

2024 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的な免疫応答のメカニズムを、レトロトランスポゾンに着目して解析を行っている。ヒト正常繊維芽細胞において、複製老化モデルとがん遺伝子誘導型老化モデルの2種類を用い、トランスポゾン発現量や免疫応答の変化を調べたところ、老化の種類によってレトロトランスポゾンの発現変動は異なり、免疫関連因子の発現は上昇するものの、その程度は用いる老化モデルによって異なることがわかった。またレトロトランスポゾン自体の発現上昇は必ずしも顕著ではなく、このことから老化過程におけるそれらの役割は限定的あるいは間接的である可能性も考えられた。一方で老化時に活性化する免疫応答関連の遺伝子群が存在するが、それらの一部がレトロトランスポゾンの抑制に関与することを報告した。そこで実際にこれらの免疫応答遺伝子をノックダウンすると、細胞老化前の段階においてもレトロトランスポゾンおよび免疫応答の変化が観察された。これは免疫応答機構が、老化前の状態においても、生体恒常性維持に関与することを示唆している。老化細胞では免疫原性の核酸物質が蓄積することが報告されているが、人工的にトランスポゾンを過剰発現させた細胞では、免疫応答の活性化とDNA損傷の蓄積も確認され、トランスポゾンが細胞ストレスを誘発しうることが示唆された。現在、免疫応答とレトロトランスポゾン制御との関係解明を目的として他研究機関と連携し、発現解析の拡充や新たな解析技術の導入を進めている。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Iwasaki Y.W, Shoji K, Nakagawa S, Miyoshi T., *Tomari Y. Transposon-host arms race: a saga of genome evolution. *Trends Genet.* 2025 May;41(5):369-389.
- 2) *Luqman-Fatah A, Nishimori K, Amano S, Fumoto Y, and *Miyoshi T. Retrotransposon life cycle and its impacts on cellular responses. *RNA Biology.* 2024 Jan;21(1):11-27
- 3) Yano N, Chong PF, Kojima KK, Miyoshi T., Luqman-Fatah A, Kimura Y, Kora K, Kayaki T, Maizuru K, Hayashi T, Yokoyama A, Ajiro M, Hagiwara M, Kondo T, Kira R, Takita J, *Yoshida T. Long-read sequencing identifies an SVA_D retrotransposon insertion deep within the intron of ATP7A as a novel cause of occipital horn syndrome. *J Med Genet.* 2024 Sep 24; 61(10): 950-958.