

2023 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2022 年度採択研究代表者

三好 知一郎

理化学研究所 生命医学研究センター

チームリーダー

レトロトランスポゾンから紐解く老化細胞の免疫応答変容

研究成果の概要

本研究では、老化時にみられる慢性炎症などの免疫応答の変化がどのようなメカニズムで誘導されるのか、これをレトロトランスポゾンから解き明かそうというのが目的である。ヒト初代線維芽細胞を老化細胞のモデルとして用い、複製老化、がん遺伝子誘導型老化を主な実験系としてトランスクリプトーム解析を実施した。これらの老化誘導系では、免疫応答を示す I 型インターフェロンおよび SASP 因子の発現上昇が確認され、また一部のトランスポゾンの発現上昇も確認された。しかし、本研究とは異なる別の老化モデルで指摘されていた LTR 型レトロトランスポゾンの発現上昇は、老化誘導系によってはむしろ発現低下するパターンも観察された。さらに細かいサブファミリーに分類してその発現量を解析した結果からも、各トランスポゾンファミリーの様々な発現量変動が示唆された。次に発現変動がみられるトランスポゾンのゲノム上の位置を探索したところ、一部の SASP 因子の転写産物内にもトランスポゾン配列が含まれており、これがそのトランスポゾンファミリーの発現量変化を示す結果につながった事例もあった。これらの結果は、トランスポゾン単体の発現変化とトランスポゾンを含む mRNA の発現変化、双方を考慮して解析を進める必要があることを示すものであり、今後の実験解釈における重要な情報が得られた。一方で、予備的な解析ながらも老化した細胞内に異常な核酸物質が蓄積する可能性を示唆する結果も得つつある。これらが老化した細胞内における免疫応答変化と関与するのか、今後さらに検証を行う必要がある。