

2024 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2023 年度採択研究代表者

渡邊 謙吾

徳島大学 大学院医歯薬学研究部
教授

加齢に伴う生体内分子システム状態遷移の探究

研究成果の概要

本研究では、ヒトおよびモデル生物のマルチオミクスデータを活用して、生体内分子システムの加齢に伴う変化を病気ではなく健康状態から捉えることで、老化の定量的理解と介入法の基盤構築を目指している。今年度は、血液由来オミクスデータから生物学的年齢(Biological Age, BA)を推定する機械学習モデルの検証を進めるとともに、マウスの複数組織由来マルチオミクスデータの解析を行った。

ヒト由来データでは、米国 Arivale コホートを用いて、BA とフレイルの指標 (Frailty Index, FI) との関係性を検証した。その結果、特にメタボロミクスデータ由来 BA と FI に有意な相関が観察され、BA の老化指標としての有用性が支持された。また、同コホートにおいて BA と *APOE* 遺伝子型との関係性も検証した。予想外にも、アルツハイマー病のリスク因子である *APOE* ε4 アレルではなく、長寿の関連因子である *APOE* ε2 アレル保有男性の方が BA の高い(=生物学的に老いた)男性と似たような分子相関が観察され、遺伝的背景の老化への関係が状態依存的であることが示唆された。

マウス由来データでは、NIA Longevity Consortium における寿命延長介入実験で得られた血液・肝臓・腎臓・筋肉のマルチオミクスデータを用いて、組織間・オミクス間に渡る変化に着目した解析を実施した。特に血液由来オミクスデータから各臓器の分子状態を予測する機械学習モデルの構築を試み、血液由来オミクスデータが全身のシステム状態を反映し得る可能性が支持された。但し、サンプルサイズや学習法に起因するモデルの不安定性も確認され、モデル改良が必要である。

以上、今年度は生体内分子システムの加齢変化について多面的な理解を得た。来年度は、特に日本人コホートデータを取得・利用して、日本人における BA を検証する予定である。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Ellis, D., Watanabe, K., Wilmanski, T., Lustgarten, M. S., Korat, A. V. A., Glusman, G., Hadlock, J. J., Fiehn, O., Sebastiani, P., Price, N. D., Hood, L., Magis, A. T., Evans, S. J., Pflieger, L., Lovejoy, J. C., Gibbons, S. M., Funk, C. C., Baloni, P., & Rappaport, N. APOE Genotype and Biological Age Impact Inter-Omic Associations Related to Bioenergetics. *bioRxiv* 2024.10.17.618322 (2024). [Preprint]
- 2) Watanabe, K., Pflieger, L., Robinson, M., Lapidus, J., Miller, R., Fiehn, O., Moritz, R. & Rappaport, N. BLOOD MULTIOMIC PROFILES REFLECT SYSTEM STATES OF ORGANS IN MICE. *Innov. Aging* 8(Supplement_1), 1134 (2024). [Proceedings]