

戦略目標「老化に伴う生体ロバストネスの変容と加齢性疾患の制御に係る機序等の解明」の下に設定する研究領域

## 加齢による生体変容の基盤的な理解

**研究領域統括：**望月 直樹（国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 理事・研究所長）

**研究総括：**三浦 正幸（東京大学 大学院薬学系研究科 教授）

## 研究領域の概要

本研究領域は、老化に伴う生体ロバストネスの変容と加齢性疾患の制御に係る機序等の解明を目標とします。これを達成するために、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）と国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が3プログラム（さきがけ、AMED-CREST、PRIME）を同時に立ち上げ、互いに連携しながら研究を進めます。そのため、本研究領域では研究総括（Program Officer: PO）に加え、3プログラムの連携を統括する研究領域統括（Program Supervisor: PS）を配置しています。また、本研究領域では、JSTに申請された研究提案書をAMEDと共有する可能性がありますので、その旨を予めご承諾の上ご応募ください。

### <研究領域統括方針>

老化は寿命とは切り離せず、寿命を全うし長期生存するために、生体には生理的なロバストネスと環境や外部刺激に適応し障害から回復させる能力であるレジリエンス機構が備わっていると考えます。したがって老化では生体のロバストネスとレジリエンスの変容が生じている可能性が考えられます。これらの変容のメカニズムを新たな技術や解析手法を用いて調べることで老化メカニズムを解明し、寿命延伸に伴う加齢性疾患を如何に制御するかを目指した研究を推進することが重要です。

生体を構成する分子・細胞・組織・臓器・個体の生命現象の根幹となる構成要素に関する計測・解析技術の進展は近年著しく、これらの研究手法は老化現象のメカニズムの解明を飛躍的に進展させる可能性があります。今後は、これらの最先端技術を活用して老化の根本的な原理を探求し、その原理を踏まえた加齢性疾患の予防・治療のための機序を解明するために、基礎研究と予防や治療への応用展開を目指した研究の一体的な研究体制を構築し、包括的に研究を推進していくことが期待されます。

モデル生物・特徴的な老化現象を示す生物・ヒトを対象として、先端的解析技術を駆使した老化の根本的理解を進める研究を目指します。このためには、老化研究者間の連携や技術の共有が必須となり、研究者間の活発な共同研究や試料の交換を促進し、生物間での普遍性原理の解明を果たせる領域になることを目指します。

また、JSTとAMEDは本研究領域の目標の実現に向けて、一体的な事業運営を行い、それ

それが推進する研究の間で、異分野の多角的知見や技術を融合、連携することにより、老化研究の統合的理解を深め、世界に先駆けて独創的な研究開発に取り組みます。さらに、ムーンショット型研究開発制度（2020年度～2029年度）目標7「2040年までに、主要な疾患を予防・克服し100歳まで健康不安なく人生を楽しむための持続可能な医療・介護システムを実現」との連携も視野に入れて活動していきます。

#### <研究総括方針>

世界的に高齢化が社会問題として取り上げられる中で、近年老化が創薬対象として捉えられ、抗老化薬の探索など、その応用面に注目が集中しています。しかし、その研究の歴史は未だ浅く、老化という生命現象の基礎的な知見が十分に蓄積されているとはいえません。そこで老化を、「加齢によって生体がロバストネスとレジリエンスの変容をきたす現象」として捉え、本研究領域では広範な生命科学的アプローチによって加齢におけるロバストネスとレジリエンスの変容に関する基盤的な理解を目標とします。

生物が発生、成長、老化そして死に至るまで、生体内ではロバストネスとレジリエンスが刻々と変容していきます。ここで述べる生体変容は生活史に伴って起こる持続した生体の変化を指し、分子レベルではエピジェネティックな遺伝子発現制御、代謝、レドックス、細胞内シグナル伝達等があり、細胞レベルでは増殖や分化、幹細胞性の維持・休眠、細胞老化や変性・細胞死を対象に含みます。組織レベルでは免疫や神経、内分泌システム、組織障害、修復、がん化等、生体内における様々な組織の時間的変容を内包しています。さらには生物が進化において獲得してきた加齢における生体のロバストネスやレジリエンス変容の在り方を知ることも重要だと考えられます。

これらの加齢による生体変容を理解するためには、これまで生命・医学研究で培われてきた計測・解析技術、例えば各種オミクス技術やイメージング技術、データ解析やシミュレーション、ゲノム編集技術等を総動員し、さらに他分野の科学技術をも積極的に取り入れて挑む必要があります。また、今まで使われてきたモデル生物（マウス、小型魚類、ショウジョウバエ、線虫、酵母等）に加えて、短命種や長命種の新規モデル生物、本領域の研究に資するオルガノイド開発までも対象とします。

以上を踏まえ、本研究領域では、今まであらゆる研究分野で培われてきた科学技術を総動員し、更なる技術開発を推進し、加齢に伴う生体変容の基盤的理解を目指します。

### **募集・選考・領域運営にあたっての研究総括の方針**

#### **1. 背景**

我が国の高齢化率は2021年で世界最高の28.8%であり、さらに2050年には37.7%に至るという将来推定がなされています。現在の平均寿命と健康寿命の差は、男性が約8.8年、女性が約12.3年であり、この差を詰めることが、国民のQOL（Quality of Life, 生活の質）の向上にも、日本社会構造維持にも重要な喫緊の課題です。

国際的にも高齢化が進む中、抗老化は創薬標的として捉えられるようになりつつあります。例えば、米国の NIH ではエイジング関連の予算を毎年増加し、Google が巨額を投じて Calico 社を設立する等、世界的に官民間問わず研究が過熱している生命、医科学研究のフロンティアです。

近年の抗老化研究として例を挙げると、既存の薬剤からマウス寿命延伸効果のあるものとしてラパマイシンやメトフォルミンが見出され、老化細胞除去を狙った Senolytics と呼ばれる創薬の研究が大きな注目を集める等、臨床応用を目指した研究が中心となっています。

しかし、これまで、老化に関連する疾患の研究は、個別の疾患に対してなされてきました。老化が様々な加齢性疾患の最大リスクであることが認知され、老化そのものを遅延させ、健康寿命を延伸する方向へ転換したのは最近であり、そのため老化という生命現象の原理については未解明な点が多いままです。そのためか、アンチエイジングと称した根拠が不確かな言説あるいは出版等が横行しているのが現状です。

そこで、エビデンスに基づく老化予防や老化に伴う疾患の治療のために、今まで老化研究に用いられていなかった異分野の技術や知見までも集約して、加齢による生体変容の機構を解明することが求められています。

## 2. 期待される達成目標と具体的な研究開発課題例

本研究領域では生命科学研究分野で培われてきた科学技術に加え、工学や情報科学を総動員し、加齢に伴う生体変容の基盤的理解を目指します。また、今後の老化研究に資する科学技術、手法や材料の新規開発を行います。以下に、より具体的な研究開発課題例を示します。これらはあくまでも例であり、これら以外の積極的な提案も期待します。

### (1) 多様な生命現象に着目した、加齢に伴う生体変容メカニズムの解明

- ・個体の発生段階から生涯のライフコース(生活史)に沿って機能低下していく過程の計測、解析、イメージング及び操作技術開発(ケミカルバイオロジーを含む)
- ・生体変容における栄養応答や代謝制御、タンパク質やオルガネラ品質管理機構、細胞間・組織関連の解明
- ・幹細胞や免疫細胞、神経細胞、内分泌システム等による生体変容メカニズムの解明
- ・マルチオミクス解析などによる老化現象の定量的評価および個体老化バイオマーカーの探索
- ・データサイエンス、数理モデル・シミュレーション・AI を用いた老化現象の理解

### (2) 環境・遺伝要因・確率的なゆらぎ等に基づく、老化における個体間の多様性をもたらすメカニズムの解明

- ・モデル生物等を用いた老化や寿命の個体差を決める機構の同定

- ・老化や寿命の性差に関する研究

(3) 特徴的な形質を有する新規モデル生物やオルガノイドを活用した、老化・寿命決定に関する基盤原理の理解

- ・老化速度の速い生物種における生体変容メカニズムの解明
- ・長寿生物種における長寿要因の解明
- ・長期的変化（老化）の評価・予測を可能とする、新たなオルガノイド培養系の開発
- ・加齢による生体変容プロセスの生物種間比較

### 3. 研究期間と研究費

研究期間は3年半以内、予算規模は、総額 4,000 万円（間接経費を除く）を上限とします。

### 4. 領域運営の方針

本研究領域の募集においては、加齢による生体変容の本質を見据えた研究をまず重要視します。これには、独自の技術や着眼点の独創性などを含みます。提案書では、他の研究との正確な比較から提案内容の独自性・独創性を明記してください。また、本領域では人材育成的観点から、分野の垣根を越えて他の研究者と連携する力も選考の着眼点とします。現在の生命科学研究は、個人研究だけではなく、異分野研究者と連携した研究の推進が有効です。そのため、他の研究者との連携を通じた新しい技術やアイデアを創出する力が問われています。そのような観点に関する提案者の考えや実績を示してください。

同じ戦略目標・研究開発目標の下に設定された AMED-CREST・PRIME「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」領域をはじめとする、研究領域内外の研究者との連携の場も最大限活かして、本さきがけ研究が研究者自身の今後の研究を飛躍させる上で重要なステップとなることを期待しています。

なお、昨今の科学技術政策におけるイノベーションの重要性に鑑み、本研究領域は参画する研究者の知財権取得もサポートします。

### 5. 他の研究領域との連携・協働について

領域運営においては、AMED-CREST・PRIME「根本的な老化メカニズムの理解と破綻に伴う疾患機序解明」研究領域との連携推進を図り、必要に応じて領域会議やワークショップ等の開催を共同で行います。また、AMED や JST の他領域や関連する学会、研究機関等との連携を促進するため、共同でのシンポジウムや研究会の開催を検討します。