

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

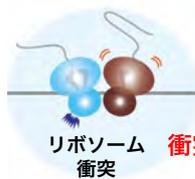
基礎老化研究

特集企画「続・基礎老化研究のトップランナーから若手研究者へ」

- 特集企画 続・基礎老化研究のトップランナーから若手研究者へ
- 総説 翻訳品質管理RQCの分子機構と老化における重要性
稲田 利文
- 総説 環境刺激の長期記憶と継承のエピジェネティクス—発生生物学の視点から
武田 洋幸
- 総説 免疫系の老化を止めれば個体の老化も止められるのか？
吉村 昭彦
- シンポジウム報告 第45回日本基礎老化学会・早稲田大学人間科学学術院生命科学系合同シンポジウム開催報告
千葉 卓哉
- 大会報告 第47回日本基礎老化学会大会を終えて
福井 浩二
- 若手奨励賞受賞記念文ヒックス 加齢と共に増加する変性筋線維とサルコペニアの関係性
伊藤 尚基
- 若手奨励賞受賞記念文ヒックス 細胞老化制御に対する細胞膜リン脂質の関与
金丸 佳織、中村 由和
- 若手奨励賞受賞記念文ヒックス 慢性呼吸器疾患における肺再生と老化の関与
廣瀬 美嘉子、杉本 昌隆
- 若手奨励賞受賞記念文ヒックス 脂肪組織においてミトカインGDF15が及ぼす局所的影響の解析
福王 智康、野崎 優香、水之江 雄平、小林 正樹、樋上 賀一
- 追悼文 遠藤 玉夫 先生を偲んで
萬谷 博

段階1 (衝突リボソームの認識と解消)

反応①: 衝突リボソームの形成



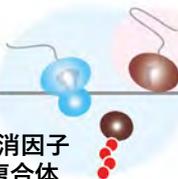
リボソーム 衝突

反応②: 衝突リボソームのコヒキチン化



衝突センサー ZNF598

反応③: 40S/60Sへの解離



衝突解消因子 RQT複合体

段階2 (異常タンパク質運命決定)

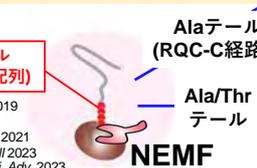
反応④: 異常タンパク質のコヒキチン化



LTN1

反応⑤: mRNA非依存翻訳 (CATテール付加)

CATテール (C末のタグ配列)



NEMF

異常タンパク質の分解

Alaテール (RQC-C経路)

Ala/Thrテール

異常タンパク質の凝集

Inada and Aiba, *EMBO J.* 2005
 Ito-Harashima et al., *Genes Dev.* 2007
 Dimitrova et al., *J. Biol. Chem.* 2009
 Kuroha et al., *EMBO Rep.* 2009; 2010
 Izawa et al., *Cell Rep.* 2012
 Tusboi et al., *Mol. Cell* 2012
 Brandman et al., *Cell* 2012
 Ikeuchi et al., *Sci. Rep.* 2016
 Matsuo et al., *Nat. Commun.* 2017
 Inada T., *Trends in Biochem. Sci.* 2017; *NSMB* 2019; *NAR* 2020
 Ikeuchi et al., *EMBO J.* 2019
 Hashimoto et al., *Sci. Rep.* 2020
 Matsuo et al., *NSMB* 2020
 Matsuo et al., *Cell Rep.* 2021
 Li, Ikeuchi et al., *Mol. Cell* 2022
 Narita et al., *Nat. Commun.* 2022
 Tomomatsu et al., *NAR* 2023
 Matsuo et al., *Nat. Commun.* 2023a
 Best et al., *Nat. Commun.* 2023b

Su, Izawa et al., *Nature* 2019
 Mizuno et al., *NAR* 2021
 Udagawa et al., *Cell Rep.* 2021
 Petr, Ebine et al., *Mol. Cell* 2023
 Ishimura, and Ito et al., *Sci. Adv.* 2023

翻訳品質管理 RQC (Ribosome-associated Quality Control) の分子機構

基礎老化研究

49 卷 第 1 号 (2025 年)

日本基礎老化学会会誌

- 編集委員会委員長： 木村 展之 岡山理科大学 獣医学部 獣医保健看護学科
〒 794-8555 愛媛県今治市いこいの丘 1 - 3
- 編集委員会委員： 赤木 一考 富山大学 和漢医薬学総合研究所 未病分野
〒 930-0194 富山県富山市杉谷 2630
- 石井 恭正 東海大学 医学部 分子生命科学
〒 259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143
- 板倉 陽子 東京都健康長寿医療センター研究所 加齢変容研究チーム
〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35 - 2
- 伊藤 孝 理化学研究所 環境資源科学研究センター
〒 351-0198 埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
- 澁谷 修一 山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部 薬学科 再生医療学分野
〒 756-0884 山口県山陽小野田市大学通 1 - 1 - 1
- 多田 敬典 至学館大学 健康科学部 栄養科学科
〒 474-8651 愛知県大府市横根町名高山 55
- 橋本 理尋 旭川医科大学 先端医科学講座
〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号
- 藤田 泰典 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム
〒 173-0015 東京都板橋区栄町 35 - 2
-

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

vol. 49 No.1 2025

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in Chief: Nobuyuki Kimura Department of Veterinary Associated Science, Faculty of Veterinary Medicine, Okayama University of Science 1-3 Ikoinooka, Imabari, Ehime 794-8555, JAPAN
- Editors: Kazutaka Akagi Institute of Natural Medicine, University of Toyama 2630 Sugitani, Toyama-shi, Toyama 930-0194, Japan
- Takamasa Ishii Department of Molecular Life Science Tokai University School of Medicine 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, JAPAN
- Yoko Itakura Research team for Aging Science, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Takashi Ito RIKEN Center for Sustainable Resource Science 2-1 Hirosawa, Wako, Saitama, 351-0198, JAPAN

Shuichi Shibuya Faculty of Pharmaceutical Sciences, Sanyo-Onoda City
University, Sanyo Onoda, Yamaguchi 1-1-1 Daigakudori,
Sanyo Onoda, Yamaguchi 756-0884, Japan

Hirobumi Tada Department of Nutrition, Faculty of Wellness, Shigakkan
University
55 Nakoyama, Yokonemachi, Obu, Aichi 474-8651,
JAPAN

Michihiro Division of Advanced Medical Science, Asahikawa Medical
Hashimoto University
1-1-1 Midorigaoka Higashi-2-jyo, Asahikawa, Hokkaido
078-8510, JAPAN

Yasunori Fujita Research Team for Functional Biogerontology, Tokyo
Metropolitan Institute of Gerontology
35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0015, JAPAN

【日本基礎老化学会賛助会員一覧】

下記の諸団体が賛助会員として本学会を支えています。

賛助会員は随時募集しております。事務局にお問い合わせください。

あなたの会社も老化研究を支えてみませんか？入会をお待ちしています。

賛助会員

ココロ力株式会社

小林製薬株式会社

大正製薬株式会社

東洋レチン株式会社

日本水産株式会社

(株)ファンケル総合研究所

マルサンアイ株式会社

(50音順)

広告掲載のご案内

平素より、賛助会員として本学会の活動を支えていただき、心から感謝申し上げます。
さて、当学会では、学会運営の活性化を図るべく、会誌「基礎老化研究」の充実を進めております。

つきましては、賛助会員の皆様の広告掲載を積極的に行っていきたいと考えております。
ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

広告掲載の要領は以下の通りとなります。

『基礎老化研究』（年3回）発行（全号掲載可）

広告原稿は doc. pdf. ppt. jpg. tif. 等のファイルで
下記の事務局までメールまたは CD-R 等の媒体でお送り下さいますようお願い申し上げます。

〒100-0003

東京都千代田区一ツ橋 1-1-1 パレスサイドビル 9F

（株）毎日学術フォーラム内（委託）

日本基礎老化学会事務局

TEL：03-6267-4550

FAX：03-6267-4555

E-mail：secretariat@jsbmg.jp

また、何かご質問等ございましたら、
メールにてご連絡いただけますよう重ねてお願い申し上げます。

今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。

日本基礎老化学会事務局

高電位の威力

電圧のみをかける「交流高圧電界」で、身体全体を包み込むようにして治療を。

1/fゆらぎの可能性

1/fゆらぎの原理を電位治療に応用(特許取得:特許番号4179625号)。

カラダだけでなく、ココロにもやすらぎと癒しを。

「レガシス プラス」は、厚生労働省により登録された認証機関から管理医療機器クラスIIの医療機器として認証を得ています。
医療機器認証番号:218AGBZX00077000



LEGACIS 低周波・電位・温熱組合せ家庭用医療機器

ココロカ株式会社はアスリートの健康管理をサポートします。



ココロカ株式会社 <http://www.cocoroca.co.jp/>

〒140-0001 東京都品川区北品川4-7-35 御殿山トラストタワー11F

お客様センター: 03-6711-9305 FAX: 03-6711-9325 受付時間: 月~金 9:30~18:00 (土・日・祝日・弊社特別休業日を除く)

施術の続きは、ご自宅でも続きます。



Microcone Care Service

マイクロコーンケア・サービス

マイクロコーンケアとは、微細突起状のマイクロコーンを皮膚に貼ることで刺激が発生し、筋肉や関節の痛みの緩和・改善を目的に作られた治療法です。

予後用

 **SOMACEPT[®] myo**



1箱10個入り ソマセプトミオ マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号 22B3X10002000001
特許 第4829166号 接触針/ドイツ特許 Patents
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadell (接触針)
27.07.2017 /アメリカ特許 Application No.12053151
ACUPUNCTURE NEEDLE (接触針)

予防用

 **SOMARESON[®] hem**



1箱10個入り ソマレゾンヘム マイクロコーン拡大写真

医療機器製造販売届出番号 22B3X10002000002
特許 第4829166号 接触針/ドイツ特許 Patents
Nr.10 2008 014 503 Akupunkturnadell (接触針)
27.07.2017 /アメリカ特許 Application No.12053151
ACUPUNCTURE NEEDLE (接触針)

この雑誌について(投稿される方へ)

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は日本基礎老化学会の会誌で、基礎老化研究の振興、ならびに知識創造・統合を目的として、さらに社会一般へのアウトリーチ活動の一環として、年3回：1月(1号)、5月(2号・大会号)、9月(3号)に発行される。内容は、本学会員より投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説(老化理論を含む)、トピックス、原著論文、随筆、書評、その他で構成される。但し、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。会員は簡易冊子体の配布を受け、かつ無料でオンライン版が学会HPで閲覧できる。

なお、「学会員に幅広く多くの投稿を促したい」との意向を踏まえ、「自由投稿総説・トピックス・原著論文・学会報告・海外便り・書評・ニュースコメント等」欄を設ける。

投 稿 規 定

1. 全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説、トピックス、および原著論文については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員による査読を行う。
2. 著者による校正は、初校時に1回行う。その際に投稿内容の大幅な追加や変更は認めないものとする。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自身の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説の要旨、およびトピックスの題目は日本基礎老化学会のホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、トピックス等はインターネット上に無料で公開される。
5. 総説、トピックス、および原著論文の著者には、該当PDFファイルを無料で進呈する。別刷り希望の場合は有料(実費)となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際して、本誌の執筆要領に従うこと。

執 筆 要 領

原稿は全てワードプロセッサを使用し、横書きで作成する(原稿はデジタルファイルで提出する)。1)第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文と英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレスを記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2)第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3)本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。原稿はテキストファイルまたはMSワードファイル等で作成したデジタルファイルで提出する(欧語・数字は半角を用いる)。同時に提出する図・表および写真は、PDF、PPT、TIFF、JPEG形式等のデジタルファイルで提出する。オンライン版はカラー図も受け付ける。冊子体への印刷は原則、白黒またはグレースケールで行うが、カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位は本文中に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿(デジタルファイル)はE-mailに添付して送付するか、USB記憶媒体等で送ることができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言(展望) 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内(タイトルと氏名を除く)。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。
 - 1) 本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ(9,600字)程度を基本とする。
 - 2) 題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード：要約およびキーワード(5個以内の英語)を必ず付す。要約は日本語(400字以内)、およびその英訳(200 words以内)とする。
 - 4) 用語：本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
専門術語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
略語：初出箇所フルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。文体：「である」調とする。
数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用文献：原稿中で引用された文献は、引用文献と見出しをつけて、論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に[]で括って上付き表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合

には[1,5,7] または[2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。雑誌名は、略称(ISO 4)をもちいる。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に[]で括弧で表示する。

1. Shimokawa I, Komatsu T, Hayashi N, *et al.* The life-extending effect of dietary restriction requires Foxo3 in mice. *Aging Cell* 14: 707-709, 2015.
2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
3. 仲村賢一, 下村-泉山七生貴, 田久保海誉 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. *基礎老化研究* 24:72-76, 2000.

6) 図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る(手書きのものは受け付けない)。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと(許可証のコピーを原稿と共に提出すること)。白黒またはグレースケールが原則だが、オンライン版はカラー図も受け付ける。

7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。

3. トピックス 最近の話題性のある研究(または雑誌記事)の紹介。長さは刷り上がり4頁以内(1,600 - 6,400字)。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
4. 原著論文 基礎老化研究に関連するオリジナル性の高い研究論文。他誌で公表された内容は受け付けない。内容は、要約、目的、方法、結果、考察、引用文献、図表、およびその説明文からなる。その他は総説に準じる。
5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは1,600字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
7. 原稿の送付およびその他の問い合わせ、下記宛てにE-mailで。

編集委員会：editor@jsbmg.jp

目 次

| | |
|--|-------|
| 特集企画「続・基礎老化研究のトップランナーから若手研究者へ」 | 1 |
| 総説 | |
| 翻訳品質管理 RQC の分子機構と老化における重要性 | |
| 稲田 利文 | 3-8 |
| 総説 | |
| 環境刺激の長期記憶と継承のエピジェネティクス—発生生物学の視点から | |
| 武田 洋幸 | 9-15 |
| 総説 | |
| 免疫系の老化を止めれば個体の老化も止められるのか？ | |
| 吉村 昭彦 | 17-21 |
| シンポジウム報告 | |
| 第 45 回日本基礎老化学会・早稲田大学人間科学学術院生命科学系合同シンポジウム開催報告 | |
| 千葉 卓哉 | 23 |
| 大会報告 | |
| 第47 回日本基礎老化学会大会を終えて | |
| 福井 浩二 | 25-26 |
| 若手奨励賞受賞記念文トピックス | |
| 加齢と共に増加する変性筋線維とサルコペニアの関係性 | |
| 伊藤 尚基 | 27-28 |
| 若手奨励賞受賞記念文トピックス | |
| 細胞老化制御に対する細胞膜リン脂質の関与 | |
| 金丸 佳織、中村 由和 | 29-31 |
| 若手奨励賞受賞記念文トピックス | |
| 慢性呼吸器疾患における肺再生と老化の関与 | |
| 廣瀬 美嘉子、杉本 昌隆 | 33-36 |
| 若手奨励賞受賞記念文トピックス | |
| 脂肪組織においてミトカイン GDF15 が及ぼす局所的影響の解析 | |
| 福王 智康、野崎 優香、水之江 雄平、小林 正樹、樋上 賀一 | 37-39 |
| 追悼文 | |
| 遠藤玉夫 先生を偲んで | |
| 萬谷 博 | 41 |

表表紙：翻訳品質管理 RQC (Ribosome-associated Quality Control) の分子機構

裏表紙：学会ロゴマーク

【特集企画】

「続・基礎老化研究のトップランナーから若手研究者へ」

前号に引き続き、今号の特集企画もAMED-CREST「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」に参画された我が国を代表する研究者の先生方に、老化研究に興味を持つ若手研究者をエンカレッジする目的のミニレビュー執筆をお願いさせていただきました。

今号は、稲田先生（東京大学）、武田先生（京都産業大）、吉村先生（東京理科大）から頂戴したミニレビューを掲載いたします。

ミニレビューの内容は前号同様、(1)AMED-CRESTで取り組まれたご研究の概要、(2)AMED-CRESTで解けたこと・解けなかったこと、(3)今後の課題と展望、そして最後に(4)若手研究者へのメッセージを熱く語って頂きましたが、この(4)こそが2号にわたって展開した特集企画の“肝”でもあります。

未来の日本基礎老化学会を担う若手研究者たちへの大きな刺激となることはもちろん、ベテラン研究者の方々にとっても自身の情熱を再確認する企画となることを切に願います。

日本基礎老化学会編集委員会 一同

【総説】

翻訳品質管理 RQC の分子機構と老化における重要性

Molecular mechanism of Ribosome-associated quality control (RQC) and its roles in aging

稲田 利文

東京大学医科学研究所 RNA 制御学分野

はじめに

細胞内の異常タンパク質の蓄積は、様々な細胞機能障害を引き起こすため、タンパク質恒常性機構により認識され排除されることが、正常な細胞機能の維持に必要である。不良タンパク質は、mRNAの合成と成熟化過程でのエラーで産生される異常 mRNA の翻訳や、翻訳異常で産生される。不良タンパク質の蓄積は、タンパク質恒常性の破綻の原因となる。タンパク質恒常性の破綻は、オルガネラの機能不全や損傷、さらにシグナル伝達経路のかく乱など、広範な細胞機能の障害を引き起こすため、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や老化の原因になる。加齢に伴い細胞および生物個体のタンパク質恒常性維持機能が徐々に低下することは、出芽酵母、線虫、ショウジョウバエ等の様々な生物種で観察される普遍的な現象である。従って、タンパク質恒常性を維持する方法として、異常タンパク質の合成自体を抑制することは有効な手段である。細胞内の様々な品質管理機構は、異常タンパク質を認識し排除することで、正確な翻訳反応を保証する。

長寿命者を対象としたコホート研究により、長寿命とリボソーム合成低下の高い相関が示された^[1]。ラパマイシン処理は、種々のモデル生物において寿命延長効果が実証されているが、mTORC1 の機能阻害によって翻訳活性を抑制し、かつリボソーム合成速度を低下させる^[2]。また、翻訳因子 eIF4E の発現抑制や^[3, 4]、tRNA 合成抑制で寿命が延長されることも、翻訳抑制が重要な老化調節機構であることを示している。さらに、種々のモデル生物において寿命と翻訳の正確性が相関することから、翻訳抑制のみでなく翻訳の正確性も、異常タンパク質の合成抑制に非常に重要である証拠が蓄積している。従って、リボソーム合成と翻訳抑制と翻訳の正確性維持は、いずれも老化抑制法の開発の重要な分子基盤となると考

えられるが、その分子実体は十分解明されていない。従って、老化におけるリボソーム合成と翻訳の正確性とのバランスを調節する分子機構を、ヒト細胞や改変マウスを用いて明確にすることは、非常に重要な課題である。

老化研究における翻訳品質管理 RQC の重要性

タンパク質恒常性の破綻は個体老化を引き起こす主要因の1つであり、そのタンパク質恒常性維持機構の活性化が重要な老化抑制戦略として位置付けられている。老化における異常翻訳の実体として衝突リボソームが注目され、その解析が近年急速に進んでいる。筆者らは、翻訳の正確性を保証する翻訳品質管理機構である Ribosome-associated Quality Control (RQC) を発見し、RQC が認識し解消する異常翻訳の実体が衝突リボソームであることを示した(図1)^[5-16]。最近、出芽酵母と線虫において、異常翻訳の頻度上昇と RQC 欠損による寿命短縮が報告された^[17]。しかしながら哺乳類において、老化における RQC の機能解析はほとんど進んでいない。従って、哺乳類の老化における RQC の機能を解明し老化抑制の作用点を明確にすることは、新規かつ有効な老化抑制法の開発の重要な分子基盤である。

衝突リボソームを解消する品質管理 RQC の分子機構

筆者らは、一貫して翻訳速度の異常を感知し排除する分子機構とその生理機能を解析し、衝突リボソームのセンサータンパク質を同定する等、世界を先導する研究成果を過去20年間挙げている。まず、真核生物の mRNA の最も普遍的な修飾であるポリ(A)鎖の異常翻訳自体が、多段階での発現抑制機構を作動させ、品質管理機構において必須な役割を果たすことを明確に示した^[8-10, 18-20]。この研究成果により、リボソーム停滞が合成途中のタンパク質の迅速な分解を誘導することが明確になり、翻訳の正確性を保証する翻訳品質管理機構である RQC の発見に繋がった。次に筆者らは、RQC が翻訳速度の異常を感知し排除する分子機構を解析し、衝突リボソームのセンサータンパク質を同定し、RQC が認識し解消する異常翻訳の実体がリボソーム衝突であることを示した(図1)。出芽酵母を用いて衝突リボソームセンサーを遺伝

連絡先：稲田 利文

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

TEL : 03-5449-5275

E-mail : toshiinada@ims.u-tokyo.ac.jp

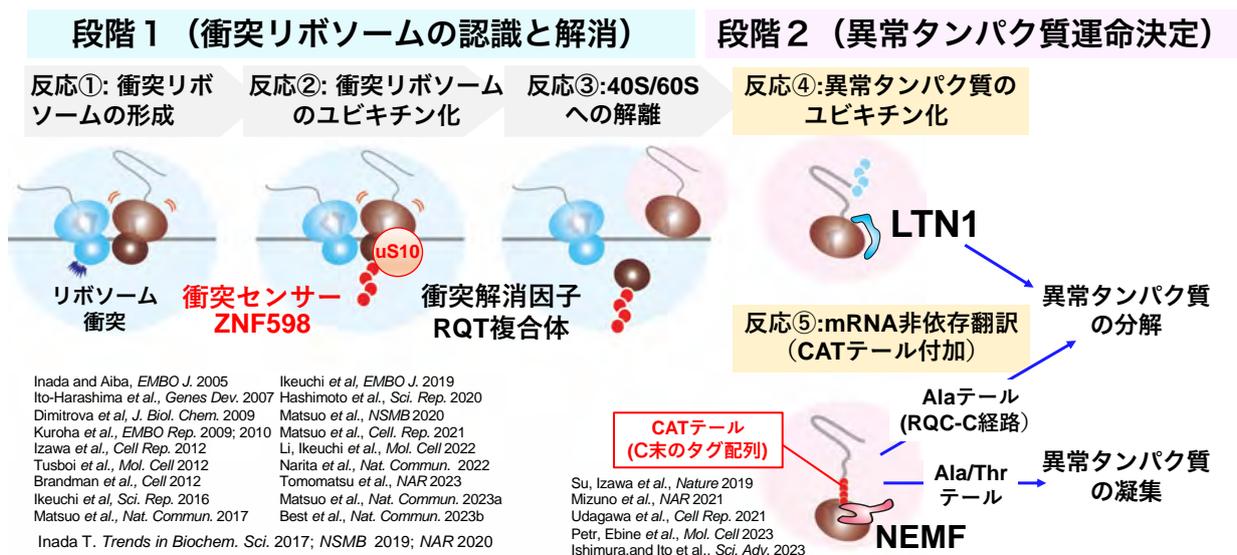


図1 翻訳品質管理 RQC (Ribosome-associated Quality Control) の分子機構

【反応①: 衝突リボソームの形成】 終止コドンを持たないノストップ mRNA のポリ(A)鎖や、連続した非最適コドン、また特異的な新生鎖によりリボソームが停滞し、後続のリボソームが衝突し衝突リボソームが形成される。

【反応②: 衝突リボソームのユビキチン化】 衝突リボソームと停滞リボソーム間の特異的相互作用 (40S-40S, 40S-60S) を、衝突リボソームセンサー(酵母 Hel2、ヒト ZNF598)が認識し、主に uS10 に K63 型のポリユビキチン鎖を形成する。

【反応③: 衝突リボソームの 40S/60S への解離】 RQT 複合体の Cue3 (ヒト ASCC2) のユビキチン結合活性と Slh1 (ヒト ASCC3) サブユニットの ATP 加水分解活性依存的にユビキチン化衝突リボソームが 40S/60S へ解離する。Cue3 (ヒト ASCC2) が uS10 の K63 鎖を直接認識すると考えられる。

【反応④: 異常タンパク質ユビキチン化と分解】 60S サブユニットに特異的に結合する Ltn1 がペプチジル tRNA として存在する異常タンパク質をユビキチン化する。tRNA から解離したユビキチン化異常タンパク質は Cdc48/Npl4 によってリボソームからプロテアソームにリクルートされる。

【反応⑤ mRNA 非依存翻訳 (CAT テイル付加)】 Ltn1 による異常タンパク質のユビキチン化が欠損した状態で、Rqc2 (ヒト NEMF) によって C 末端にアラニンとトレオニンからなるペプチド鎖 (CAT テイル) が mRNA 非依存的に形成される。CAT テイル付加された異常タンパク質は、凝集体を形成しミトコンドリア機能を阻害する。また神経細胞では突起伸長を阻害し細胞死を誘導する。

学的に同定し^[5, 11]、RQC が認識し解消する異常翻訳の実体が衝突リボソームであることを示した(反応①)。衝突リボソームの構造をクライオ電子顕微鏡で決定し、衝突リボソームセンサーが認識する衝突リボソームの構造的特徴を解明した^[6, 13, 14]。次いで、出芽酵母と哺乳類細胞で、衝突リボソーム解消反応を担う RQT 複合体を世界で初めて同定した^[5, 12]。さらに、衝突リボソームの uS10 のユビキチン化 (反応②) と解離反応 (反応③) を試験管内で完全再構成し、一連の反応系が出芽酵母からヒトまで保存されていることを世界で初めて明らかにした^[5, 6, 13, 14, 21, 22]。一方で、哺乳類細胞の衝突リボソームセンサーは、RQT による解離反応に必須な部位 (uS10) 以外に、リボソームタンパク質 eS10 をユビキチン化する^[14, 23-26]。この哺乳類特異的な eS10 のユビキチン化は RQC に必須であるが、その分子機構は不明である。よって、哺乳類での衝突リボソームの識別と解消機構の理解には、eS10 のユビキチン化の機能解明が必要である。

RQT 複合体が衝突リボソームを 40S と 60S に解離する結果、60S サブユニットには合成途中の異常タンパク質が存在する (反応④)。その後異常タンパク質は、E3

ユビキチンリガーゼ LTN1 でユビキチン化されプロテアソームで分解される^[7, 27-43]。解離した 60S 上の異常タンパク質が LTN1 で分解される過程について、LTN1 の構造機能解析を行なった^[44]。また、小胞体膜上での LTN1 依存の異常タンパク質分解は、細胞質内と異なるため ER-RQC と呼ばれているが、UFM 化修飾因子複合体が、LTN1 による異常タンパク質のユビキチン化に必須であることを示した。反応⑤に示す特殊タグ (CAT テイル) 形成反応は、鋳型 mRNA 非依存的な翻訳反応である。原核生物からヒトまで広く保存され、異常タンパク質の運命 (分解か凝集体形成か) を決定する。CAT テイルが Ala 連続配列の場合は、E3 酵素でユビキチン化され分解される。Ala 以外にも Thr 等を含む場合は凝集する。筆者らは、出芽酵母での CAT テイル形成反応を解析し、効率を規定する異常タンパク質側の特徴^[45] と、翻訳伸長因子 eIF5A が 60S リボソーム上でのペプチド結合を促進すること^[44]、を見出した。筆者らは、哺乳類細胞での CAT テイルを解析し、非常に長い Ala 連続配列や Ala/Thr 等を含む CAT テイルが凝集体を形成し、神経突起伸長を阻害することを報告した^[46]。

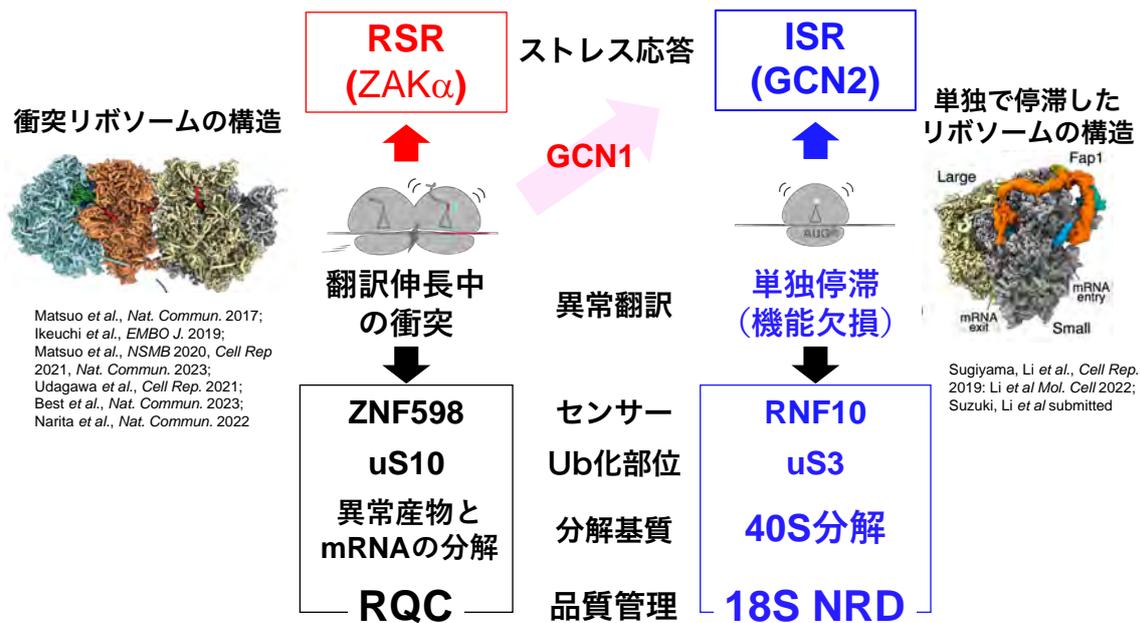


図2 リボソーム速度異常（衝突と停滞）によるストレス応答と解消

右：衝突リボソーム形成によるストレス応答と RQC による解消。衝突リボソームに ZAK α が結合し MAP キナーゼシグナル伝達系 (RSR; Integrated Stress Response) が活性化される。並行して統合ストレス応答 (ISR; Integrated Stress response) と呼ばれる GCN2 の活性化が起こり、eIF2 α リン酸化を介した全体的な翻訳抑制が起こる。

LTN1 欠損マウスでは、神経細胞死と神経機能低下が観察されている^[36, 47]。さらに中枢神経の tRNA 変異がリボソーム停滞と神経細胞死を誘導することは^[48-50]、リボソーム速度異常（停滞・衝突）が神経機能を障害することを強く示唆しており、老化に伴う神経機能低下における RQC 機能低下を今後解析する必要がある。

RQCによる異常タンパク質分解機構と老化における生理機能

筆者らは、上記の詳細な RQC の分子機構を基盤に、老化における品質管理 RQC の生理機能の解析を進めている。最近、神経培養細胞での LTN1 機能低下による樹状突起伸長阻害^[46]を報告した。また、ヒト2倍体線維芽細胞の老化誘導モデルを用いた解析から、細胞老化に伴い衝突センサー ZNF598 を含め複数の RQC 因子の発現が低下し、それに伴い翻訳停滞が増加することを見出した。さらに、細胞老化マーカーの1つである p16 の発現細胞数をマウス個体レベルで定量化する系を用い、各種 RQC 因子の KO マウスで p16 陽性細胞数を定量した。その結果、異常タンパク質分解を担う E3 ライゲースである LTN1 の KO マウスで、特に肝臓での老化誘導の亢進が観察された（未発表）。また分裂期依存的 p53 誘導による細胞レベルでの老化誘導モデル系でも、LTN1-KO 細胞で p16 の発現亢進が観察された（未発表）。従って、LTN1 の機能欠損が老化を促進することが強く示唆された。今後さらに、異常翻訳を解消する RQC の老化における生理機能の解明を進める。

加齢に伴うリボソーム量制御と老化

長寿命者を対象としたコホート研究により、長寿命とリボソームの合成抑制の相関が強く示唆されている。さまざまなモデル生物において寿命延長効果が実証されているラバマイシン処理は、リボソーム合成速度を低下させる。従って、老化過程におけるリボソーム合成調節機構の解明は、老化抑制法の開発の重要な分子基盤となると考えられるが、その分子実体は十分理解されていない。我々は機能欠損リボソームを認識し分解する品質管理機構 18S NRD (Non-functional rRNA Decay) を解明し^[51, 52]、異常翻訳を認識する2つの品質管理機構の基質認識の違い (RQC は衝突リボソーム、18S NRD は停滞リボソームを認識) を明らかにした(図2)。この停滞リボソームを認識し分解する品質管理機構 NRD が、アミノ酸飢餓時を含めてストレス条件下等で機能し、正常な 40S サブユニットの量的制御に関与することが明確になりつつある。従って、老化におけるリボソーム量制御機構の機能を解析することは、根本的な老化メカニズムを理解するために非常に重要である。また停滞や衝突リボソームが RSR (Ribo-toxic Stress Response) や ISR (Integrated Stress Response) を誘導する基点になることが示唆されている(図2)^[53-58]。様々なストレス誘導の起点としての停滞や衝突リボソームの新規機能と、生理機能が解決すべき大きな課題となっている。

おわりに

最近の筆者らを中心とした翻訳品質管理機構 RQC や 18S NRD の解析から、その分子機構の詳細が明らかに

なり、その生理機能の解明が今後の大きな課題であることは間違いない。出芽酵母と線虫において、RQC 因子の欠損により寿命が短縮し、異常翻訳の頻度が上昇することが報告されたが、哺乳類での老化における RQC の機能はほとんど不明である。従って、ヒト細胞や改変マウスを用いて老化における RQC や 18S NRD の機能を解明し老化抑制の作用点を明確にすることは、新規かつ有効な老化抑制法の開発の重要な分子基盤である。老化における翻訳品質管理機構の機能を、今後の研究で明らかにしていきたい。

若手研究者へのメッセージ 研究テーマ立ち上げの経緯

2001年に留学から帰国し、「終止コドンを持たない異常 mRNA の品質管理機構の解析」を開始した。単独で研究を実施可能な材料として出芽酵母を選択し、モデルレポーターを設計し、終止コドンを持たないノンストップ mRNA (NS-mRNA) について翻訳異常と mRNA 分解経路を解析した。研究開始 1 年後に、NS-mRNA が迅速に分解されるだけでなく、翻訳自体も抑制されることを見出した。論文作成を開始したタイミングで、mRNA 分解分野の大御所である Roy Parker 博士が、NS-mRNA を迅速に分解する品質管理 nonstop decay (NSD) を Science 誌に発表した。驚いたことに、2つの研究室で解析されたレポーターは全く同じ構造であったが、Parker 博士らは NS-mRNA 分解が異常タンパク質発現抑制の主因であると結論した。その後私は、NS-mRNA の翻訳抑制機構について解析を進め、2005年から一連の研究成果を発表した。終止コドンを持たない異常 mRNA ではポリ(A)鎖が翻訳されること、ポリ(A)鎖の翻訳中にリボソームがほぼ完全に停止すること、合成途中のタンパク質が分解されること、を見出した。いずれも当初想定していない発見であり、今回紹介した翻訳品質管理 RQC の発見に繋がった。自分で独自に開発した系を詳細に解析して得られた実験結果を丁寧に解釈し、自分自身が理解し納得するまで、研究を深めることの大事さを実感した。

若手研究者への助言

NSD の解析や RQC の初期段階での解析中に、Parker 博士 (U of Colorado, HHMI) や Weissman 博士 (MIT, HHMI) との交流は非常に刺激的であり、分野を牽引する研究者の発想の深さと広さを実感した。と同時に、彼らの誠実な対応が自分の研究進展の大きな助けとなった。真に研究を極める研究者との交流が、熾烈な競争で挫折しそうな自分の研究の支えになったことは、大変な幸運であった。継続して分野に貢献するためには、研究テーマの独自性を維持することが必須である。若手研究者の皆さんには、自由な発想を大事にし、発展性・普遍性のあるテーマを作り上げる過程を楽しんでいただきたい。

基礎老化研究の将来

代謝と遺伝は生命の根幹であり、生命現象の1つである老化の理解にも代謝と遺伝子発現の解明は必須である

ことは明白である。多様なモデル生物を用いた、多角的な遺伝子発現と代謝制御の解析から、新しい老化研究が生まれることが期待される。

引用文献

1. Xiao, F.H., et al., ETS1 acts as a regulator of human healthy aging via decreasing ribosomal activity. *Sci Adv*, 2022. **8**(17): p. eabf2017.
2. Lamming, D.W., Inhibition of the Mechanistic Target of Rapamycin (mTOR)-Rapamycin and Beyond. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016. **6**(5).
3. Zid, B.M., et al., 4E-BP extends lifespan upon dietary restriction by enhancing mitochondrial activity in *Drosophila*. *Cell*, 2009. **139**(1): p. 149-60.
4. Syntichaki, P., K. Troulinaki, and N. Tavernarakis, eIF4E function in somatic cells modulates ageing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 2007. **445**(7130): p. 922-6.
5. Matsuo, Y., et al., Ubiquitination of stalled ribosome triggers ribosome-associated quality control. *Nat Commun*, 2017. **8**(1): p. 159.
6. Ikeuchi, K., et al., Collided ribosomes form a unique structural interface to induce Hel2-driven quality control pathways. *Embo j*, 2019. **38**(5).
7. Su, T., et al., Structure and function of Vms1 and Arbl in RQC and mitochondrial proteome homeostasis. *Nature*, 2019. **570**(7762): p. 538-542.
8. Inada, T. and H. Aiba, Translation of aberrant mRNAs lacking a termination codon or with a shortened 3'-UTR is repressed after initiation in yeast. *Embo j*, 2005. **24**(8): p. 1584-95.
9. Ito-Harashima, S., et al., Translation of the poly (A) tail plays crucial roles in nonstop mRNA surveillance via translation repression and protein destabilization by proteasome in yeast. *Genes Dev*, 2007. **21**(5): p. 519-24.
10. Dimitrova, L.N., et al., Nascent peptide-dependent translation arrest leads to Not4p-mediated protein degradation by the proteasome. *J Biol Chem*, 2009. **284**(16): p. 10343-52.
11. Brandman, O., et al., A ribosome-bound quality control complex triggers degradation of nascent peptides and signals translation stress. *Cell*, 2012. **151**(5): p. 1042-54.
12. Hashimoto, S., et al., Identification of a novel trigger complex that facilitates ribosome-associated quality control in mammalian cells. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 3422.
13. Matsuo, Y., et al., RQT complex dissociates ribosomes collided on endogenous RQC substrate SDD1. *Nat Struct Mol Biol*, 2020. **27**(4): p. 323-332.
14. Narita, M., et al., A distinct mammalian disome collision interface harbors K63-linked

- polyubiquitination of uS10 to trigger hRQT-mediated subunit dissociation. *Nat Commun*, 2022. **13**(1) : p. 6411.
15. Buschauer, R., et al., The Ccr4-Not complex monitors the translating ribosome for codon optimality. *Science*, 2020. **368**(6488).
 16. Han, P., et al., Genome-wide Survey of Ribosome Collision. *Cell Rep*, 2020. **31**(5) : p. 107610.
 17. Stein, K.C., et al., Ageing exacerbates ribosome pausing to disrupt cotranslational proteostasis. *Nature*, 2022. **601**(7894) : p. 637-642.
 18. Kuroha, K., et al., Receptor for activated C kinase 1 stimulates nascent polypeptide-dependent translation arrest. *EMBO Rep*, 2010. **11**(12) : p. 956-61.
 19. Tsuboi, T., et al., Dom34:hbs1 plays a general role in quality-control systems by dissociation of a stalled ribosome at the 3' end of aberrant mRNA. *Mol Cell*, 2012. **46**(4) : p. 518-29.
 20. Inada, T., Quality control systems for aberrant mRNAs induced by aberrant translation elongation and termination. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1829**(6-7) : p. 634-42.
 21. Best, K., et al., Structural basis for clearing of ribosome collisions by the RQT complex. *Nat Commun*, 2023. **14**(1) : p. 921.
 22. Matsuo, Y., T. Uchihashi, and T. Inada, Decoding of the ubiquitin code for clearance of colliding ribosomes by the RQT complex. *Nat Commun*, 2023. **14**(1) : p. 79.
 23. Juszkiwicz, S. and R.S. Hegde, Initiation of Quality Control during Poly(A) Translation Requires Site-Specific Ribosome Ubiquitination. *Mol Cell*, 2017. **65**(4) : p. 743-750 e4.
 24. Juszkiwicz, S., et al., ZNF598 Is a Quality Control Sensor of Collided Ribosomes. *Mol Cell*, 2018. **72**(3) : p. 469-481 e7.
 25. Chandrasekaran, V., et al., Mechanism of ribosome stalling during translation of a poly(A) tail. *Nat Struct Mol Biol*, 2019.
 26. Juszkiwicz, S., et al., The ASC-1 Complex Disassembles Collided Ribosomes. *Mol Cell*, 2020. **79**(4) : p. 603-614.e8.
 27. Brandman, O. and R.S. Hegde, Ribosome-associated protein quality control. *Nat Struct Mol Biol*, 2016. **23**(1) : p. 7-15.
 28. Shao, S. and R.S. Hegde, Target Selection during Protein Quality Control. *Trends Biochem Sci*, 2016. **41**(2) : p. 124-37.
 29. Shao, S., et al., Decoding Mammalian Ribosome-mRNA States by Translational GTPase Complexes. *Cell*, 2016. **167**(5) : p. 1229-1240.e15.
 30. Shao, S., K. von der Malsburg, and R.S. Hegde, Listerin-Dependent Nascent Protein Ubiquitination Relies on Ribosome Subunit Dissociation. *Mol Cell*, 2013. **50** : p. 637-648.
 31. Shao, S. and R.S. Hegde, Reconstitution of a minimal ribosome-associated ubiquitination pathway with purified factors. *Mol Cell*, 2014. **55**(6) : p. 880-90.
 32. Lyumkis, D., et al., Single-particle EM reveals extensive conformational variability of the Ltn1 E3 ligase. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(5) : p. 1702-7.
 33. Ossareh-Nazari, B., et al., Ubiquitylation by the Ltn1 E3 ligase protects 60S ribosomes from starvation-induced selective autophagy. *J Cell Biol*, 2014. **204**(6) : p. 909-17.
 34. Doamekpor, S.K., et al., Structure and function of the yeast listerin (Ltn1) conserved N-terminal domain in binding to stalled 60S ribosomal subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016. **113**(29) : p. E4151-60.
 35. Yonashiro, R., et al., The Rqc2/Tae2 subunit of the ribosome-associated quality control (RQC) complex marks ribosome-stalled nascent polypeptide chains for aggregation. *Elife*, 2016. **5** : p. e11794.
 36. Chu, J., et al., A mouse forward genetics screen identifies LISTERIN as an E3 ubiquitin ligase involved in neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009. **106**(7) : p. 2097-103.
 37. Bengtson, M.H. and C.A. Joazeiro, Role of a ribosome-associated E3 ubiquitin ligase in protein quality control. *Nature*, 2010. **467**(7314) : p. 470-3.
 38. Lytvynenko, I., et al., Alanine Tails Signal Proteolysis in Bacterial Ribosome-Associated Quality Control. *Cell*, 2019. **178**(1) : p. 76-90.e22.
 39. Martin, P.B., et al., NEMF mutations that impair ribosome-associated quality control are associated with neuromuscular disease. *Nat Commun*, 2020. **11**(1) : p. 4625.
 40. Filbeck, S., et al., Mimicry of Canonical Translation Elongation Underlies Alanine Tail Synthesis in RQC. *Mol Cell*, 2021. **81**(1) : p. 104-114.e6.
 41. Thrun, A., et al., Convergence of mammalian RQC and C-end rule proteolytic pathways via alanine tailing. *Mol Cell*, 2021. **81**(10) : p. 2112-2122.e7.
 42. Filbeck, S., et al., Ribosome-associated quality-control mechanisms from bacteria to humans. *Mol Cell*, 2022. **82**(8) : p. 1451-1466.
 43. Patil, P.R., et al., Mechanism and evolutionary origins of alanine-tail C-degron recognition by E3 ligases Pirh2 and CRL2-KLHDC10. *Cell Rep*, 2023. **42**(9) : p. 113100.
 44. Tesina, P., et al., Molecular basis of eIF5A-dependent CAT tailing in eukaryotic ribosome-associated quality control. *Mol Cell*, 2023. **83**(4) : p.

- 607-621 e4.
45. Mizuno, M., et al., The nascent polypeptide in the 60S subunit determines the Rqc2-dependency of ribosomal quality control. *Nucleic Acids Res*, 2021. **49**(4) : p. 2102-2113.
 46. Udagawa, T., et al., Failure to Degrade CAT-Tailed Proteins Disrupts Neuronal Morphogenesis and Cell Survival. *Cell Rep*, 2021. **34**(1) : p. 108599.
 47. Endo, R., et al., Dysregulation of ribosome-associated quality control elicits cognitive disorders via overaccumulation of TTC3. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023. **120**(12) : p. e2211522120.
 48. Ishimura, R., et al., RNA function. Ribosome stalling induced by mutation of a CNS-specific tRNA causes neurodegeneration. *Science*, 2014. **345**(6195) : p. 455-9.
 49. Terrey, M., et al., GTPBP1 resolves paused ribosomes to maintain neuronal homeostasis. *Elife*, 2020. **9**.
 50. Ishimura, R., et al., Activation of GCN2 kinase by ribosome stalling links translation elongation with translation initiation. *Elife*, 2016. **5**.
 51. Sugiyama, T., et al., Sequential Ubiquitination of Ribosomal Protein uS3 Triggers the Degradation of Non-functional 18S rRNA. *Cell Rep*, 2019. **26**(12) : p. 3400-3415.e7.
 52. Li, S., et al., Sensing of individual stalled 80S ribosomes by Fap1 for nonfunctional rRNA turnover. *Mol Cell*, 2022. **82**(18) : p. 3424-3437.e8.
 53. Vind, A.C., et al., ZAK α Recognizes Stalled Ribosomes through Partially Redundant Sensor Domains. *Mol Cell*, 2020. **78**(4) : p. 700-713.e7.
 54. Wu, C.C., et al., Ribosome Collisions Trigger General Stress Responses to Regulate Cell Fate. *Cell*, 2020. **182**(2) : p. 404-416.e14.
 55. Snieckute, G., et al., Ribosome stalling is a signal for metabolic regulation by the ribotoxic stress response. *Cell Metab*, 2022. **34**(12) : p. 2036-2046.e8.
 56. Silva, J., et al., Ribosome impairment regulates intestinal stem cell identity via ZAK α activation. *Nat Commun*, 2022. **13**(1) : p. 4492.
 57. Snieckute, G., et al., ROS-induced ribosome impairment underlies ZAK α -mediated metabolic decline in obesity and aging. *Science*, 2023. **382**(6675) : p. eadf3208.
 58. Pochopien, A.A., et al., Structure of Gcn1 bound to stalled and colliding 80S ribosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021. **118**(14).

【総説】

環境刺激の長期記憶と継承のエピジェネティクス—発生生物学の視点から

Lifelong and transgenerational effects of epigenetic memory –
A developmental biology perspective

武田 洋幸

京都産業大学・生命科学部

東京大学名誉教授

要旨

生物個体は、環境から様々な刺激を受容、応答し、エピジェネティック修飾としてゲノム上に記憶していることが近年明らかになっている。特に個体の発生、成長期に受けた環境刺激は、その刺激がなくなった後も生涯にわたり影響が続く場合がある。さらにその影響が生殖細胞を通して次世代へ伝わる例も報告されている。このような環境刺激の記憶は、個体の生存・適応戦略という生命プログラムの本質的問題を含み、ヒトの生活習慣病、老化の理解にも直結する研究テーマである。本稿では、我々の脊椎動物モデル、メダカを用いた研究のうち、発生重要遺伝子のエピジェネティック発現制御、環境刺激（幼魚期の高脂肪食投与）のエピジェネティック記憶、発生初期のエピジェネティック修飾のリプログラミング中での動態（消去を逃れるヒストン修飾とその役割）について研究成果を簡略に記す。

はじめに

「三つ子の魂百まで」の諺に代表されるように、発生、成長期で受けた環境刺激を個体が記憶して、その影響が長時間継続することが知られている。例えば、幼少期での栄養環境の違いによって、（一卵性双生児の間でも）成長後に特定の疾病の罹患率が有意に高くなる、という疫学的調査は多い¹。また、その影響が世代を超えて伝わる例も報告されている²。そして近年その影響の実態（記憶）が、エピジェネティック（epigenetic）修飾（DNAのメチル化やヒストンタンパク質への化学修飾）の総体であるエピゲノム（図1A）であることが強く示唆されている³。エピジェネティック修飾は、近傍遺伝子の発現制御（図1B）を通して、発生・成長や疾病（がん、生活習慣病、老化etc）などの様々な生命現象において重要な役割を果たすが、その全体像と継承機構の完全な理解には至っていない。

植物（育種作物やシロイヌナズナ）、無脊椎動物（シヨ

ウジョウバエ、線虫）では遺伝学的アプローチで研究が進んでいる一方、哺乳類でも疫学的調査に加えて、実験的な研究成果が最近多数発表されている。例えば、糖尿病や高脂肪食で飼育された雄マウスの子孫がインスリン抵抗性およびグルコース不耐性を示し、親の精子・仔の睪臓においてインスリンシグナル・糖代謝関連遺伝子群を中心にDNAメチル化パターンが変化したと報告された⁴。しかしこれらのマウスを用いた研究では、観測したエピジェネティック修飾の変化と子孫の形質との因果関係は厳密にはまだ証明されておらず、また世代を越えるエピゲノムのメカニズムも不明な点が多い。

哺乳類は胎生、哺乳など高度に特殊化したライフサイクルを発達させており、そのため発生・成長段階での解析が複雑となる。そこで我々は、より解析が容易な脊椎動物モデルで、ゲノム科学に優れているメダカ⁵を用いてエピジェネティクスの研究を10年ほど前から行っている。特に、エピジェネティック修飾の中で、より普

連絡先：武田 洋幸

〒603-8555 京都府京都市北区上賀茂本山

TEL：075-705-2965

E-mail：takeda_h@cc.kyoto-su.ac.jp

htakeda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

Corresponding author：Hiroyuki Takeda

Motoyama, Kamigamo, Kuta-ku, Kyoto, 803-8555 Japan

TEL：075-705-2965

E-mail：takeda_h@cc.kyoto-su.ac.jp

htakeda@bs.s.u-tokyo.ac.jp

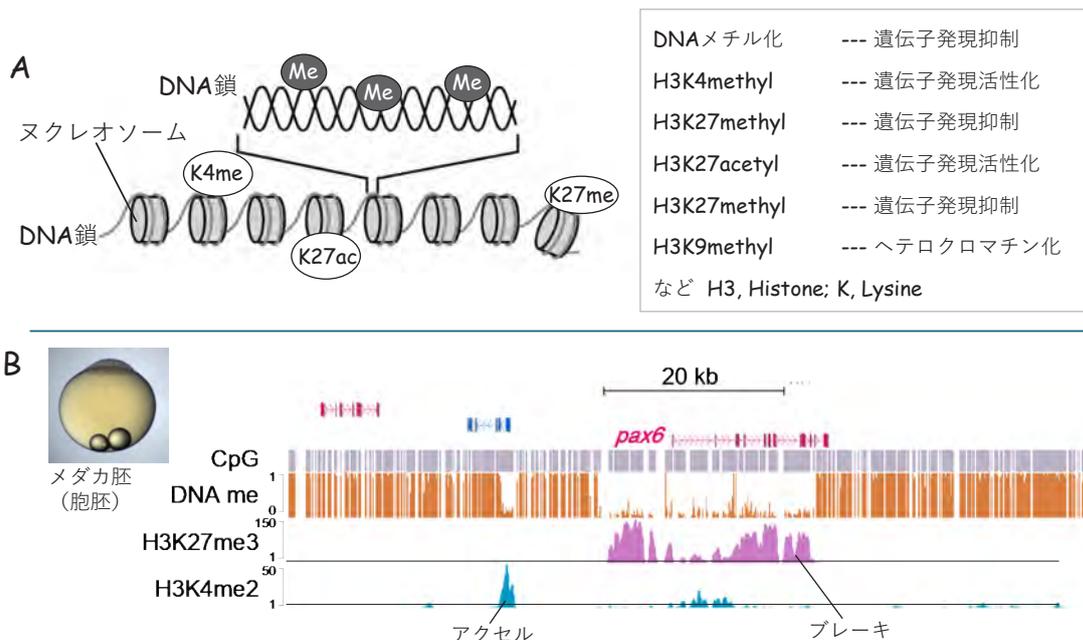


図1 エピジェネティック修飾と遺伝子発現制御

(A) DNA鎖とクロマチンを構成するヒストンタンパク質への科学的修飾と遺伝子発現への影響。

(B) メダカ胞胚期におけるゲノムワイドの解析例。上からDNAメチル化 (DNA me; CpGのサイトで起こる。赤いバーでメチル化率を表している)。H3K27me3 (trimethyl)、H3K4me2 (dimethyl)。胞胚期の細胞は全能性を有しており、発生関連遺伝子 (ここでは *pax6*) は H3K27me の蓄積により発現が強く抑制されている。一方、house-keeping 遺伝子のプロモーター領域には H3K4me が集積し、その発現を促進している。

遍的なヒストン修飾 (DNAメチル化はショウジョウバエ、線虫では起こらない) に着目している。今回は発生生物学の本流を長年歩んできた私がエピジェネティクスの世界へ飛び込んだきっかけ、エピジェネティクスと発生生物学の関係、そして環境刺激とエピジェネティック記憶の最近の研究成果を紹介したい。

小型魚類の用いた発生生物学とゲノム科学

私は大学院で発生生物学の研究室を選んで以来今まで、実験材料、研究対象そして研究環境が変わることがあっても、一貫して脊椎動物の初期発生における器官形成、体軸形成の研究を続けてきた。実験材料は、マウス・ラット、ニワトリ、そして1991年には日本で初めてゼブラフィッシュの実験系を導入し (当時すでに欧米では注目されていたモデル動物)、1999年に国立遺伝学研究所 (遺伝研) でPIとなった時にはメダカも研究対象とした。メダカはゲノムサイズがゼブラフィッシュの半分 (800Mb、ヒトの1/4)、日本での研究蓄積のおかげで複数の近交系統やユニークな変異体を利用可能など、遺伝学やゲノム科学の研究ではゼブラフィッシュより優れていた。メダカを導入するに当たり、当時遺伝研所長であった小原雄治先生、生物情報の森下真一先生 (東京大学・新領域) と共同で、メダカゲノムプロジェクトをキックオフした。メダカの利点が生かされ、先行していたゼブラフィッシュよりも早くゲノム概要配列を発表し、脊椎動物のゲノム進化の研究やメダカ遺伝学を後押しすることができた⁶。この後にマウスと同程度の高精度ゲノム配列を発表⁷、さらに最近では完全解読 (T2T) にも成功

している (論文作成中)。これら一連のプロジェクトを通して、発生「屋」の私がゲノム科学の世界と関わりを持ち、一次情報の産生、解析の現場に立ち会うという貴重な経験をさせてもらった。現在の研究テーマの一つであるエピジェネティクス、エピゲノム研究のルーツはここにある。

発生生物学からエピジェネティクスの世界へ

エピジェネティクスの分野へ足を踏み入れた実際のきっかけは、メダカの自然突然変異体 *Double anal fin* (以下 *Da* と記す) である。メダカのモデル生物としての魅力は、豊富な自然突然変異体のコレクションにある。*Da* は1960年代に名古屋近郊で採取されたメダカ集団の中から単離された変異体で、成体では体幹部の背中半分の外形 (背鰭 (ひれ) のかたち、色素パターン、体型) がほぼ完全に腹側のそれと同じになる (図2A)。この原因は、巨大な新規転移因子 (トランスポゾンとヘルペスウイルスの合体) が転写因子 *Zic1* (神経発生に重要な転写因子として知られている—以下その遺伝子を *zic* と記す) の発現制御領域に挿入され、*zic* の体節 (筋節) 背側での発現を制御するエンハンサーを破壊した (神経組織エンハンサーは無傷) ことであることを突き止めた (図2B)^{8,9}。つまり *Da* の表現型は以下のように解釈される。*Zic1* は背側形態の形質 (腹側がデフォルト) を制御する様々な遺伝子群の上流に位置するいわゆるセクター転写因子であり、この発現が起きない *Da* では背側の形態的特徴が形成されず、デフォルト値である腹側形態が現れる。そして、*zic* の発現制御の研究のために

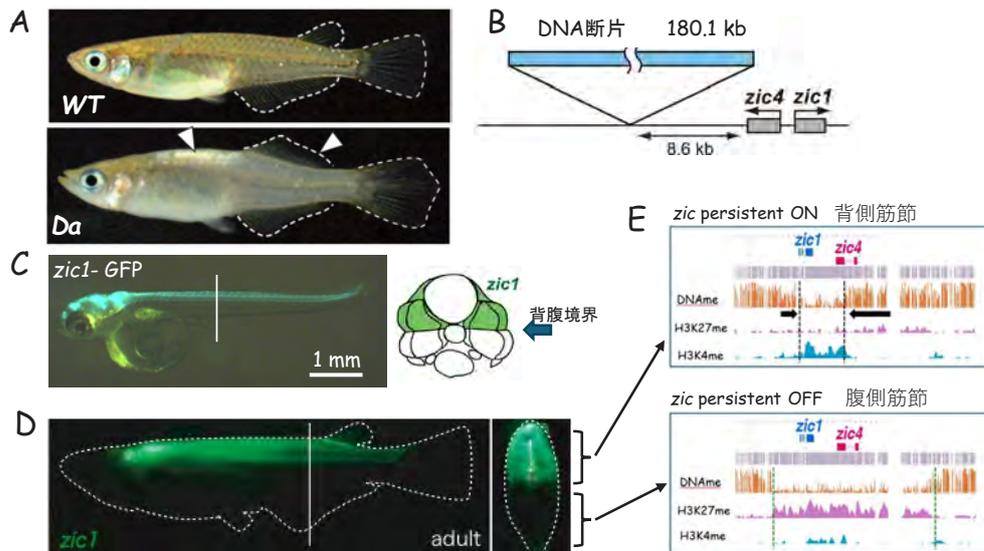


図2 メダカ突然変異体 *Doule anal fin (Da)* と *zic* 遺伝子 (*zic*) の発現

(A) 野生型 (WT) と変異体 (Da) の外形。矢じりは通常腹側で現れる銀色素と尻鰭の形態に変化した背鰭。
 (B) 変異体の原因領域、(C) 幼魚での *zic* の発現、(D) 成魚 *zic* の発現
 (E) 筋節細胞の *zic* 遺伝子座のエピジェネティック修飾。腹側では、遺伝子発現にブレーキをかけるヒストン修飾 (例えば Histone3 lysin27 のメチル化、H3K27me) が集積し、一方、背側では、遺伝子発現を促進するヒストン修飾 (例えば Histone3 lysin4 のメチル化、H3K4me) が集積していた。

zic の発現を GFP で模倣するトランスジェニック (Tg) 系統を作成して、GFP の発現を胚から成体まで追跡した。胚、幼魚期の体節 (筋節) での GFP の発現は予想通り背側に限局されていた (図 1 C)。そして驚いたことにこの *zic* (GFP) の発現が成体に至るまでずっと背側で維持されていたのである (図 1 D)⁸。体節背側での *zic* の発現は、胚期に体節周囲の組織からのシグナル因子 (Wnt, BMP など) により誘導されるが、成体ではこのようなシグナル因子の発現は失われている。つまり発生・成長期で *zic* の発現がシグナル因子に依存した非自律的な発現から固定・維持される自律的模式に変わったことを意味する。これを成し遂げるには DNA 配列以外の情報であるエピジェネティック修飾が働いているに違いないと直感した。実際に *zic* 遺伝子座のエピジェネティック修飾のパターンは、胚 vs 成魚や背 vs 腹の筋節では大きく異なっていた (図 2 E)¹⁰。

エピジェネティック修飾の特徴と発生での役割

エピジェネティック修飾は DNA 情報を上書きするように加わる、DNA 鎖 (例えばシトシン)、ヌクレオソームを構成するヒストンタンパク質へのメチル化、アセチル化などの化学修飾で、近傍の遺伝子の発現に促進的または抑制的な影響をおよぼす (図 1)。環境刺激やシグナル因子によって遺伝子発現が変化するとそれに応じてエピジェネティック修飾のパターンも変化するが、刺激がなくなった後も変化した修飾パターンが一部元に戻らないことがある。そして重要なことは、エピジェネティック修飾のパターンは細胞分裂の際に複製されて娘細胞に伝えられる。これがエピジェネティック修飾を第二の遺伝情報と考えられるゆえんである。

長らく発生生物学者の頭を悩ましてきた現象の一つに

「発生中の細胞はその履歴を記憶する」というものがある。ゲノムは同一にもかかわらず、ある細胞系譜の細胞と別の細胞系譜の細胞とでは同じシグナル因子に対しても反応が異なることはよくある。例えば線維芽細胞増殖因子 FGF は、細胞によって筋肉を誘導したり、神経を誘導したりする。発生中の胚を構成する細胞は、一つの受精卵より様々な環境の影響 (誘導因子や細胞間接着など) を受けて、それぞれの細胞系譜へ分かれていくが、その際経験した過去の環境や刺激を記憶しており、そのため細胞系譜によって分化能の制限や方向付けが行われていると解釈されてきた。しかしその記憶の分子実態はずっと不明であった。そしてエピジェネティクスの理解が進展した 2000 年以降、ようやくその答え (つまりエピジェネティック修飾が記憶の実態) が得られるかもしれないと発生生物学者は感じていた。このような背景があったからこそ、私は 10 年ほど前に *zic*-Tg の成魚背側で GFP の発現が成魚まで継続しているのを観察した直後に、あまり深く考えることなく、反射的に、そして勝算を度外視して、エピジェネティクスの世界へ飛び込んだのである。

発生生物学者にとって、遺伝子発現制御、とくに発生重要遺伝子 (*hox*, *zic* などの体軸に沿った領域や器官形成を支配する遺伝子群、いわゆる key developmental genes) の発現制御は、重要な研究テーマである。実際、発生初期に成立した領域特異性の維持には、エピジェネティック修飾による制御が必須であるとされている¹¹。例えば有名な *Hox* クラスター遺伝子群の体軸 (前後軸や遠近軸) に沿った領域特異的発現は、それぞれの領域で一生涯継続する¹²。多くの組織や器官は成体になっても失われた細胞が幹細胞・前駆細胞から供給され、細胞が更新されながら形態・機能が維持される (再生時も同様)。幹細胞・

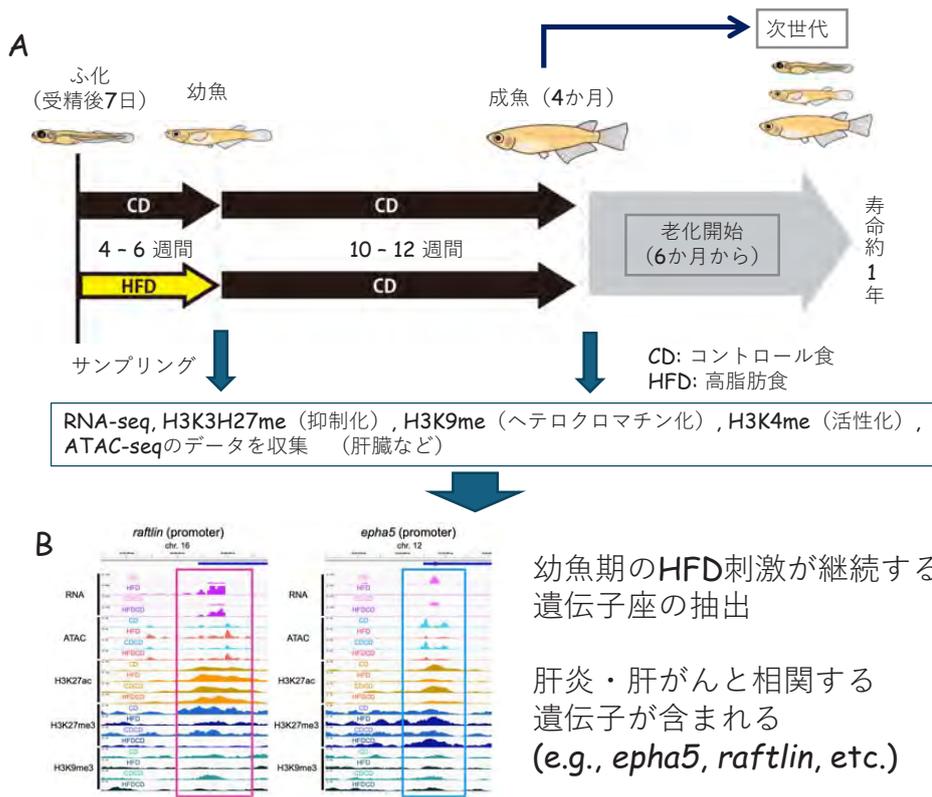


図3 メダカへの高脂肪食投与によるエピジェネティック記憶の解析
(A) 実験のスキーム
(B) 幼魚期のHFD刺激が継続する遺伝子座の例 (*raftlin*, *epha5*)

前駆細胞で *Hox* コード (*Hox* 遺伝子群の発現の組合せ一領域を指定している番地のようなもの) が自律的に (エピジェネティックに) 固定・記憶されているからこそ、それぞれの場所で適切な細胞が産生されるのである。*zic* の発現によって背と腹を生涯にわたって決めている場合も然りである。

現時点で、エピジェネティック修飾が娘細胞へ継承するメカニズムは完全に解明されたわけでないが、その継承は少なくとも DNA 複製ほどの厳密なものではなく、しかも環境からの影響で書き換わる。癌や老化に伴う疾病にエピジェネティック修飾の変化が関係するという研究が最近多く発表されている。

メダカを用いた栄養刺激のエピジェネティック記憶の研究—脂肪肝をモデルとして

環境刺激が長期間及ぼす影響については、個体の発生・成長初期に母親の関与が少ない魚類の特性を活かして、ふ化直後 (受精後1週間) の栄養刺激に対するエピゲノム変化をターゲットとした。ふ化直後の幼魚期に4-6週間高脂肪食 (High-fat diet, HFD) を与えた後に、コントロール食 (control diet, CD) 飼育に移行し、経時的に肝臓での遺伝子発現 (RNA-seq)、ATAC-seq (クロマチン開閉状態)、ヒストン修飾 (H3K4me, H3K27me など) をゲノムワイドで調べた (図3A)。また解析精度を上げるため肝臓では肝実質細胞のみを標的とし (脂肪肝の進行時には炎症細胞が増加するため)、

そのため、肝細胞特異的に GFP を発現するレポーター Tg メダカを用いた。

メダカ成体で高脂肪食により脂肪肝を発症させた先行研究がある¹³。我々の幼少期の HFD 刺激でも、高頻度に脂肪肝が誘発された。誘発された脂肪肝では、脂肪代謝関連の遺伝子群の発現上昇とそれに伴って、それぞれの遺伝子座でクロマチン開閉状態、ヒストン修飾の変化が観察された。そして栄養刺激後8週間の CD は、HFD による遺伝子発現、クロマチン状態の変化のほとんどは正常に戻り、可逆的であった。これらの結果は、哺乳類で得られた結果と一致する。

しかし詳しい解析により、CD に戻した後でも持続的な変化を示す ATAC-seq のピークが複数見出され、その中の少なくとも16のピークは近傍遺伝子座の遺伝子発現やヒストン修飾の変化と一致する持続的な変化であった。つまりこの領域は HFD 摂食の刺激をエピジェネティック変化として長期的に記憶する候補領域の可能性が高いことが分かった。興味深いことにこれらの領域には、細胞シグナル伝達に関連し、肝線維症や肝細胞がんに関連する遺伝子が含まれていた (図3B)¹⁴。例えば、*epha5*, *raftlin* である。これら遺伝子群の持続的な発現変化は、肝細胞の生理的な潜在的活性化を示唆し、肝臓の炎症や線維化の傾向に影響を与える可能性がある。これら持続的に制御される遺伝子の役割を明らかにするためには、老化メダカに焦点を当てたさらなる表現型解析などが必要と思われる。

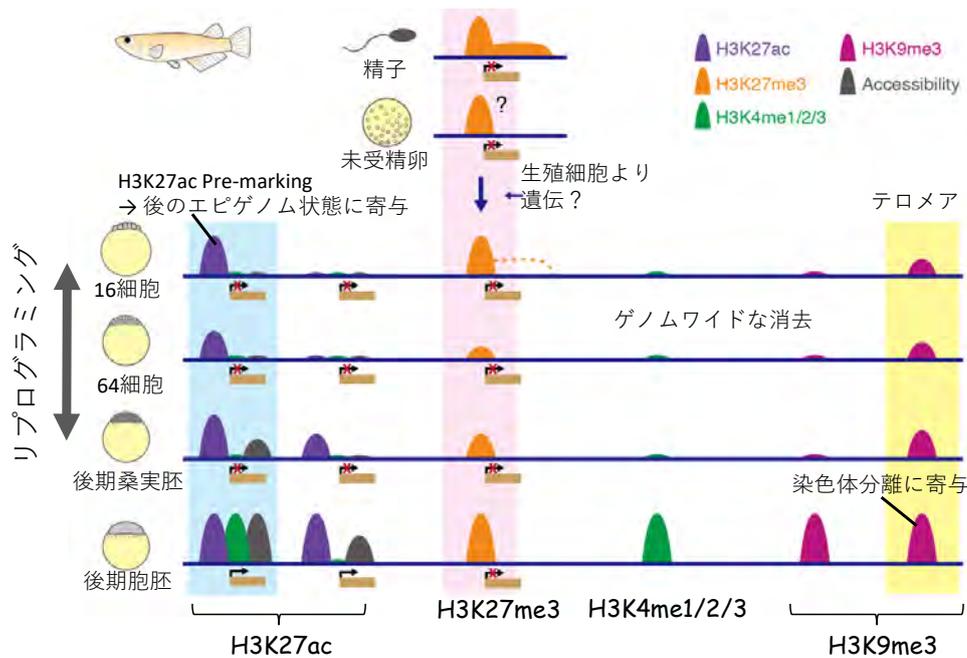


図4 メダカ初期胚リプログラミング中のヒストン修飾の消長

定量的 ChIP-seq 法を用いて、各種ヒストン修飾の増減を定量的に調べた結果。

多くのヒストン修飾が受精後の 16、64 細胞期でゲノムワイドに完全な消去を受ける中で、H3K27ac と H3K27me3 は完全な消去を免れる。さらに、H3K9me3 は global には消去されるものの、テロメア周辺では完全な消去を免れる。残存する H3K27ac と H3K9me3 はそれぞれ発生重要遺伝子の活性化、卵割期に染色体インテグリティ維持に必須な役割を持つことが判明している。

メダカを用いたエピジェネティック記憶の継承研究—リプログラミングで消去されないヒストン修飾

上述のように親世代で受けた刺激のエピジェネティック記憶は、時として次世代へ受け継がれることがあるとされる。この現象の理解には、初期胚におけるリプログラミング中のエピジェネティック修飾の動態を正確に（定量的に）把握する必要がある。一般に動物の初期発生では、ある時点で（多くは胎胚中期、哺乳類は卵割期）、生殖細胞由来のエピジェネティック修飾は消去される、いわゆる初期化（リプログラミング）がなされ、過去の記憶を消し去って全能性の胚細胞（幹細胞）を創り出す（この過程を山中因子が主導しているのは有名）。ただし、すべてのエピジェネティック修飾が消去されてしまえば、エピジェネティック記憶の継承は起こらない。

我々はこれまで報告がなかった定量的 ChIP-seq 法をメダカ胚へ適応して、複数の発生ステージでの各種ヒストン修飾の消長を定量的かつ網羅的に明らかにした。技術的進歩はなされているが、定量的 ChIP-seq には最低 1,000–2,000 細胞が必要となる。初期胚は構成する細胞数が少ないため、この解析では大量に初期胚を得ることができる小型魚類はアドバンテージがあった。

その結果、一部のヒストン修飾は完全な消去を免れることが明らかとなった。5 年間の時間と膨大な数の胚を用いた結果が図 4 に集約されている。さらなる解析で、消去を免れたヒストン修飾がその後の発生過程で重要な役割を持つことも明らかにした¹⁵。残存するヒストン修飾の一部はいわゆるエピジェネティック記憶の次世代へ

の継承の候補となりえる。今後は生殖細胞で遺伝子座特異的にエピジェネティック修飾に変更を加えて、その影響を次世代で調べる必要がある。そのための技術開発（in vivo epigenome editing）も並行して行っている¹⁶。

おわりに

エピジェネティクスは、現代生物学のドグマ「DNA-RNA-Protein」に新たなレイヤーを加えている。今回紹介したような実験—個体に対する環境刺激が長期間及ぼす影響（遺伝子発現とエピゲノム）の解析—は、ゲノム配列だけでは理解できない複雑なヒトの生理現象（個性、病気、老化など含む）の理解に貢献すると感じている。エピジェネティクス分野では、DNA 配列以外にどんな因子が生殖細胞を通して次世代へ伝わるかは重要である。線虫では、親の small RNA やヒストン修飾が次世代へ伝わり、子孫の形質に影響することは証明されており¹⁷、マウス精子内の small RNA が次世代へ伝わることも報告されている^{18,19}。今回の我々の研究で、少なくともヒストン修飾の一部はリプログラミング中でも消去されず次世代へ伝わる可能性が示唆された。

私のバックグラウンドが理学であるため、ヒトというより脊椎動物の普遍的メカニズムを追求する傾向が強い。これまで魚で得られた知見をデータの蓄積がある両生類、哺乳類と比較することより、普遍的な発生メカニズムを明らかにすることを目標の一つとしてきた。このような研究から、逆に哺乳類の特殊性（特異性）が見えてくるのも興味深い。例えば、H3K9me3 の初期リプロ

グラミングの細胞周期依存的メカニズムは、線虫、シヨウジョウバエ、カエル、ゼブラフィッシュ、メダカで共通しているものの、マウスでは存在しない²⁰。哺乳類の受精卵、初期胚は、母体内で時間をかけてゆっくり発生することが許される環境にある。哺乳類の卵割周期は数時間から24時間と非常に長く、一方他の多くの動物は、数分から数十分という短い卵割周期で細胞を増やす必要がある（早く発生することで生存率をあげるため）。したがって、哺乳類は急速な卵割・成長の制約から解放され、独自の発生メカニズムを進化させたと考えられる。このような考察ができることも魚を用いた研究の意義の一つである。

最近では老化についても魚の実験系が注目されている。メダカは受精後6カ月ほどで老化が始まるが、アフリカメダカ (*Nothobranchius furzeri*) は3カ月で老化し5カ月で寿命を全うするため、老化研究のモデル動物として研究に用いられている²¹。このように魚の実験系が幅広い生命科学の分野で活躍している。

最後に本稿は若い会員向けのメッセージを含めるように依頼されている。私は高校時代に教わったシュペーマン&マンゴルドのオーガナイザー（2次軸誘導・胚誘導、1935年ノーベル医学生理学賞受賞）の研究がずっと心の片隅に残っていて、発生生物学を始めた研究室も誘導や組織間相互作用の研究を行っていた。ゼブラフィッシュを用いて始めた研究は、細胞移植や組織の移植を用いたものが多かった²²。当時は遺伝学やイメージングが中心であったゼブラフィッシュ研究の中では異色とみられ、そのユニークさで日本で一人で始めた無名の私であったが、名前をすぐに憶えてもらえたと記憶している。このようにコアとして持っている感性、手法、こだわりは、ユニークであれば研究者としての武器となる。実は2024年はシュペーマン&マンゴルドがオーガナイザーの論文を発表してからちょうど100年目に当たる。100周年記念シンポジウムが、今年(2024年)9月にシュペーマンが研究を行っていたドイツ・フライブルグ大学で盛大に開催された。初期発生を研究している研究者が招待講演を行ったが、私もその中の一人であったことは光栄であった。自分の研究の原点に戻ったように感じた。

振り返ると、ゼブラフィッシュの導入（最初はペットショップで購入）やエビジェネティクスへの参入など、重要な転換点では、直感に従って衝動的に決めてしまったように思える（後付けの理由はいろいろあるが）。私の基礎科学の研究者としての人生は、このようにこだわりを持ちつつ、探求心や感性・直感に突き動かされたものであったが、悔いは残ってない。これから研究者として歩み続ける若い会員の方々に、私のこのような生き方が少しでも参考になれば幸いである。

引用文献

1. Ravelli, G.-P., Stein, Z. A. & Susser, M. W. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *New England Journal of*

- Medicine* **295**, 349-353 (1976).
2. Bierer, L. M. *et al.* Intergenerational effects of maternal holocaust exposure on FKBP5 methylation. *American Journal of Psychiatry* **177**, 744-753(2020).
3. Tobi, E. W. *et al.* DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. *Nat Commun* **5**, (2014).
4. Wei, Y. *et al.* Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111**, 1873-1878 (2014).
5. Takeda, H. & Shimada, A. The art of medaka genetics and genomics: What makes them so unique? *Annual Review of Genetics* vol. 44 217-241 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-051710-151001> (2010).
6. Kasahara, M. *et al.* The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature* **447**, 714-719(2007).
7. Ichikawa, K. *et al.* Centromere evolution and CpG methylation during vertebrate speciation. *Nat Commun* **8**, (2017).
8. Kawanishi, T. *et al.* Modular development of the teleost trunk along the dorsoventral axis and *zic1/zic4* as selector genes in the dorsal module. *Development (Cambridge)* **140**, 1486-1496 (2013).
9. Inoue, Y. *et al.* Complete fusion of a transposon and herpesvirus created the Teratorn mobile element in medaka fish. *Nat Commun* **8**, (2017).
10. Nakamura, R. *et al.* Large hypomethylated domains serve as strong repressive machinery for key developmental genes in vertebrates. *Development (Cambridge)* **141**, 2568-2580 (2014).
11. Chang, H. Y. Anatomic demarcation of cells: Genes to patterns. *Science* vol. 326 1206-1207 Preprint at <https://doi.org/10.1126/science.1175686> (2009).
12. Rinn, J. L. *et al.* A dermal HOX transcriptional program regulates site-specific epidermal fate. *Genes Dev* **22**, 303-307(2008).
13. Matsumoto, T. *et al.* Medaka as a model for human nonalcoholic steatohepatitis. *Dis Model Mech* **3**, 431-440(2010).
14. Inoue, Y. *et al.* Maternal High-Fat Diet Affects the Contents of Eggs and Causes Abnormal Development in the Medaka Fish. *Endocrinology (United States)* **165**, (2024).
15. Fukushima, H. S., Takeda, H. & Nakamura, R. Incomplete erasure of histone marks during epigenetic reprogramming in medaka early development. *Genome Res* **33**, 572-586(2023).
16. Fukushima, H. S., Takeda, H. & Nakamura, R. Targeted in vivo epigenome editing of H3K27me3.

- Epigenetics Chromatin* **12**, (2019).
17. Weiser, N. E. & Kim, J. K. Multigenerational Regulation of the *Caenorhabditis elegans* Chromatin Landscape by Germline Small RNAs. *Annual Reviews of Genetics* **53**, 289-311 (2019).
 18. Chen, Q. *et al.* Sperm tsRNAs contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science (1979)* **351**, 397-400 (2016).
 19. Sharma, U. *et al.* Biogenesis and function of tRNA fragments during sperm maturation and fertilization in mammals. *Science (1979)* **351**, 391-396 (2016).
 20. Fukushima, H. S., Ikeda, T., Ikeda, S. & Takeda, H. Cell cycle length governs heterochromatin reprogramming during early development in non-mammalian vertebrates. *EMBO Rep* **25**, 3300-3323 (2024).
 21. Hu, C. K. & Brunet, A. The African turquoise killifish: A research organism to study vertebrate aging and diapause. *Aging Cell* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1111/accel.12757> (2018).
 22. Horikawa, K., Ishimatsu, K., Yoshimoto, E., Kondo, S. & Takeda, H. Noise-resistant and synchronized oscillation of the segmentation clock. *Nature* **441**, 719-723 (2006).

【総説】

免疫系の老化を止めれば個体の老化も止められるのか？

Can we stop body aging, if we can stop aging of immune system?

吉村 昭彦

東京理科大学生命医科学研究所 分子病態学部門

はじめに

若い個体と老齢個体をつなぐパラバイオーシス (parabiosis) という実験から、血液中に老化を促進する因子、逆に老化を抑制する因子が存在することが報告された。何故かこのような因子の多くは免疫系に働くケモカインである。例えば 2011 年、米国 Wyss-Coray らのグループは若いマウスの脳を老化させる、老年マウス由来の因子としてケモカイン CCL11 を同定した⁽¹⁾。逆に老齢マウスの脳を若返らせる若年マウスの因子は 2023 年に 3 つのグループが血小板第 4 因子 (PF4) = ケモカイン CXCL4 であると報告した^(2,4)。CXCL4 は血小板に多く含まれ、血小板凝集を促進するほか Th1 細胞 (1 型ヘルパー T 細胞) や単球を呼び寄せる作用がある。そのメカニズムは完全には解明されていないが免疫系が老化を制御していることを示唆する実験結果と言える。なお若い健康人の血液をアルツハイマー病患者に輸血して認知症を軽減しようとする試みはアメリカで真面目に検討されている⁽⁵⁾。

では免疫と老化はどのように関係するのだろうか？ 老化細胞は炎症性サイトカインをはじめとする細胞老化関連分泌形質 SASP (senescence-associated secretory phenotype) 因子を産生し、慢性炎症を引き起こすことで、個体の老化を促進する。いわゆる炎症老化 inflammaging はよく知られた現象である (図 1 A)。当然ながら本来は炎症性サイトカインを産生する細胞は免疫系の細胞でマクロファージやヘルパー T 細胞が代表的な例である。もちろんこれらの細胞も加齢とともに老化し、なぜか炎症性に傾く。特に老化ヘルパー T 細胞 (senescent T cell; Tsen あるいは SA T 細胞) は IL-6, IL-21 やオステオポンチンなどのサイトカインを産生し、inflammaging に寄与する^(6,9)。

もう一つの免疫系の老化に対する重要な機能は老化細

胞の除去である。化合物や抗体で老化細胞を除去して若返りを図るというセノリシス (senolysis) が注目されているが、普段、出現した老化細胞を除去しているのは免疫系である。免疫系は癌を監視して早期に排除しているのと同じく、老化細胞を見つけては排除する「免疫監視機構」を担っていると考えられている。この現象はキラー T 細胞や NK 細胞の殺機能を弱めるとさまざまな臓器に老化細胞が蓄積し、寿命が短くなることから証明されている⁽¹⁰⁾。加齢による CD8 陽性 T 細胞 (CD8⁺T、キラー T 細胞のこと) の機能低下は感染症に対する抵抗力を弱め、がんの発生を増加させると同時に、組織の老化細胞の除去に支障が出ることから臓器の老化が促進される (図 1 B)。

我々は特に T 細胞を中心とした免疫老化、疲弊と老化を含む個体の機能不全の関係を明らかにする目標を掲げて平成 30 年より AMED-CREST (研究開発課題名: T 細胞の老化、疲弊による生体機能不全とその解除方法の開発) に採択された。このミニレビューは本研究課題のレポートである。

1. T 細胞の老化と PD-1

T 細胞の場合、生まれたてのナイーブ T 細胞 (T_N) は胸腺で発生する。加齢によってナイーブ T 細胞は激減し、高齢者の血液中の T 細胞の多くはメモリー型になるが、ナイーブ T 細胞の減少は胸腺の萎縮で説明される。胸腺は特に 50 歳をすぎると顕著に萎縮し脂肪組織に置き換わる。残ったメモリー T 細胞は増殖し、理由はよくわかっていないが、疲弊化形質を示す terminally differentiated effector memory T 細胞 (T_{EMRA}) と呼ばれる疲弊化メモリー T 細胞を含んだ集団が増加する⁽¹¹⁾。T_{EMRA} は TCR 刺激を受けても増殖せず、またパーフォリン、グランザイム、IFN γ などの殺細胞因子の発現も

連絡先: 吉村 昭彦
〒 278-0022 千葉県野田市山崎 2669
TEL (直): 04-7121-4104
FAX: 04-7121-4105
E-mail: yoshimura@keio.jp

Corresponding author: Akihiko Yoshimura, PhD
2669 Yamazaki, Noda-shi, Chiba, 278-0022, Japan
Phone: +81-4-7121-4104
FAX: +81-4-7121-410
E-mail: yoshimura@keio.jp

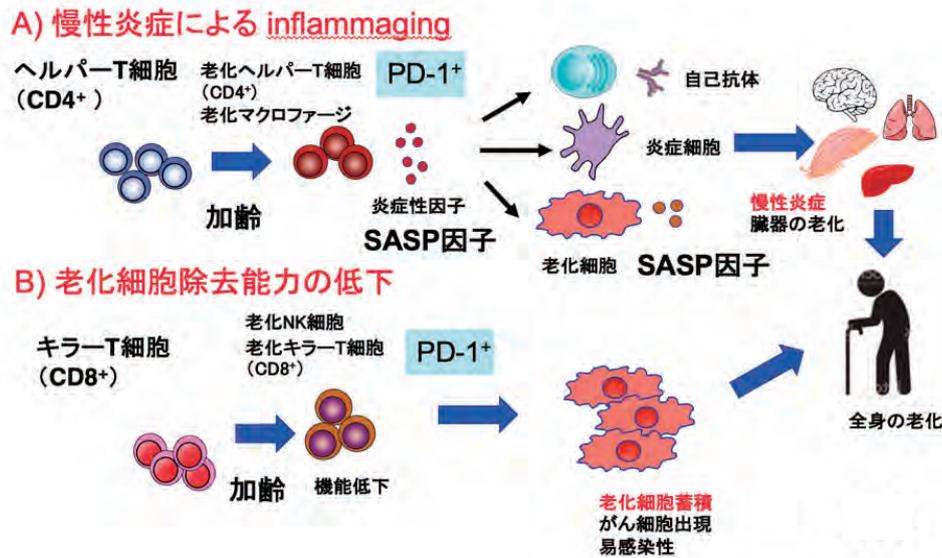


図1 T細胞の老化は2つの機序で個体の老化を促進する。

A：老化ヘルパーT細胞や老化マクロファージは炎症性サイトカインの産生が亢進する。これによって慢性炎症、自己抗体産生、老化細胞からのSASP因子の誘導が促進され臓器、個体が老化する。B：NK細胞やキラーT細胞の老化は機能低下を招き、がんの発生や易感染性を招くほか組織に老化細胞が蓄積し組織、個体の老化が促進される。

抑制されている。「老化」は加齢によって誘導され、「疲弊」は慢性的な抗原刺激によって誘導される状態で、この2つは誘導される仕組みが違うが、PD-1をはじめとした多数の抑制性受容体（いわゆる免疫チェックポイント分子）の発現が高く、このために抗原刺激に応答せず、増殖不全、機能低下状態に陥っている。よってこれらは完全に同じではないものの、一部共通の機能低下のメカニズムによると考えられる⁽¹²⁾。

では免疫チェックポイント阻害剤を用いてT細胞を元気にすれば、老化細胞の除去が促進されるであろうか？東京大学の中西教授らは老化細胞の一部が、ちょうどがん細胞のように、PD-1のリガンドであるPD-L1を発現し、T細胞の攻撃を回避していることを見出した。高齢マウスに抗PD-1抗体を投与すると活性化CD8⁺T細胞を増やし組織老化細胞を減少させ、少なくとも短期的には老年病である脂肪肝や生活習慣病が改善するなどの一定の老化抑制効果が見られることを示した⁽¹³⁾。抗PD-1抗体投与によって同様にアルツハイマー病モデルマウスの症状が改善することも報告されている⁽¹⁴⁾。

2. 免疫チェックポイント分子の発現を制御する転写因子NR4a

老化T細胞や疲弊化T細胞はPD-1、Tim3、LAG3、TIGITなどの複数の抑制性受容体やSOCSなどのシグナル抑制分子を同時に発現する。これらの分子は抗腫瘍免疫の分野では「免疫チェックポイント分子」と呼ばれる。ではこれらの抑制分子の発現を司る転写因子はなんだろうか？米国ラホヤ研究所のAnjana RaoのグループはPD-1やTim3などの疲弊T細胞に固有な染色体のオープン領域に、NFATおよびNR4aファミリーメンバーのコンセンサス結合サイトを見出した^(15,16)。例えばマウスPD-1をコードする*Pdcd1*遺伝子座の23kb上流エンハン

サーが、疲弊T細胞におけるPD-1の安定した高い発現に重要な役割を果たすが⁽¹⁷⁾、このエンハンサーには3つのNR4aと2つのNFAT結合部位が含まれていた⁽¹⁸⁾。

NR4aファミリーはNR4A1 (NUR77とも呼ばれる)、NR4A2 (NURR1)、およびNR4A3 (NOR1) からなる、核内オーファン受容体型転写因子である(図2A)。この3つはDNA結合ドメインがほぼ同じ構造であるために、同じDNA配列を認識すると考えられている。線虫から哺乳類まで広く保存されており代謝調節、寿命、分化制御など多彩な機能を有する⁽¹⁹⁾。他の核内受容体と同様に単量体、ホモ二量体、ヘテロ二量体として機能する⁽²⁰⁾。我々はこのNR4aを制御性T細胞(Treg)の発生および維持に必須の遺伝子として発見した⁽²¹⁾⁽²²⁾(図2B)。NR4aは*Foxp3*および*Irf4*(Eos)の発現促進に、さらにIL-4、IL-21、およびIFN γ を含むサイトカイン遺伝子の発現抑制に重要な役割を果たす⁽²³⁾。

通常のT細胞ではNR4aはTCR刺激によって一過性に発現が誘導されるが、慢性的に抗原刺激が加わったと考えられる疲弊T細胞や副刺激を伴わないアナジーT細胞においては非常に高い発現レベルが維持される⁽²⁴⁻²⁶⁾。また多くのヒトの腫瘍の浸潤リンパ球細胞(TIL)解析においてもNR4aは疲弊化T細胞で発現が高いことが示されている。我々はAnjana Raoらと共同研究を開始し、TILにおいてNR4aがT細胞の疲弊に関連する遺伝子の発現に深く関与していることを示した⁽²⁴⁾。NR4aは抑制性受容体PD-1やTim3などの免疫チェックポイント分子の発現を上昇させ、IFN γ やTNF α などのエフェクター分子の発現を抑制する(図2B)。各NR4a因子の過剰発現は、疲弊したT細胞と同様の遺伝子発現プロファイルを示した⁽²⁴⁾。逆に3つすべてのNR4a転写因子を欠いているT細胞は、PD-1^{high}Tim3⁺両陽性の疲弊分画が減少した。ATAC-seq解析から、NR4aはPD-1や

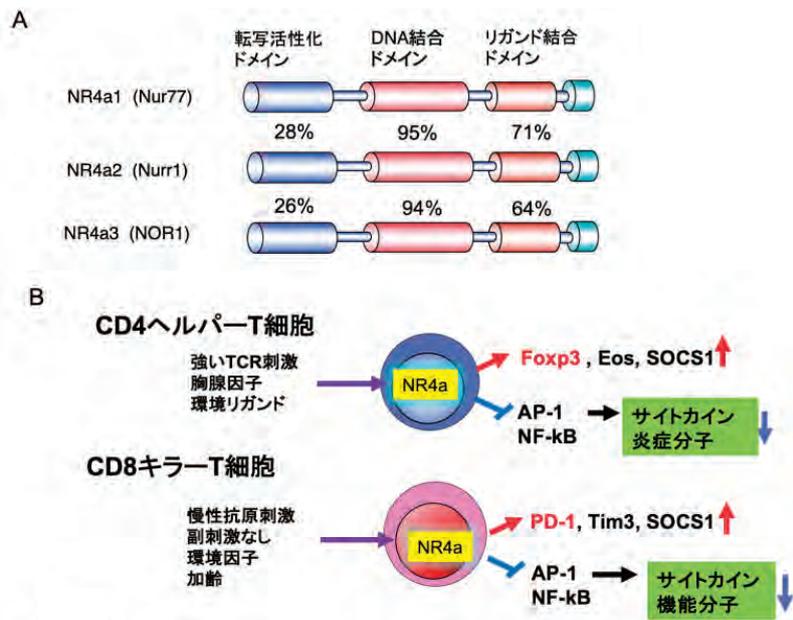


図2 NR4aの構造とT細胞における機能

(A) 3つのNR4aの構造の比較。数字はドメイン間のNR4a1との相同性を示す。転写活性化ドメインは似ていないがDNA結合ドメインやリガンド結合ドメイン、C末端の領域は極めて相同性が高い。(B) TregおよびCD8⁺T細胞におけるNR4aの機能。NR4aはTregにおいては強いTCR刺激によって、CD8⁺T細胞においては慢性的な抗原刺激によって誘導され、Foxp3, Eos (*Kz4*), PD-1, Tim3などの発現を直接亢進し、一方でサイトカインや殺細胞遺伝子発現はNF-κBやAP-1を制御することで抑制する。

Tim3などの疲弊によって発現上昇する遺伝子に直接結合してクロマチンを開く一方、サイトカインなどの抑制される遺伝子についてはNF-κBおよびAP-1と競合することでクロマチンを閉じることが示された。

3. NR4aの欠損と抗腫瘍効果

これらの結果からNR4aを阻害すれば強い抗腫瘍免疫を誘導できることが期待される。そこでCD8Creを用いてCD8⁺T細胞特異的NR4a1/2マウスを作成し担癌モデルでの解析を進めた。CD8⁺T細胞でNR4a1およびNR4a2を欠損させると、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)内の疲弊T細胞が減少し強力な抗腫瘍効果が得られることがわかった⁽²⁷⁾。さらに興味深いことに、一細胞RNA解析(scRNAseq)解析から、NR4a1/2の欠損によって疲弊化T細胞分画が減少するだけでなく、TCF1陽性の幹細胞が増加することもわかった。つまりNR4a1/2の欠損は疲弊T細胞をより若いメモリーに転換する可能性が示唆された。ある意味NR4aを欠損させることで疲弊T細胞を若返らせる可能性が示された。

これらの結果を踏まえてNR4a阻害剤の開発が進められている。我々は化学療法剤のカンプトテシンがNR4aの転写活性を抑制すること、シクロオキシゲナーゼ2(COX2)阻害剤はNR4aの発現を低下させることを見出した。この2剤の併用によって腫瘍内のCD8⁺T細胞の数は増え、腫瘍内Tregの数は減少し相乗的に抗腫瘍効果が増強された⁽²⁸⁾。さらにNR4a阻害剤はPD-1阻害と相乗的に抗腫瘍効果を発揮することも報告されている⁽²⁹⁾。またNR4a1に特異的に結合する分子とユビ

キチンリガーゼをリクルートする分子を組み合わせたPROTAC(PROteolysis TArgetting Chimera)も開発されており、抗腫瘍効果が確認されている⁽³⁰⁾。

4. NR4aと老化

NR4aがT細胞疲弊に重要な因子であることは明らかとなったが、NR4aがT細胞の老化や個体の老化と直接関係することを示す証拠はまだ少ない。我々が開発したCD8⁺T細胞特異的NR4a1/2欠損マウスは野生型マウスよりもわずかに長生きしそうであるがまだ確証は得られていない。これに関連して長寿遺伝子SIRT1活性化作用を持つとされるポリフェノールの一種レスベラトロールはNR4a1のアンタゴニストとして作用することが報告されている⁽³¹⁾。一方でNR4aを活性化すればTregが増加してinflammagingは抑制できるかもしれない。実際に百寿者で特徴的に見出される腸胆汁酸isoalloLCA⁽³²⁾はTregを増やし炎症性のTh17を減少させる効果が報告されている⁽³³⁾が、最近isoalloLCAはNR4a1を介してTregを増やすことが報告された⁽³⁴⁾。NR4aのnatural ligandや活性化剤は慢性炎症を抑制し健康長寿に貢献できるかもしれない。なお線虫におけるNR4a核内受容体のオルソログであるNHR-6のRNAi阻害は、23.46%の寿命短縮をもたらした⁽³⁵⁾。これには酸化ストレスと関係があることが示されており、NR4aの活性化はむしろ寿命を伸ばす働きがあり、哺乳類における慢性炎症抑制効果と一致する。これらは全て現象論であり、個々の臓器の老化細胞の状態や炎症の状態は今後検討する必要があるだろう。

終わりに

このように本研究課題では NR4a を中心に研究を行い、新しい抗腫瘍免疫療法を開拓できることを示すことはできた。一方でヒトでの実用化は今後の課題で、現在 CAR-T のバイオベンチャーであるノイルイミュン・バイオテック株式会社と共同開発を検討している。また本研究課題では NR4a と老化および老化関連疾患については十分に明らかにすることができなかった。免疫老化と慢性炎症、そして臓器や全身の老化には密接な関係があることは疑いないと考えられている。適切な免疫制御が老化の阻止や寿命の延長に寄与することは十分期待できる。今後特異性、安全性の高い NR4a 阻害剤や活性化剤の開発を行うことでこの問題にアプローチしたいと考えている。

我々は NR4a が Treg を生み出す因子として発見したために、CREST 発足前は Treg についてのみ研究を行っていた。これが T 細胞疲労や抗腫瘍免疫へ発展できたのはなんとといっても Anjana Rao との共同研究のおかげである。これは 2017 年に韓国で行われたシンポジウムに参加した際にたまたま隣り合わせでお互いの発表を聞いたことがきっかけだった。コロナ禍を経て Web セミナーも増えたことで、対面で議論する機会が減っているのではないかと研究者どうしが膝を突き合わせて議論する濃厚接触は科学と人生にとっては極めて重要なことで、若い人たちはどんどん海外へ出て行って議論を深めさらには留学などを通じて異文化に触れて感作されてほしいと思う。

引用文献

1. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G, et al. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011 ; 477 (7362) : 90-4.
2. Schroer AB, Ventura PB, Sucharov J, Misra R, Chui MKK, Bieri G, et al. Platelet factors attenuate inflammation and rescue cognition in ageing. *Nature*. 2023 ; 620 (7976) : 1071-9.
3. Leiter O, Brici D, Fletcher SJ, Yong XLH, Widagdo J, Matigian N, et al. Platelet-derived exerkine CXCL4/platelet factor 4 rejuvenates hippocampal neurogenesis and restores cognitive function in aged mice. *Nat Commun*. 2023 ; 14 (1) : 4375.
4. Park C, Hahn O, Gupta S, Moreno AJ, Marino F, Kedir B, et al. Platelet factors are induced by longevity factor klotho and enhance cognition in young and aging mice. *Nat Aging*. 2023 ; 3 (9) : 1067-78.
5. Lee JY, Lim MCX, Koh RY, Tsen MT, and Chye SM. Blood-based therapies to combat neurodegenerative diseases. *Metab Brain Dis*. 2024.
6. Minato N, Hattori M, and Hamazaki Y. Physiology and pathology of T-cell aging. *Int Immunol*. 2020 ; 32 (4) : 223-31.
7. Sato Y, Oguchi A, Fukushima Y, Masuda K, Toriu N, Taniguchi K, et al. CD153/CD30 signaling promotes age-dependent tertiary lymphoid tissue expansion and kidney injury. *J Clin Invest*. 2022 ; 132 (2) .
8. Fukushima Y, Minato N, and Hattori M. The impact of senescence-associated T cells on immunosenescence and age-related disorders. *Inflamm Regen*. 2018 ; 38 : 24.
9. Tahir S, Fukushima Y, Sakamoto K, Sato K, Fujita H, Inoue J, et al. A CD153+CD4+ T follicular cell population with cell-senescence features plays a crucial role in lupus pathogenesis via osteopontin production. *J Immunol*. 2015 ; 194 (12) : 5725-35.
10. Ovadya Y, Landsberger T, Leins H, Vadai E, Gal H, Biran A, et al. Impaired immune surveillance accelerates accumulation of senescent cells and aging. *Nat Commun*. 2018 ; 9 (1) : 5435.
11. Ando M, Kondo T, Tomisato W, Ito M, Shichino S, Srirat T, et al. Rejuvenating Effector/Exhausted CAR T Cells to Stem Cell Memory-Like CAR T Cells By Resting Them in the Presence of CXCL12 and the NOTCH Ligand. *Cancer Res Commun*. 2021 ; 1 (1) : 41-55.
12. Ando M, Ito M, Srirat T, Kondo T, and Yoshimura A. Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity. *Immunol Med*. 2020 ; 43 (1) : 1-9.
13. Wang TW, Johmura Y, Suzuki N, Omori S, Migita T, Yamaguchi K, et al. Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and ageing phenotypes. *Nature*. 2022 ; 611 (7935) : 358-64.
14. Baruch K, Deczkowska A, Rosenzweig N, Tsitsou-Kampeli A, Sharif AM, Matcovitch-Natan O, et al. PD-1 immune checkpoint blockade reduces pathology and improves memory in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Med*. 2016 ; 22 (2) : 135-7.
15. Martinez GJ, Pereira RM, Aijo T, Kim EY, Marangoni F, Pipkin ME, et al. The transcription factor NFAT promotes exhaustion of activated CD8(+) T cells. *Immunity*. 2015 ; 42 (2) : 265-78.
16. Scott-Browne JP, Lopez-Moyado IF, Trifari S, Wong V, Chavez L, Rao A, et al. Dynamic Changes in Chromatin Accessibility Occur in CD8(+) T Cells Responding to Viral Infection. *Immunity*. 2016 ; 45 (6) : 1327-40.
17. Sen DR, Kaminski J, Barnitz RA, Kurachi M, Gerdemann U, Yates KB, et al. The epigenetic landscape of T cell exhaustion. *Science (New York, NY)*. 2016 ; 354 (6316) : 1165-9.
18. Mognol GP, Spreafico R, Wong V, Scott-Browne JP, Togher S, Hoffmann A, et al. Exhaustion-associated regulatory regions in CD8(+) tumor-

- infiltrating T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 ; 114(13) : E2776-e85.
19. Herring JA, Elison WS, and Tessem JS. Function of Nr4a Orphan Nuclear Receptors in Proliferation, Apoptosis and Fuel Utilization Across Tissues. *Cells*. 2019 ; 8(11) .
 20. Zhao Y, and Bruemmer D. NR4A Orphan Nuclear Receptors in Cardiovascular Biology. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2009 ; 6(1-4) : e43-e8.
 21. Sekiya T, Kashiwagi I, Yoshida R, Fukaya T, Morita R, Kimura A, et al. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis. *Nature immunology*. 2013 ; 14(3) : 230-7.
 22. Sekiya T, Kondo T, Shichita T, Morita R, Ichinose H, and Yoshimura A. Suppression of Th2 and Tfh immune reactions by Nr4a receptors in mature T reg cells. *J Exp Med*. 2015 ; 212(10) : 1623-40.
 23. Sekiya T, Kagawa S, Masaki K, Fukunaga K, Yoshimura A, and Takaki S. Regulation of peripheral Th/Treg differentiation and suppression of airway inflammation by Nr4a transcription factors. *iScience*. 2021 ; 24(3) : 102166.
 24. Chen J, Lopez-Moyado IF, Seo H, Lio CJ, Hempleman LJ, Sekiya T, et al. NR4A transcription factors limit CAR T cell function in solid tumours. *Nature*. 2019 ; 567(7749) : 530-4.
 25. Liu X, Wang Y, Lu H, Li J, Yan X, Xiao M, et al. Genome-wide analysis identifies NR4A1 as a key mediator of T cell dysfunction. *Nature*. 2019 ; 567(7749) : 525-9.
 26. Sekiya T, Hibino S, Saeki K, Kanamori M, Takaki S, and Yoshimura A. Nr4a Receptors Regulate Development and Death of Labile Treg Precursors to Prevent Generation of Pathogenic Self-Reactive Cells. *Cell Rep*. 2018 ; 24(6) : 1627-38.e6.
 27. Srirat T, Hayakawa T, Mise-Omata S, Nakagawara K, Ando M, Shichino S, et al. NR4a1/2 deletion promotes accumulation of TCF1(+) stem-like precursors of exhausted CD8(+) T cells in the tumor microenvironment. *Cell Rep*. 2024 ; 43(3) : 113898.
 28. Hibino S, Chikuma S, Kondo T, Ito M, Nakatsukasa H, Omata-Mise S, et al. Inhibition of Nr4a Receptors Enhances Antitumor Immunity by Breaking Treg-Mediated Immune Tolerance. *Cancer Res*. 2018 ; 78(11) : 3027-40.
 29. Karki K, Wright GA, Mohankumar K, Jin UH, Zhang XH, and Safe S. A Bis-Indole-Derived NR4A1 Antagonist Induces PD-L1 Degradation and Enhances Antitumor Immunity. *Cancer Res*. 2020 ; 80(5) : 1011-23.
 30. Wang L, Xiao Y, Luo Y, Master RP, Mo J, Kim MC, et al. PROTAC-mediated NR4A1 degradation as a novel strategy for cancer immunotherapy. *J Exp Med*. 2024 ; 221(3).
 31. Zhang L, Martin G, Mohankumar K, Hampton JT, Liu WR, and Safe S. RESVERATROL BINDS NUCLEAR RECEPTOR 4A1(NR4A1) AND ACTS AS AN NR4A1 ANTAGONIST IN LUNG CANCER CELLS. *Mol Pharmacol*. 2022 ; 102(2) : 80-91.
 32. Sato Y, Atarashi K, Plichta DR, Arai Y, Sasajima S, Kearney SM, et al. Novel bile acid biosynthetic pathways are enriched in the microbiome of centenarians. *Nature*. 2021 ; 599(7885) : 458-64.
 33. Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, et al. Bile acid metabolites control T(H)17 and T(reg) cell differentiation. *Nature*. 2019 ; 576(7785) : 143-8.
 34. Li W, Hang S, Fang Y, Bae S, Zhang Y, Zhang M, et al. A bacterial bile acid metabolite modulates T(reg) activity through the nuclear hormone receptor NR4A1. *Cell Host Microbe*. 2021 ; 29(9) : 1366-77.e9.
 35. Akhoun BA, Gupta SK, Tiwari S, Rathor L, Pant A, Singh N, et al. C. elegans protein interaction network analysis probes RNAi validated pro-longevity effect of nhr-6, a human homolog of tumor suppressor Nr4a1. *Sci Rep*. 2019 ; 9(1) : 15711.

【シンポジウム報告】

第 45 回日本基礎老化学会・早稲田大学人間科学学術院生命科学系
合同シンポジウム開催報告

千葉 卓哉

早稲田大学人間科学学術院基礎老化学

今回のシンポジウムは、早稲田大学人間科学学術院生命科学系シンポジウムとの合同開催といたしまして、2024年11月24日に開催いたしました。多くの学生諸君にも参加いただき、シンポジウム参加者120名、学術交流会参加者50名の登録がありました。

本シンポジウムは、基礎研究で得られた成果の社会実装を積極的に行っている先生方にご登壇いただきました。今回、早野先生には、米国の先端的な健康長寿研究の状況などについてご講演いただきました。堅田先生には、光遺伝学のヒトへの応用を目指した先駆的な視覚再生技術についてご講演いただきました。津田先生には、ベンチャーキャピタルの立場から、スタートアップ立ち上げの戦略についてご講演いただきました。下川先生には、カロリー制限模倣物の同定を目指した研究についてご講演いただきました。掛山先生には、腸内細菌と認知機能との関連についてご講演いただきました。吉森先生

には、特別講演といたしまして、オートファジーによる疾患と老化の制御について、ご講演いただきました。石堂先生には、オートファジー制御を社会実装するための取り組みについてご講演いただきました。最後に、時田さん、堀尾さん、千葉から、早稲田大学人間科学学術院におけるそれぞれの事例について簡単にご紹介させていただきました。

活発な議論も行われた中、ほぼ時間通りの進行にご協力いただきました。

基礎研究の成果からイノベーションをおこすことは、様々な困難もありますが、今後ますます重要視され、well-beingの実現がはかられていくことと思われま。最後になりましたが、ご来場いただきました皆様にあらためまして感謝申し上げます。

(写真：吉森先生による特別講演、学術交流会)



【大会報告】

第 47 回日本基礎老化学会大会を終えて

福井 浩二
芝浦工業大学 教授

2024年6月15日と16日の2日間にわたり、芝浦工業大学の豊洲キャンパスにて第47回日本基礎老化学会大会を開催しました。今大会は隔年で開催される7学会の合同大会ではなく、単独会として開催しました。石神昭人理事長からの大会開催の打診を受けてから2年をかけて準備してきた大会です。昨年は合同大会でパシフィコ横浜、一昨年はコロナ明けの対面開催で京都開催でしたので、当初は演題数が集まるかとても不安でした。しかし、学会員をはじめとした皆様のご協力により、最終的には65演題を集めることが出来、無事に開催することが出来ました。厚く御礼申し上げます。

本大会を「工業大学」で実施するのはおそらく本学会では初であろうとのことから、大会テーマを「老化研究における医工連携」とさせていただき、芝浦工業大学システム理工学部生命学科生命医工学コースより渡邊宜夫教授と赤木 亮太教授を特別講師としてお招きし、医工連携シンポジウムと称して特別企画を開催致しました。渡邊先生におかれましては自ら製作したせん断装置を利用した赤血球のひずみ測定、若齢赤血球と老化赤

血球における機能の違いなどを様々な角度から研究されているお話を伺うことができました。通常、我々はウェット系に属しているため、全く異なる角度からの老化に対するアプローチは非常に新鮮でした。残念ながら赤木教授は当日、体調不良のため対面でのご講演を賜ることが出来ませんでした。赤木先生のご講演は後日、オンデマンド配信する予定です。本大会に参加された皆さまにおかれましては是非とも、お聞きになっていただきたいと思えます。

日本組織培養学会とのジョイントシンポジウムを今年度も日本組織培養学会の代表理事である藤井万紀子教授と日本組織培養学会の理事でもあり、本学会の評議員でもある嶋本 顕教授のお力を拝借し実施しました。ジョイントシンポジウムでは、日本組織培養学会から岩井良輔先生と大沼 清先生にご講演を賜りました。本学会からは柿澤 昌理事と加藤 優吾先生にご講演賜り、予定時間を超過しての白熱した討議が行われました。ジョイントシンポジウムが次年度以降も継続し、両学会の関係が更に発展することを祈念します。



石神理事長、丸山副理事長、名誉会員の先生方、韓国の招待者と一緒に撮影

昨年好評を博した企業シンポジウムを今年度も開催しました。本大会では雪印メグミルク株式会社、日本電子株式会社、松谷化学工業株式会社の3社に企業の立場から老化研究に際し発表をしていただきました。それぞれの企業が持つ強み（素材であったり技術）をわかりやすく紹介してくださり、我々研究者にとっては非常に有意義な時間であったと感じています。

単独会の際に韓国人研究者を招待する形で実施している日韓シンポジウムも開催させていただきました。本大会をアピールするために昨年度は小生が韓国で開催された日韓ジョイントシンポジウムで発表し、本大会を宣伝した経緯があります。本大会では韓国からお越しの5名の先生に最新の老化研究の成果をご紹介いただきました。学会長の Eun-Kyoung Choi 先生他1名の先生にもご出席いただき、より広い視点での研究に触れることができました。日韓双方の老化学会間での交流は20年を超えていると伺っています。これほど長く交流が続いているのは貴重なことですので、今後も双方の若い研究者が積極的に交流を促進してくれることを望みます。

大会2日目には遠藤 昌吾先生より教育講演と称してご講演を賜りました。遠藤先生は芝浦工業大学でかつて非常勤講師をお願いしたこともあり、小生たったの希望で講演依頼をしました。多忙中、快く快諾してくださった遠藤先生に感謝申し上げます。ご講演のタイトルは「若い研究者たちへ 一私の黒歴史を話すよー」ということで、単に研究の話だけではなく、研究者としての考え方や立ち居振る舞いに関してもご教授頂きました。

懇親会では多くの名誉会員の先生にもご挨拶を賜り、

アットホームな雰囲気皆さんが交流を深めておられたと感じています。距離感の近さは対面ならではの醍醐味であると思いました。

ポスター発表では31演題が発表されました。短い時間ではありましたが、白熱した質疑応答があちらこちらで行われており、対面開催ならではの雰囲気でした。

口頭発表32演題から厳正なる審査の結果、奨励賞4名、学生優秀賞3名が選出され、石神理事長と共に表彰させていただきました。いずれの先生の発表も大変すばらしく、今後の老化研究を担っていく若い研究者の後押しができたのではないかと感じております。このように盛りだくさんの本大会でしたが、大会には197名、情報交流会には108名といずれも多数の方々にご参加いただきました。大会長として心より感謝申し上げます。

最後になりますが、本大会は学校法人芝浦工業大学を共催とし、公益財団法人精密測定技術振興財団の学会開催助成を活用して開催しました。協賛企業としてTIMA Tokyo 株式会社、株式会社北浜製作所、コンビ株式会社、株式会社タケナカ、利根化学株式会社、日本電子株式会社、富士フィルム和光純薬株式会社、雪印メグミルク株式会社、公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターの各企業様よりご支援を頂きました。特に、TIMA Tokyo 株式会社と株式会社タケナカにはスポンサードセミナーとして多大なご支援を賜りました。厚く御礼を申し上げます。最後になりますが、大会運営を支えてくれた研究室のスタッフ、および学生の皆さんに深く感謝申し上げます。次年度以降の大会の益々の反映を祈念し、大会開催記とさせていただきます。



石神理事長と4名の奨励賞の先生方との記念撮影

【若手奨励賞受賞記念文トピックス】

加齢と共に増加する変性筋線維とサルコペニアの関係性

伊藤 尚基

国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター
中枢性老化 - 骨格筋代謝 - 運動機能制御研究プロジェクトチーム

キーワード：サルコペニア、変性筋線維、tubular aggregate

1. はじめに

超高齢社会における日本において、加齢に伴う骨格筋量・筋力の低下（サルコペニア）は喫緊の医学的・経済的課題となっている^[1]。加齢に伴い筋量・筋力が低下することは明らかなものの、その発症原因は未だ多くの点が見えていない。同じ加齢性疾患の認知症（特にアルツハイマー型認知症）の場合、アミロイドβ・リン酸化タウタンパク質の蓄積といった神経変性を引き起こす要因となる分子病態の研究が進み、その分子病態に基づいた治療法・バイオマーカーの開発が進んでいる。一方、サルコペニアの場合、慢性炎症や老化細胞の増加といった加齢性疾患全般に共通する分子病態の寄与は明らかになっているものの、サルコペニア特異的な分子病態の研究は進んでいない。サルコペニア特異的といえる病態が存在するかどうか、現時点では明確な答えを出せていない、と筆者は考えている。そのため、運動療法や栄養療法といった対症療法を中心とした介入が行われている。

近年、全ての筋線維が均一に機能低下を引き起こすわけではなく、加齢に伴い顕著な変性を起こす変性筋線維が生じることが少しずつ報告されはじめてきた。そこで本稿では、加齢と共に増加する変性筋線維に関する研究をトピックスとして概説したい。

2. 加齢と共に増加する変性筋線維について

サルコペニアに限らず、加齢に伴い様々な細胞内シグナルに異常が生じることが明らかになっている。mammalian target of rapamycin（あるいはmechanistic target of rapamycin:mTOR）もそのうちの一つである。特に骨格筋分野において、mTORの活性化は筋量増加に必要なタンパク質合成を活性化し、筋肥大を促進するシグナル経路として有名である^[2]。一方、老化分野において、mTORシグナルの活性化は加齢病態の悪化を引き起こし、mTOR阻害剤であるrapamycinあるいはそ

のアナログであるrapalogに抗老化作用があることで有名である。mTORシグナルの活性化は筋肥大において重要である一方で、サルコペニアにおいて、rapalogによって加齢に伴う筋量の低下が軽減される結果が報告されている^[3]。

若齢者と比べ、高齢者の骨格筋ではmTOR下流分子であるS6のリン酸化が異常に亢進し、mTORシグナルが異常に活性化した筋線維が生じることが報告されている^[4]。同様のリン酸化S6陽性筋線維は老齢マウスの骨格筋においても観察される。このリン酸化S6陽性の筋線維ではcaspaseの一つであるCasp3の発現が亢進している。またmTOR上流分子であるtuberous sclerosis complex(TSC)1をKOすることでmTORシグナルを恒常活性化すると、筋線維の変性が促進されることも示されている。mTOR下流分子である4EBP1の慢性的な活性化も神経筋接合部の異常を生じさせることがわかっており、mTORシグナルの異常活性化がサルコペニア病態を悪化させることが示唆される^[5]。興味深いことに、全ての筋線維でS6のリン酸化が亢進するわけではなく、何らかの原因を伴った変性筋線維がヒト・マウスの骨格筋において生じることが明らかになっている。

マウスの骨格筋において、加齢と共にリン酸化S6陽性筋線維とは別種の変性筋線維が蓄積することが報告されている。特にtubular aggregateと呼ばれる異常構造を伴う筋線維が生じることがよく知られている^[6]。Tubular aggregateは骨格筋におけるCa²⁺の貯蔵庫である筋小胞体由来の管状の異常構造物であり、ヒトにおいてはtubular aggregate myopathyにおいて観察される^[7]。このtubular aggregate陽性の筋線維は複数ある筋線維タイプのうち、特に速筋であるtype 2B線維において顕著に観察される。また雄マウス特異的に観察される変性筋線維であり、雌マウスではほとんど観察されない。このtubular aggregate陽性筋線維は加齢とともに増加し、筋小胞体と関連することは示唆されるものの、サルコペニアとの関連性や、ミトコンドリア異常といった加齢に伴う細胞内小器官の異常との関連も不明であり、今後の研究が期待される。

リン酸化S6陽性の筋線維やtubular aggregate陽性の筋線維といった変性筋線維では、加齢に伴う異常がより顕著に生じている可能性が示唆される。そのため、こ

連絡先：伊藤 尚基

〒474-8511 愛知県大府市森岡町7丁目430番地

TEL：0562-44-5651 内線：7594

E-mail：naoki.ito@ncgg.go.jp

これらの変性筋線維を特異的に解析することができれば、サルコペニア特異的な分子病態の解明に繋がる可能性がある。特に近年、空間トランスクリプトーム解析や光単離化学による高深度かつ高解像度のトランスクリプトーム解析 (Photo-Isolation Chemistry : PIC)^[8] の開発も進み、将来的には変性筋線維特異的な解析ができる可能性がある。また、変性筋線維特異的なマーカーを見つけることができれば、変性領域を特異的に切り抜く Laser microdissection といった手法や、変性筋線維内の核を対象とした Single-Nucleus RNA-Seq も用いることができるかもしれない。しかし、現時点では筋線維 1 本 1 本を選択的に選び抜けるほど空間トランスクリプトーム解析の解像度は高くなく、PIC や Laser microdissection を用いるために必要な特異的なマーカーも確立されていない。リン酸化 S6 陽性の筋線維に関しては、リン酸化 S6 に対する免疫染色が必須であり、解析手法は限られている。変性筋線維を特徴づける特異的なマーカー、あるいは変性筋線維を選び抜くことができる新手法の確立が期待されるところである。

3. おわりに

本稿では加齢と共に増加する変性筋線維とサルコペニアとの関連について概説させていただいた。未解明な点が多い変性筋線維であるが、加齢と共に増加することから、サルコペニア病態に関わることが示唆される。なぜ特定の筋線維のみ変性が起こるのか、この変性は可逆的なものなのか、本当に変性筋線維と加齢に伴う筋量・筋力の低下に関連性があるのか、と疑問は尽きない。

特に第 47 回日本基礎老化学会大会で発表した研究内容は論文執筆中の内容であり、当該研究に関連したサルコペニアと変性筋線維に関するレビューを寄稿した。雑多な内容となってしまう大変恐縮ではあるが、サルコペニアを考える上で、何かのきっかけになれば幸いである。

引用文献

1. Cesari M, Landi F, Vellas B, et al. Sarcopenia and physical frailty : two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci* 6:192, 2014.
2. Egerman MA, Glass DJ. Signaling pathways controlling skeletal muscle mass. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol* 49(1) : 59-68, 2014.
3. Joseph GA, Wang SX, Jacobs CE, et al. Partial Inhibition of mTORC1 in Aged Rats Counteracts the Decline in Muscle Mass and Reverses Molecular Signaling Associated with Sarcopenia. *Mol Cell Biol* 39(19) : e00141-19, 2019.
4. Tang H, Inoki K, Brooks S V. et al. mTORC1 underlies age-related muscle fiber damage and loss by inducing oxidative stress and catabolism. *Aging Cell* 18(3) : e12943, 2019.
5. Ang STJ, Crombie EM, Dong H. et al. Muscle 4EBP1 activation modifies the structure and function of the neuromuscular junction in mice. *Nat Commun* 13(1) : 7792, 2022.
6. Kanazawa Y, Takahashi T, Nagano M. et al. The Effects of Aging on Sarcoplasmic Reticulum-Related Factors in the Skeletal Muscle of Mice. *Int J Mol Sci* 25(4) : 2148, 2024.
7. Gang Q, Bettencourt C, Brady S, et al. Genetic defects are common in myopathies with tubular aggregates. *Ann Clin Transl Neurol* 9(1) : 4-15, 2022.
8. Honda M, Oki S, Kimura R. et al. High-depth spatial transcriptome analysis by photo-isolation chemistry. *Nat Commun* 12(1) : 4416, 2021.

【若手奨励賞受賞記念文トピックス】

細胞老化制御に対する細胞膜リン脂質の関与

金丸 佳織、中村 由和

東京理科大学創域理工学部生命生物科学科

キーワード：イノシトールリン脂質、PI(3, 4, 5)P₃、PI(4, 5)P₂

1. はじめに

細胞膜の主成分であるグリセロリン脂質は、グリセロールに由来する構造を持つ。この分子は、グリセロールの3つの水酸基のうち2つが脂肪酸のカルボキシ基とエステル結合し、残る1つの水酸基にはリン酸や、リン酸を介してコリン、エタノールアミン、セリン、イノシトールなどの極性基が結合する(図1)。この中で、イノシトールを極性基として持つものはイノシトールリン脂質と呼ばれる。イノシトールリン脂質の基本構造はホスファチジルイノシトールであり、イノシトール部分の水酸基にリン酸が結合することで7種類の異なるリン酸化体が存在する。ホスファチジルイノシトールリン酸(PIP)とホスファチジルイノシトール二リン酸(PIP₂)はそれぞれ異なる位置にリン酸が結合することで3つずつの異なる種類が存在し、ホスファチジルイノシトール三リン酸(PIP₃)は1種類のみ存在する。これらのイノシトールリン脂質は、リン酸化酵素や脱リン酸化酵素によって常に相互変換が行われている(図2)。イノシトールリン脂質の中で最も豊富に存在するのはPIであり、PIPとPIP₂はその数十分の一程度の量で存在する。さらにPIP₃は極めて少なく、PIの千分の一程度しか存在しないことが知られている^[1]。

イノシトールリン脂質は、細胞内のシグナル伝達において極めて重要な役割を果たしている。たとえば、細胞膜に存在する受容体がリガンドと結合することで、そのシグナルは細胞膜上のイノシトールリン脂質の変化として細胞内に伝達される^[2]。さらに、イノシトールリン脂質の極性基は他のリン脂質と比べて分子量が大きく、負電荷を多く持つことから、細胞膜においてランドマークとして機能し、さまざまなタンパク質との相互作用を介して情報伝達に寄与する。また、イノシトールリン脂質は細胞小器官のアイデンティティを決定する役割も担っていると考えられている。細胞内の膜構造には、細胞膜

以外にも、ゴルジ体やリソソームなどの細胞小器官を覆う膜や、各種小胞の膜を含む多様な膜が存在しており、それぞれ異なるイノシトールリン脂質が特定の分布パターンを示している。たとえば、PIPの一つであるPI4Pは、ゴルジ体や細胞膜に豊富に存在し、PIP₂の一つであるPI(3, 5)P₂はリソソームの膜に多く存在する。このように各イノシトールリン脂質が示す固有の分布は、特定の結合タンパク質を引き寄せることによって、オルガネラの機能や形態の維持に重要な役割を果たしている^[3]。本稿では、細胞内でこのような多様な機能を持つイノシトールリン脂質と、細胞老化や個体老化との関係について、我々の最近の研究結果も含めて概説する。

2. PI(3, 4, 5)P₃と老化

イノシトールリン脂質の一種であるPI(3, 4, 5)P₃は、老化制御において重要な役割を担っていることが示されている。PI(4, 5)P₂からPI(3, 4, 5)P₃を生成する酵素PI3Kは、線虫のage1遺伝子のオルソログに相当する。age1遺伝子は、単一の変異によって線虫の寿命が延長することが初めて証明された遺伝子であり^[4]、この遺伝子がdaf-2遺伝子の下流で機能することも明らかにされている。ヒトのインスリン受容体およびIRS1/2のキメラタンパク質をコードするdaf-2遺伝子の変異体では、寿命が延長されることが知られている^[5]。この寿命延長効果は、転写因子daf-16に依存することも確認されている。哺乳類におけるdaf-16のオルソログは、FoxO(Forkhead box transcription factor class O)として知られている。この転写因子FoxOは、PI3Kによって産生されたPI(3, 4, 5)P₃の下流に位置するAktの直接的な基質であり、Aktによってリン酸化されることで核外に移行し、不活性化される。

AktはFoxOの不活性化に加えて、mTORを活性化する役割も担っている。mTORは細胞の成長や代謝を促進するキナーゼであり、栄養やエネルギー状態に応じてその活性が変化する。mTORの活性化は老化を加速させることが知られており、実際にmTOR阻害剤であるラパマイシンを投与したマウスでは、平均寿命および最大寿命の延長が確認されている^[6]。また、PI(3, 4, 5)P₃を脱リン酸化してPI(4, 5)P₂に変換し、PI(3, 4, 5)

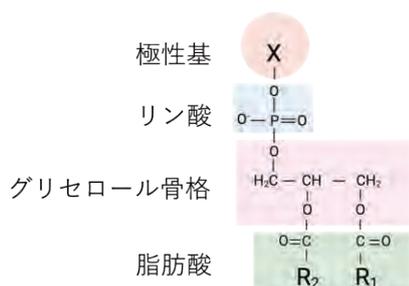
連絡先：金丸 佳織

〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641

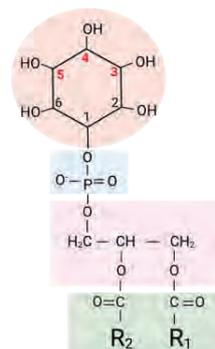
TEL : 04-7122-9411

Email : kanemaru@rs.tus.ac.jp

グリセロリン脂質



ホスファチジルイノシトール



X: コリン、エタノールアミン、セリン、イノシトール etc.

図1 グリセロリン脂質の構造

グリセロリン脂質はグリセロールの3つの水産基に二つの脂肪酸やリン酸と極性基が結合した構造を持つ。極性基(X)にはコリン、エタノールアミン、セリン、イノシトールなどがある。ホスファチジルイノシトールはイノシトールを極性基として持ち、イノシトール環の3, 4, 5位の水酸基が可逆的なリン酸化を受け、7つのリン酸化体が生じる。

P₃の量を減少させる酵素としてPTENが知られている。線虫のPTENオルソログであるDAF-18の寿命延長機能が明らかにされており^[7]、さらにPTENを過剰発現させたトランスジェニックマウス、も長寿となることが報告されている^[8]。これらのことから、PI(3, 4, 5)P₃は老化を促進するイノシトールリン脂質として重要な役割を果たしていることが強く示唆されている。

3. PI(4, 5)P₂や他のPIPsと老化

全てのイノシトールリン脂質の原料となるミオイノシトールを線虫に与えることで線虫の寿命延伸、運動能力の亢進、脂肪蓄積の抑制が見られることが報告されており、ミオイノシトールが線虫の老化に抑制的に働くことが示唆されている^[9]。ミオイノシトールによる線虫の寿命延伸効果はPI(4, 5)P₂合成酵素の発現抑制により消失することから、PI(4, 5)P₂が寿命延伸効果を持つ可能性が考えられており、実際に、PI(4, 5)P₂分解酵素の発現抑制により線虫の寿命延伸が見られ、PI(4, 5)P₂合成酵素の発現抑制時には寿命短縮が見られている。マウスにおいてもミオイノシトールは骨格筋の加齢に伴う遺伝子発現様式の変化を部分的に抑制することや筋力を増強することが報告されている。興味深いことにヒトの全血メタボローム解析においてサルコペニア患者血液中のミオイノシトールが減少していることも報告されており^[10]、哺乳動物においてミオイノシトールが老化に対して抑制的な効果を持つ可能性も考えられる。

最近、我々はPI(4, 5)P₂がヒト培養細胞の細胞老化制御に関わることを示唆する結果を得て来ている。PI(4, 5)P₂を減少させたヒト培養細胞において、SA-β-gal活性の増加、細胞増殖の停止、サイクリン依存性キナーゼ阻害因子の発現誘導、細胞の扁平化、SASP因子の発現誘導など複数の細胞老化の特徴が観察され、一方でPI(4, 5)P₂の量を増加させたヒト培養細胞では、細胞老化誘

導に対して部分的な抵抗性が見られることを示唆する結果も得ている。このことから、PI(4, 5)P₂は細胞老化に対して抑制的に働くイノシトールリン脂質である可能性が考えられ、現在、動物個体の老化に対するPI(4, 5)P₂の関与についての検討を進めている。

PIやPI4Pの3位をリン酸化してPI3PやPI(3, 4)P₂を産生する酵素をコードする遺伝子であるPI3KC2Aがnullの患者さんは白内障をはじめとした早期老化様の異常を示す^[11]。PI3KC2AはMidbodyにおいてPI(3, 4)P₂を産生する。産生されたPI(3, 4)P₂はESCRT複合体のアセンブリーを促すことで細胞質分裂の完了を促す。PI3KC2Aを欠損した際には、細胞質分裂の完了が遅れ、細胞質分裂に失敗することにより細胞老化が誘導される^[12]。興味深いことにPI3KC2AのMidbodyへの局在にはPXドメインを介したPI(4, 5)P₂への結合が必要であることが示されており、PI(4, 5)P₂とPI(3, 4)P₂は協調して正常な細胞質分裂の完了や細胞老化の抑制に関わっているものと考えられる。

4. おわりに

本稿で示したようにPI(3, 4, 5)P₃の代謝酵素と寿命との関連についての報告は、線虫での研究を中心としてなされてきたが、イノシトールリン脂質の計測の技術的困難さから遺伝子変異と異なり動的に変化するイノシトールリン脂質そのものの動態から老化のメカニズムに迫る研究は行われていない。一方でマウスを用いた研究においても、多様なイノシトールリン脂質代謝酵素欠損マウスが、種々の加齢性疾患の病態を表すことが明らかになっている。興味深いことに、最近になり開発された革新的なPIPs計測技術^[13]を用いることで、加齢に伴ってマウス組織中でイノシトールリン脂質プロファイルが変容することを発見している。今後、加齢に伴うイノシトールリン脂質プロファイルの変容を手がかりとして老

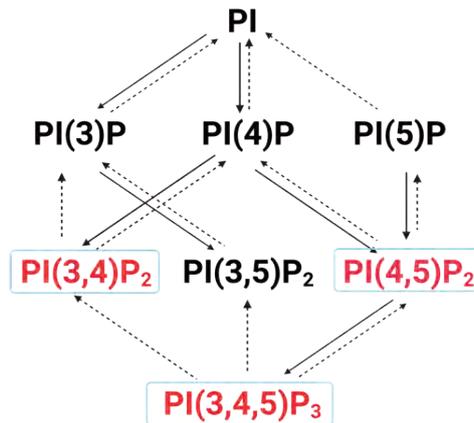


図2 イノシトールリン脂質

イノシトールリン脂質はホスファチジルイノシトールの3, 4, 5位の水酸基に可逆的なリン酸化を受け、7つのリン酸化体が存在する。実線はリン酸化反応を示し、点線は脱リン酸化反応を示す。

化促進作用や老化抑制作用を有するイノシトールリン脂質を特定し、それらを標的とした介入により老化の予防や遅延に繋げることを目指している。その実現により、エイジングホールマークスに「イノシトールリン脂質の変容」という脂質に関する構成要因を新たに加え、これまで見過ごされてきた老化制御における脂質の重要性を示すことが出来ることが期待される。

引用文献

1. Balla T. Phosphoinositides: Tiny lipids with giant impact on cell regulation. *Physiol. Rev.* 93: 1019-1137, 2013.
2. Nakamura Y, and Fukami K. Regulation and physiological functions of mammalian phospholipase C. *J Biochem.* 161: 315-321, 2017.
3. Posor Y, Jang W, and Haucke V. Phosphoinositides as membrane organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 23: 797-816, 2022.
4. Johnson TE. Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower Gompertz rate of aging. *Science.* 249: 908-912, 1990.
5. Kenyon C, Chang J, Gensch E, et al. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature.* 366: 461-464, 1993.
6. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature.* 460: 392-395, 2009.
7. Masse I, Molin L, Billaund M, et al. Lifespan and dauer regulation by tissue-specific activities of *Caenorhabditis elegans* DAF-18. *Dev Biol.* 286: 91-101, 2005.
8. Ortega-Molina A, Efeyan A, Lopez-Guadamillas E, et al. Pten positively regulates brown adipose function, energy expenditure, and longevity. *Cell Metab.* 15: 382-394, 2012.
9. Shi D, Xia X, Cui A et al. The precursor of PI(3, 4, 5)P3 alleviates aging by activating daf-18(Pten) and independent of daf-16. *Nat Commun.* 11: 4496, 2020.
10. Kameda M, Teruya T, Yanagida M, et al. Reduced uremic metabolites are prominent feature of sarcopenia, distinct from antioxidative markers for frailty. *Aging (Albany NY).* 13: 20915-20934, 2021.
11. Tiosano D, Baris HN, Chen A, et al. Mutations in PIK3C2A cause syndromic short stature, skeletal abnormalities, and cataracts associated with ciliary dysfunction. *PLOS Genet.* 15: e1008088, 2019.
12. Gulluni F, Prever L, Li H, et al. PI(3, 4)P2-mediated cytokinetic abscission prevents early senescence and cataract formation. *Science.* 374: eabk0410, 2021.
13. Morioka S, Nakanishi H, Yamamoto T, et al. A mass spectrometric method for in-depth profiling of phosphoinositide regioisomers and their disease-associated regulation. *Nat Commun.* 13: 83, 2022.

【若手奨励賞受賞記念文トピックス】

慢性呼吸器疾患における肺再生と老化の関与

廣瀬 美嘉子¹、杉本 昌隆^{1,2}

¹ 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 老化細胞研究室

² 国立長寿医療研究センター研究所

キーワード：肺再生、COPD、肺気腫、老化

1. はじめに

加齢に伴い患者数が増加する呼吸器疾患の一つとして、慢性閉塞性肺疾患（COPD）が挙げられる。COPDは世界的に見ても死因の上位を占め、世界保健機関（WHO）から発表された2019年のデータでは、全世界人口における死因の第3位であった^[1]。組織の老化は様々な疾患のリスク要因となっており、COPDにおいても肺組織の老化が重要な役割を果たしていると考えられている。組織の老化には多くの因子が寄与しており、細胞レベルの変化としては、細胞老化などの質的変化、組織を構成する細胞の種類や数の変化、細胞間相互作用の変化、そして組織前駆細胞機能の変化などが挙げられる。これらが組織恒常性のバランスを乱す要因となり、組織の加齢性変化を引き起こす要因となると考えられる。我々は加齢に伴う『組織修復能の低下』に着目し、特に細胞老化が組織前駆細胞機能に与える影響について研究を行っている。

肺を含む呼吸器は直接外界と接する臓器であり、日々損傷と修復を繰り返している。加齢に伴い、組織の修復能力が低下することは一般的に広く知られている。加齢による肺組織修復能の変化が、高齢者における急性または慢性の肺疾患の死亡リスクを増加させる要因と考えられている^[2]。

全身の各臓器の中でも、肺は長い間、再生能力が乏しい臓器であると認識されてきた。その一方で、『代償性成長』と呼ばれる現象が知られており、肺移植手術を受けた小児では、移植後に肺が成長することが確認されている^[3]。また、成人においても肺の大部分を切除した際、肺胞数の増加を伴う肺の再生が報告されている^[4]。さらに最近では、SARS-CoV-2肺炎に罹患した患者の大部分で、重症であっても肺の構造と機能がほぼ完全に回復し

たという報告があり^[5]、肺の再生能力に対する注目が集まっている。

COPDの主要病態は、慢性気管支炎と肺気腫であり、特に肺気腫では不可逆的な肺胞壁の破壊が特徴的である。肺気腫において、一度破壊された肺胞壁を元の状態に戻す治療法は現時点で存在しておらず、肺胞の修復を促す再生治療が有効な手段として期待されている^[6]。

このような背景から、老化や病態に伴う肺再生能の変化、および肺再生の分子機構について理解することは非常に重要である。本稿では、肺の再生、特に疾患など損傷時の肺修復に焦点を当て、現時点で得られている知見を紹介し、今後の課題についても検討する。

2. マウスとヒトの呼吸器構造の違い

これまで、幹・前駆細胞の分化や、損傷時の組織再生・修復機構に関する解析は、主にマウスを中心としたモデル動物を用いて行われてきた。近年では、一細胞トランスクリプトーム解析や3Dオルガノイド培養技術の発展により、ヒト病態の解析が劇的に進歩している。その一方で、細胞系譜解析などの遺伝子操作を伴う研究や、ヒトの病態を再現可能な場合には、依然として動物モデルから得られる知見が多い。したがって、ヒト特有の病態解明にはヒト組織を用いた解析が不可欠である一方、基礎的なメカニズムの理解にはマウスモデルなどの動物実験が欠かせない。両者の強みを生かし、相補的に知見を積み重ねることが今後の研究において重要となる。

肺組織の再生・修復を理解する上で、マウスとヒトの呼吸器構造の違いを把握することは重要である。ここでは、その違いについて簡単に説明する（図1）。

マウスの末梢気道では、気管支から分岐した細気管支が直接肺胞に移行する。気管支や細気管支は空気の通り道として機能し、ガス交換は肺胞で行われる。細気管支と肺胞の間にはBADJ (bronchioalveolar duct junctions) と呼ばれる境界が存在し、ここにはBASC (bronchioalveolar stem cells) と呼ばれる前駆細胞が存在する^[7]。BASCは通常時の組織ホメオスタシスでの役割は小さいと考えられるが、傷害時の組織再生・修

連絡先：廣瀬 美嘉子

〒173-0015 東京都板橋区栄町35番2号

TEL : 03-3964-3241(代)

E-mail : mhirose@tmig.or.jp

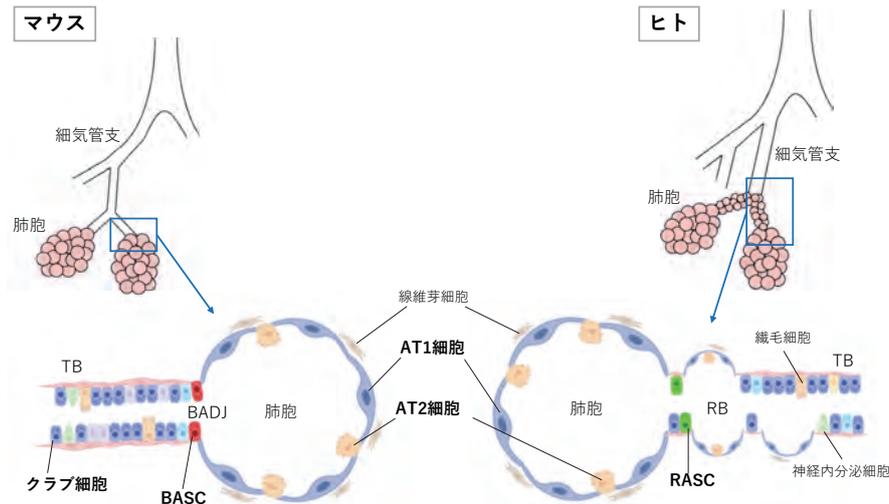


図1 マウスとヒトの呼吸器構造の違い

マウスの気道遠位部では、細気管支から直接肺胞に移行する。ヒトの気道遠位部では、細気管支と肺胞間に呼吸細気管支 (respiratory bronchiole, RB) と呼ばれるガス交換可能な領域が存在する。マウス・ヒト共に、末梢気道の領域ごとに様々な種類の上皮細胞が存在する。

TB: terminal bronchioles, RB: respiratory bronchioles, BADC: bronchioalveolar duct junctions, BASC: bronchioalveolar stem cells, RASC: respiratory airway secretory cells, AT1: alveolar type I, AT2: alveolar type II

復において重要な役割を担うことが示されている^[8-11]。BASC に関しては次章で詳述する。

一方、ヒトの末梢気道には、細気管支と肺胞の間に「呼吸細気管支 (respiratory bronchiole, RB)」と呼ばれる移行気道領域が存在し、このRBと肺胞の両方においてガス交換が可能である^[12-14]。RB領域は、COPDをはじめとする加齢に伴う疾患の好発部位として知られている^[12]。さらに、最近ではRB領域にAT0細胞 (後述)^[13]やRASC (respiratory airway secretory cells) という前駆細胞が新たに発見され^[12]、病態時の肺組織再生・修復において重要な役割を果たす部位として注目されている。マウスと異なり、ヒトにはBADC領域が存在しないことから、BASCと同様の細胞が存在するかは不明だが、同様の機能を持つ細胞がRB領域に存在すると推測されている^[12, 13]。

3. 傷害時における気管支・肺胞再生と老化の影響

マウス病態モデルを用いた検討から、傷害時の気管支・肺胞再生に関する多くの知見が得られている。例として、気道のクラブ細胞を大幅に減少させることが知られているナフタレンをマウスへ投与した実験において、Scgb1a1⁺クラブ細胞が自己増殖能を持ち、さらに繊毛細胞への分化能を示すことから、クラブ細胞は傷害時の気管支再生に寄与すると考えられている^[8]。また、通常は基底細胞からクラブ細胞へと分化するが、SO₂ (二酸化硫黄) やインフルエンザウイルス感染による傷害時に気道の基底細胞が枯渇した場合、クラブ細胞が基底細胞へ脱分化できることも示されている^[15]。

上述のBASCは、気管支や肺胞の損傷に対して抵抗性を示し、上皮の修復時には自己増殖する能力がある^[7, 16-18]。さらに、BASCはナフタレンによる気道損傷モデルでは気道構成細胞のクラブ細胞や繊毛細胞へ、プレオマイシ

ンによる肺胞損傷モデルでは肺胞構成細胞の2型肺胞上皮 (AT2) 細胞や1型肺胞上皮 (AT1) 細胞へ分化する能力を持つことが示されている^[9, 11]。加えて、気道傷害と肺胞障害の両方を起こした場合には、BASCからクラブ細胞・繊毛細胞・AT2細胞・AT1細胞いずれも生じる「二方向性」の修復能力を発揮する^[10]。

ヒトにおいては、オルガノイドを用いた実験から、分泌細胞のサブタイプ (=RASC, Scgb3a2 陽性) が前駆細胞の一つとして同定され、RASCは一方方向性にAT2細胞に分化することが報告されている^[12]。トランスクリプトーム解析では、COPD患者においてRASCからAT2細胞への分化異常が確認されており、健康者ではほとんど観察されない異常なAT2サブタイプが増加することが示されている。このような異常な分化は、フェレットを使用した慢性喫煙傷害モデルにおいても同様に確認されている^[12]。COPD患者のRASCでは、遺伝子発現様式が健康者と異なることが確認されており、この違いがRASCからAT2細胞への分化異常に寄与していると考えられる^[12]。

RASC以外にも、ヒトRB領域に存在して傷害時の肺再生に寄与する前駆細胞が存在する。近年同定されたAT0細胞は、AT2細胞に由来し、AT1細胞や呼吸細気管支分泌細胞 (terminal and respiratory bronchiole (TRB)-secretory cells) に分化する能力を持つ^[13]。RB領域に存在する前駆細胞の研究は始まったばかりであり、統一された見解はまだないものの、ヒトの病態時の肺修復に関与する前駆細胞の存在が示唆されている。

さらに、マウス病態モデルを用いた検討から、老化が肺の再生能力に与える影響について多くの知見が得られている。若齢マウス (3ヶ月齢) では片側肺を切除すると肺が完全に再生するが、加齢に伴いこの再生能力は低

下し、9ヶ月齢の時点で既に顕著な組織再生能の低下が観察される^[19, 20]。また、インフルエンザウイルス傷害時の肺修復能が加齢に伴い低下することも複数報告されており、その要因として、加齢に伴う肺胞マクロファージの減少や機能低下、老化細胞の蓄積、制御性T細胞や肺胞上皮細胞の異常が挙げられている^[21-24]。

ヒトおよびマウスにおいて、AT2細胞がAT1細胞に分化することは知られているが、加齢マウス由来のAT2細胞ではオルガノイド形成能が若齢マウスに比べて低下することが示されている^[25]。このように、加齢が肺組織の再生能力に与える影響については多くの報告があり、今後はその作用点や制御機構を解明することが、重要な研究課題となるであろう。

4. おわりに

以上に述べたように、傷害時の気管支・肺胞の再生については多くの知見があるものの、分子・細胞レベルでのメカニズムには依然として未解明の部分が多く残されている。また、気管支・肺胞の再生・修復機構が、老化によってどのように変化するかについても、十分に解明されていない。これらは特に、老化をリスク因子とするCOPDなどの疾患の治療戦略を考える上で重要な課題であり、さらなる研究が必要な領域であると考えられる。

筆者らは、マウス肺気腫モデルにおいて、老化細胞が非細胞自律的作用を介して肺胞再生に抑制的な作用を持つことを見出し、その分子機構について研究を進めている。今後、老化細胞が気管支・肺胞の前駆細胞に与える影響や、若齢の場合と同様の再生能力を発揮するためにどのような分子経路を活性化（または抑制）することが効果的なのかを明らかにし、肺気腫の根本的治療法開発を目指したい。

5. 謝辞

この度は、第47回 日本基礎老化学会 若手奨励賞を授与いただき、ありがとうございました。大会で発表した内容は現在論文投稿中であるため、今回のトピックスでは、本研究の背景に関する内容をレビューさせていただきました。今後、この名誉ある賞に恥じぬよう、さらなる研鑽を積んでまいります。皆様今後ともご指導・ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。

6. 引用文献

1. 「WHO Global Health Estimates」<https://www.who.int/data/global-health-estimates>
2. Thannickal V.J., Murthy M., Balch W.E., et al. Blue journal conference. Aging and susceptibility to lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2015**, *191*, 261-269, doi: 10.1164/rccm.201410-1876PP.
3. Toyooka S., Sano Y., Yamane M., et al. Long-term follow-up of living-donor single lobe transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension in a child. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2008**, *135*, 451-452, doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.10.010.

4. Butler J.P., Loring S.H., Patz S., et al. Evidence for adult lung growth in humans. *N Engl J Med* **2012**, *367*, 244-247, doi: 10.1056/NEJMoa1203983.
5. Bailey J., Lavelle B., Miller J., et al. Multidisciplinary Center Care for Long COVID Syndrome-A Retrospective Cohort Study. *Am J Med* **2023**, 10.1016/j.amjmed.2023.05.002, doi: 10.1016/j.amjmed.2023.05.002.
6. Ikonou L., Wagner D.E., Turner L., et al. Translating Basic Research into Safe and Effective Cell-based Treatments for Respiratory Diseases. *Ann Am Thorac Soc* **2019**, *16*, 657-668, doi: 10.1513/AnnalsATS.201812-890CME.
7. Kim C.F., Jackson E.L., Woolfenden A.E., et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* **2005**, *121*, 823-835, doi: 10.1016/j.cell.2005.03.032.
8. Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y., et al. The role of Scgbl1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* **2009**, *4*, 525-534, doi: 10.1016/j.stem.2009.04.002.
9. Salwig I., Spitznagel B., Vazquez-Armendariz A.I., et al. Bronchioalveolar stem cells are a main source for regeneration of distal lung epithelia in vivo. *EMBO J* **2019**, *38*, doi: 10.15252/embj.2019102099.
10. Liu K., Tang M., Liu Q., et al. Bi-directional differentiation of single bronchioalveolar stem cells during lung repair. *Cell Discov* **2020**, *6*, 1, doi: 10.1038/s41421-019-0132-8.
11. Liu Q., Liu K., Cui G., et al. Lung regeneration by multipotent stem cells residing at the bronchioalveolar-duct junction. *Nat Genet* **2019**, *51*, 728-738, doi: 10.1038/s41588-019-0346-6.
12. Basil M.C., Cardenas-Diaz F.L., Kathiriya J.J., et al. Human distal airways contain a multipotent secretory cell that can regenerate alveoli. *Nature* **2022**, *604*, 120-126, doi: 10.1038/s41586-022-04552-0.
13. Kadur Lakshminarasimha Murthy P., Sontake V., Tata A., et al. Human distal lung maps and lineage hierarchies reveal a bipotent progenitor. *Nature* **2022**, *604*, 111-119, doi: 10.1038/s41586-022-04541-3.
14. Weibel E.R., Gomez D.M. Architecture of the human lung. Use of quantitative methods establishes fundamental relations between size and number of lung structures. *Science* **1962**, *137*, 577-585, doi: 10.1126/science.137.3530.577.
15. Tata P.R., Mou H., Pardo-Saganta A., et al. Dedifferentiation of committed epithelial cells into stem cells in vivo. *Nature* **2013**, *503*, 218-223, doi: 10.1038/nature12777.
16. Giangreco A., Reynolds S.D., Stripp B.R. Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell

- population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. *Am J Pathol* **2002**, *161*, 173-182, doi : 10.1016/S0002-9440(10)64169-7.
17. Tropea K.A., Leder E., Aslam M., et al. Bronchioalveolar stem cells increase after mesenchymal stromal cell treatment in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology* **2012**, *302*, L829-837, doi:10.1152/ajplung.00347.2011.
 18. Zheng D., Limmon G.V., Yin L., et al. Regeneration of alveolar type I and II cells from Scgblal-expressing cells following severe pulmonary damage induced by bleomycin and influenza. *PLoS One* **2012**, *7*, e48451, doi : 10.1371/journal.pone.0048451.
 19. Paxson J.A., Gruntman A., Parkin C.D., et al. Age-dependent decline in mouse lung regeneration with loss of lung fibroblast clonogenicity and increased myofibroblastic differentiation. *PLoS One* **2011**, *6*, e23232, doi : 10.1371/journal.pone.0023232.
 20. Chen Y., Pu Q., Ma Y., et al. Aging Reprograms the Hematopoietic-Vascular Niche to Impede Regeneration and Promote Fibrosis. *Cell Metab* **2021**, *33*, 395-410 e394, doi : 10.1016/j.cmet.2020.11.019.
 21. McQuattie-Pimentel A.C., Ren Z., Joshi N., et al. The lung microenvironment shapes a dysfunctional response of alveolar macrophages in aging. *J Clin Invest* **2021**, *131*, doi : 10.1172/JCI140299.
 22. Hecker L., Logsdon N.J., Kurundkar D., et al. Nox4-Nrf2 redox imbalance. *Sci Transl Med* **2014**, *6*, 231ra247, doi : 10.1126/scitranslmed.3008182.
 23. Morales-Nebreda L., Helmin K.A., Torres Acosta M.A., et al. Aging imparts cell-autonomous dysfunction to regulatory T cells during recovery from influenza pneumonia. *JCI Insight* **2021**, *6*, doi : 10.1172/jci.insight.141690.
 24. Yin L., Zheng D., Limmon G.V., et al. Aging exacerbates damage and delays repair of alveolar epithelia following influenza viral pneumonia. *Respiratory research* **2014**, *15*, 116, doi : 10.1186/s12931-014-0116-z.
 25. Rowbotham S.P., Pessina P., Garcia-de-Alba C., et al. Age-associated H3K9me2 loss alters the regenerative equilibrium between murine lung alveolar and bronchiolar progenitors. *Developmental cell* **2023**, *58*, 2974-2991 e2976, doi : 10.1016/j.devcel.2023.10.011.

【若手奨励賞受賞記念文トピックス】

脂肪組織においてミトカイン GDF15 が及ぼす局所的影響の解析

福王 智康¹、野崎 優香¹、水之江 雄平¹、小林 正樹^{2,3}、樋上 賀一^{1,4}

¹ 東京理科大学薬学部 分子病理・代謝学研究室 (〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641)

² お茶の水大学生物科学部 食物栄養学科 (〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1)

³ お茶の水大学ヒューマンライフサイエンス研究所 (〒112-8610 東京都文京区大塚 2-1-1)

⁴ 東京理科大学生命医科学研究所 生体運命制御部門 (〒278-8510 千葉県野田市山崎 2669)

キーワード：ミトコンドリア機能障害、GDF15、脂肪組織

1. はじめに

老化は、生物が時間の経過とともに様々な要因により起こる、複雑かつ多面的な生理学的変化の過程である。López-Otín らは、この複雑な老化表現型を体系化するため、3つの基準を用いて“老化の特徴”を提唱した^[1]。酸化ストレスや DNA 損傷、喫煙など様々なストレス要因により引き起こされるミトコンドリア機能障害もまた老化の特徴のひとつとして知られる^[2]。ミトコンドリアは、細胞活動の原動力となる ATP の産生を担う重要な細胞小器官である。そのため、ミトコンドリアに様々なダメージが蓄積すると、ミトコンドリアタンパク質恒常性の破綻や、ミトコンドリア形態の変化、活性酸素種 (Reactive oxygen species; ROS) 産生の増加などを伴うミトコンドリア機能障害を呈する^[3]。さらにミトコンドリア機能障害は炎症反応や細胞死を引き起こし、アルツハイマー病やサルコペニア、代謝性疾患としても有名な糖尿病などの老化表現型に関与することが報告されている^[4, 5, 6]。それゆえ、様々な加齢関連疾患の発症および進行に寄与しているミトコンドリア機能障害の進行抑制は、老化抑制の治療戦略として注目されている。

ミトコンドリア機能障害に対する主な治療法は、不足したエネルギーを補うビタミン補充療法や、ATP 産生に必要なコエンザイム Q10 の補充療法などが行われている^[7, 8]。しかし、ミトコンドリア機能障害に直接アプローチする治療法は未だ確立されていない。原因のひとつに、ミトコンドリア機能障害に対する細胞内応答メカニズムが内在的に備わっているにも関わらず、詳細は未だ不明であることが挙げられる。そのため、ミトコンド

リア障害応答メカニズムの解明は、老化に対する新規治療法の開発において非常に重要である。本稿では、ミトコンドリア機能障害および応答メカニズムについて概説し、さらにミトコンドリア障害応答因子である Growth differentiation factor 15 (GDF15) についての新たな知見を紹介する。

2. 脂肪組織における MIPEP 欠損によるミトコンドリア機能障害と GDF15

ミトコンドリア機能障害が生じると、細胞内ではミトコンドリア品質を維持するためのストレス応答機構が惹起される^[9]。この時、eucaryotic Initiation factor 2 alpha (eIF2 α) のリン酸化が亢進することで、Activating transcription factor 4 (ATF4) や C/EBP homologous protein (CHOP) など一部の転写因子の翻訳が亢進し、様々な下流因子の転写を誘導する^[10]。また、Activating transcription factor 5 (ATF5) は通常時ミトコンドリアに取り込まれて分解されるが、ミトコンドリア機能障害時には細胞質に蓄積し、核移行することで転写因子として働く^[11]。これらの経路で活性化したストレス応答性転写因子は、シャペロンやプロテアーゼ、ミトコンドリア障害応答性サイトカイン (ミトカイン) を誘導する。この時、シャペロンやプロテアーゼは異常ミトコンドリアタンパク質の正常化や分解によりミトコンドリアタンパク質の恒常性を維持し、ミトコンドリア機能を改善させる^[12]。一方、ミトカインは細胞外へ分泌されて、遠隔細胞や周囲細胞へのシグナル伝達を担うと考えられている^[13]。

先行研究により、抗老化・寿命延伸効果のあるカロリー制限 (CR) を行ったマウスの脂肪組織で、Mitochondrial intermediate peptidase (MIPEP) の発現が増加することを報告した^[14]。MIPEP は、一部のミトコンドリアタンパク質のプロセッシングを行うことで、ミトコンドリアプロテオスタシスを維持する。そこで、脂肪組織におけ

連絡先：福王 智康

〒278-8510 千葉県野田市山崎 2641

TEL : 04-7124-1501 (ex. 6537) FAX : 04-7121-3676

E-mail : 3B24713@ed.tus.ac.jp

る MIPEP の機能を調べるため、*Mipep*^{fllox/fllox} マウスと Adiponectin-Cre マウスを交配させ、脂肪組織特異的な *Mipep* 欠損 (adipose-specific *Mipep* knockout; aMKO) マウスを作製し解析を行った。その結果、aMKO マウスでは、脂肪細胞におけるミトコンドリアプロテオスタシス異常を起因とした脂肪細胞分化不全により脂肪萎縮が生じ、寿命が短縮した。さらに aMKO マウスの脂肪組織では、*Gdf15* の発現が増加した。

GDF15 は代表的なミトカインの一つであり、ミトコンドリア機能障害を伴う様々な加齢性疾患で血中濃度が増加することから、老化のバイオマーカーとして報告されている^[15]。また、GDF15 の受容体は脳幹の最後野および孤束核に特異的に発現する GDNF family receptor alpha like (GFRAL) のみが報告されている^[16]。GDF15-GFRAL シグナルの活性化は、食欲抑制作用や交感神経系を介したエネルギー消費といった中枢性の作用を示す^[17]。しかし、GDF15 の局所的な作用に関して、末梢組織における GDF15 の作用を示した報告は少ない。そのため、ミトコンドリア機能障害に反応して GDF15 が増加する生理的意義は未だ不明である。そこで、我々は、aMKO マウスを遺伝的背景に、さらに全身 *Gdf15* 欠損 (*Gdf15* knockout; GKO) マウスを掛け合わせることで、aMKO/GKO ダブル欠損 (DKO) マウスを作製した。そして野生型 (WT)、GKO、aMKO、DKO の雄性マウスを用いて、末梢組織で生じたミトコンドリア機能障害に対する GDF15 の全身および末梢への影響を解析した。

3. ミトコンドリア機能障害マウスを用いた GDF15 の局所的な影響の解析

まず、老化により GDF15 が増加することから^[13]、GDF15

が寿命に及ぼす影響を検討した。その結果、aMKO による寿命短縮は、DKO によりさらに短縮した。また、GDF15 が食欲調節因子であることを踏まえ、30 週齢までの摂餌量や体重を経時的に測定したが、4 群間で大きな変化はなかった。一般的に、GDF15 が中枢性に食欲抑制作用を示す血中濃度は 1000pg/mL 以上であることが知られている^[18]。しかし、aMKO マウスの血中 GDF15 濃度は野生型マウスの約 2 倍の約 150pg/mL であり、食欲抑制効果をもたらすために必要な血中 GDF15 濃度に達していなかったと考えられる。以上から、ミトコンドリア機能障害により誘導された GDF15 は、中枢を介さずに個体寿命短縮につながる機能障害に対して、保護作用を示す可能性が示唆された。

次に我々は、ミトコンドリア機能障害を示す脂肪組織に対する、GDF15 の局所的な影響を調べるため、精巣上体周囲白色脂肪組織 (epididymal white adipose tissue: eWAT) および褐色脂肪組織 (brown adipose tissue: BAT) の解析を行った。eWAT の重量は、WT と比較して aMKO および DKO で同程度まで減少していた。一方、BAT 重量は aMKO では変化しなかったものの、BAT 機能の低下を表す白色化が生じた。さらに DKO では BAT 重量が増加し、より顕著な白色化を示した。eWAT はエネルギー貯蔵を担う一方で、BAT はエネルギーを消費して熱産生を行う組織である^[19]。GDF15 がエネルギー消費作用をもつことを踏まえると、GDF15 はエネルギー消費に関して BAT に大きく寄与することが示唆された。また、GDF15 とミトコンドリア機能障害との関連性を調べるため、eWAT および BAT におけるミトコンドリア障害応答シグナルの解析を行った。eWAT では aMKO により *eIF2α* のリン酸化を伴わず、*Atf4* や *Chop* などストレス性転写因子の mRNA 発現量

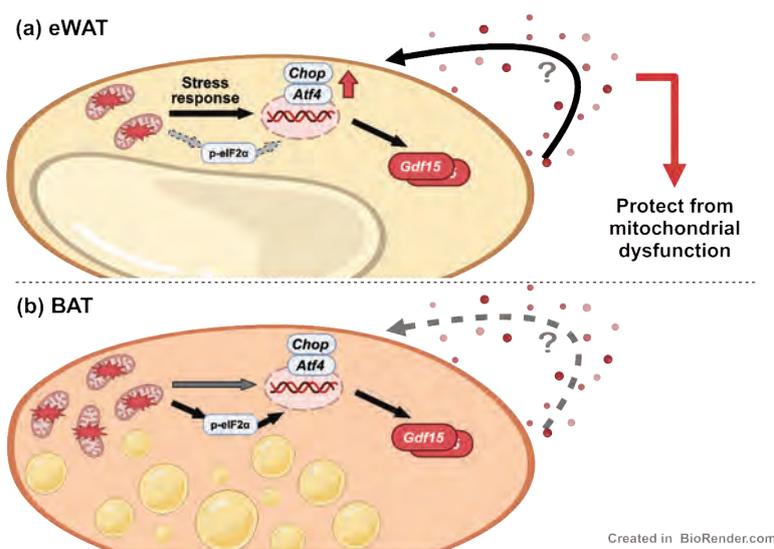


図 1 ミトコンドリア機能障害に対し GDF15 が及ぼす影響

- (a) eWAT では、ミトコンドリア機能障害により誘導された *Gdf15* が *Chop* や *Atf4* などストレス性転写因子の発現を亢進させ、ミトコンドリア障害細胞に対して保護作用を示す。
- (b) BAT では、ミトコンドリア機能障害により *eIF2α* のリン酸化を介したストレス応答が生じており、これに対して *Gdf15* が及ぼす寄与は小さい。

が増加した。注目すべきことに、これらミトコンドリア障害応答の活性化はDKOによりキャンセルされた。一方BATでは、aMKOによりeIF2 α のリン酸化を伴うストレス性転写因子のmRNA発現増加が生じ、これらはDKOでキャンセルされなかった。以上より、ミトコンドリア機能障害により誘導されたGDF15は、eWATではeIF2 α 非依存的なミトコンドリア障害応答シグナル調節因子として保護的に働く可能性が示唆された(図1a)。また、BATではeIF2 α 依存的なストレス応答が生じており、それに対してGDF15が及ぼす寄与は小さいことが示唆された。

4. おわりに

本稿では、ミトカインであるGDF15が、ミトコンドリア障害応答の調節を介して保護作用をもつという新規作用メカニズムについて紹介した。主としてGDF15は、その受容体であるGFRALを介する中枢性作用に関して多く研究されてきた。しかし、本研究成果は、GDF15がミトコンドリア機能障害に対して中枢を介さずに末梢で作用する可能性を示唆する。近年、GDF15と老化の関連性を支持する論文が多く報告されているが、その詳細は未だ明らかでない。今後は、GDF15がどのようにしてミトコンドリア障害応答に作用するのか、より詳細なメカニズムを解明することで、老化を起点とした様々なミトコンドリア機能障害関連疾患に対する治療法の新規開発を目指して研究を進めていきたい。

5. 謝辞

本研究の推進に協力頂いた東京理科大学薬学部分子病理・代謝学研究室の小林正樹元助教(現・お茶の水女子大学)、また研究にご協力いただいた全ての方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

引用文献

1. López-Otín C, *et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186(2): 243-278, 2023.
2. Guo C, Sun L, Chen X, *et al.* Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* 8(21): 2003-2014, 2013.
3. Zong Y, Li H, Liao P, Chen L, *et al.* Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther* 9(1): 124, 2024.
4. Leuner K, Müller WE, Reichert AS, *et al.* From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 46(1): 186-193, 2012.
5. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, *et al.* Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun* 10(1): 5808, 2019.
6. Rocha M, Apostolova N, Diaz-Rua R, *et al.*

Mitochondria and T2D: Role of Autophagy, ER Stress, and Inflammasome. *Trends Endocrinol Metab* 31(10): 725-741, 2020.

7. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, *et al.* Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact* 163(1-2): 94-112, 2006.
8. Hargreaves IP. Coenzyme Q₁₀ as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol* 49: 105-111, 2014.
9. Melber A, Haynes CM. UPR^{mt} regulation and output: a stress response mediated by mitochondrial-nuclear communication. *Cell Res* 28(3): 281-195, 2018.
10. Harding HP, Zhang Y, Zeng H, *et al.* An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell* 11(3): 619-33, 2003.
11. Fiorese CJ, Schulz AM, Lin YF, *et al.* The Transcription Factor ATF5 Mediates a Mammalian Mitochondrial UPR. *Curr Biol* 26(15): 2037-2043, 2016.
12. Zhao Q, Wang J, Levichkin IV, *et al.* A mitochondrial specific stress response in mammalian cells. *EMBO J* 21(17): 4411-9, 2002.
13. Burtscher J, Soltany A, Visavadiya N, *et al.* Mitochondrial stress and mitokines in aging. *Aging cell* 22(2): e13770, 2023.
14. Kobayashi M, Takeda K, Narita T, *et al.* Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction. *FEBS Lett* 591(24): 4067-4073, 2017
15. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, *et al.* Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int* 16(1): 17-29, 2016
16. Emmerson PJ, Wang F, Du Y, *et al.* The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL. *Nat Med* 23(10): 1215-1219, 2017.
17. Hsu JY, Crawley S, Chen M, *et al.* Non-homeostatic body weight regulation through a brainstem-restricted receptor for GDF15. *Nature* 550: 255-259, 2017.
18. Patel S, Alvarez-Guaita A, Melvin A, *et al.* GDF15 Provides an Endocrine Signal of Nutritional Stress in Mice and Humans. *Cell Metab* 29(3): 707-718, 2019.
19. Saely CH, Geiger K, Drexel H *et al.* Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontogy* 58(1): 15-23, 2012.

【追悼文】

遠藤玉夫 先生を偲んで

遠藤玉夫先生（日本基礎老化学会名誉会員）が2024年10月9日に急逝されました。亡くなる2日前までは研究所に普通にいられており、亡くなったことがいまだに信じられません。

遠藤先生は1982年に東京大学大学院薬学研究科にて学位を取得後、米国ベイラー大学博士研究員（1982 -）、東京大学医科学研究所助手（1984 -）を経て東京都老人総合研究所に糖鎖生物学部門室長（1994 -）として赴任されました。その後、組織改変により東京都健康長寿医療センターとなり、副所長（2012 -）、所長代理（2018 -）、シニアフェロー（2022 -）を務められました。本学会では評議員や理事を務められ、2015年に横浜で開催された第38回大会の大会長として尽力されました。



この他にも数多くの学会の要職を歴任され、また、日本学術会議の会員としても活躍されるなど我が国の学術振興や研究開発支援事業において指導的な役割を果たされました。



遠藤先生は、糖鎖生物学の分野で顕著に活躍され、専門の糖鎖構造解析の研究では、老化や疾患に関わる様々な糖タンパク質の糖鎖を明らかにするなど、数多くの業績を残されました。特に哺乳類のO-マンノース型糖鎖の構造と生合成機構の解明は、「糖鎖異常による筋ジストロフィー症」という新たな病態概念の提唱に至り、先天性筋ジストロフィー症の病態解明に革新的な進展をもたらしました。これらの研究成果により、都知事賞（2002）、日本薬学会学術振興賞（2003）、朝日賞（2007）、日本学士院賞（2017）など数々の賞を受賞されています。

遠藤先生はその気さくな人柄から自然と人と人を繋げるように交流関係を広げられる人でした。また研究に対する真摯な態度から信望も厚く、遠藤先生からの温かいご助言に励まされてきた研究者の方も多いいと思います。私も遠藤研に就職して以来26年間一緒に研究をさせて頂きました。



その間様々な壁に突き当たりましたが、遠藤先生の的確な助言と広い交流関係による多様な領域の先生方との共同研究に救われてきました。遠藤先生のようにには実践できない不肖の弟子ですが、これからも先生が示された道をしっかりと歩み、先生の教えを若い研究者にも伝えていきたいと思ひます。



最後に、生前の温かいご指導に対し心から尊敬と感謝の気持ちを表し、謹んで先生のご冥福をお祈り申し上げます。

東京都健康長寿医療センター
萬谷 博

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。
尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡ください。

107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会
TEL : 03-3475-5618 ; FAX : 03-3475-5619 ; E-mail : itaku@jaacc.jp

Notice about photocopying(In the USA)

In order to photocopying any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL : 978-750-8400 ; FAX : 978-750-4744 ; URL : <https://www.copyright.com>

基礎老化研究 第49巻 第1号

令和7年(2025)2月28日

発行者 日本基礎老化学会
〒100-0003 東京都千代田区一ツ橋 1-1-1
パレスサイドビル9F
(株)毎日学術フォーラム内(委託)
日本基礎老化学会事務局
TEL : 03-6267-4550 FAX : 03-6267-4555
E-mail : secretariat@jsbmg.jp

編集 編集委員会

印刷所 コロニー印刷



日本基礎老化学会

Japan Society for Biomedical Gerontology