENCE AND  
SOCIETY



<https://www.jst.go.jp/crds/>