

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

2022 年度
年次報告書

三好 知一郎

京都大学 大学院生命科学研究科
准教授

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。近年、L1 レトロトランスポゾンの発現上昇に伴い、老化細胞の免疫応答が活性化するという報告が相次いでいる。しかし、これらのメカニズムについてはまだ不明な点が多く残されている。本研究のねらいは、これまで得られた研究基盤を発展させ、L1 を主たる研究対象としながら、老化した細胞ではどのレトロトランスポゾンがどのように免疫応答を増強するのか？その分子基盤に迫ることである。

ヒト初代線維芽細胞を老化細胞のモデルとして用い、3種の異なる老化誘導系として複製老化 (RS: Replicative Senescence)、がん遺伝子誘導型老化 (OIS: Oncogene-Induced Senescence)、ストレス誘導型老化 (SIPS: Stress-Induced Premature Senescence) を検討した。先行して行った OIS では SASP 因子および CDK 阻害因子の発現が上昇しており、老化が誘導されていることを確認した。L1 ファミリーなど一部のレトロトランスポゾンの発現上昇も確認された一方で、RNA-seq 解析から他のレトロトランスポゾンのファミリーについてはむしろ発現低下が観察されるなど、ファミリーによって発現変動パターンが異なることが示唆された。今後、これらのショートリード解析から得られたデータ解析を継続し、どの L1 ファミリーの発現が増減するのか、また他のトランスポゾンではどのような発現変動パターンを示すのか、さらに解析を実施する予定である。

【代表的な原著論文情報】

- 1) “The interferon stimulated gene-encoded protein HELZ2 inhibits human LINE-1 retrotransposition and LINE-1 RNA-mediated type I interferon induction”, *Nat. Communications*, vol. 14, No. 1, Article number: 203, 2023