

令和元年5月28日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15415

研究課題名（和文）老化モデルを用いた老化現象の理解

研究課題名（英文）Deciphering aging mechanism

研究代表者

湯浅 慎介（Yuasa, Shinsuke）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：90398628

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：老化は様々な疾患の基盤となっており、老化制御を介した医療開発を行うためには、老化の分子基盤を理解する必要がある。これまでに行われてきた老化研究は、細胞老化を中心としたin vitroの細胞を用いた研究、線虫などの短命の実験生物を用いた研究、遺伝子改変を中心としたモデルマウスを用いた研究、サルなどの大動物を用いた長期間の介入研究、遺伝性老化症候群の遺伝子解析研究、そして老化症候群の患者由来iPS細胞を用いた研究がなされてきた。どの実験モデルも長所・短所があり、相互補完的に研究がなされてきた。本研究においては、種々のモデルを用いて老化機序の探索を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、老化の進展に関わる分子を特定している。同分子に介入することにより、老化モデルにおける老化の制御に成功している。今後は、さらなる老化モデルでの検証を行い、詳細な分子機序の探索を継続する。将来は、老化を制御する薬剤の開発へ役立つ可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Aging is the basis of various human diseases. In order to develop the medical approach to control aging, it is necessary to understand the molecular basis of aging. Aging research is conducted by cellular model in vitro, short-lived experimental organisms such as nematodes, genetically modified mice, long-term intervention studies using large animals such as monkeys, genetic analysis studies on hereditary aging syndrome, and iPS cells derived from patients with aging syndrome. All experimental models have strengths and weaknesses, and have been studied complementarily. In this study, we used a variety of models to search for aging mechanisms.

研究分野：循環器内科

キーワード：老化 細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

老化は様々な疾患の基盤となっており、老化制御を介した医療開発を行うためには、老化の分子基盤を理解する必要がある。一方、老化を解明するためには研究モデルを用いる必要がある。ヒトの正常老化は多様な背景のもとに成立しており研究モデルにはなりにくい。そこで分子基盤を共通にした早老症候群であるウェルナー症候群における老化分子機序を解明することとした。ウェルナー症候群は日本に頻度が多く、10歳以降に老化現象を認める常染色体劣性遺伝を呈し、WRN 遺伝子の変異によっておこる。本研究は、ウェルナー症候群患者特異的 iPS 細胞とウェルナー症候群線虫モデルを用いて早老現象の分子機序を明らかとすることにより、正常老化の分子機序を理解し、老化に伴う様々な疾患を制御することを目的とする。

2. 研究の目的

老化は全ての高等生物において主要な疾患発症基盤となっており、老化と疾患発症の関係性は様々な疾患研究における中心的命題である。また超高齢化社会に移行している日本において健康長寿は戦略的課題となっており、長寿者における健康を維持する医療を開発するためには、老化を正しく理解して医学応用していく必要があると考えられる。老化制御を目指した医療開発を行うためには、老化現象の分子基盤を理解する必要がある。ヒトの老化を研究するためには研究モデルを用いる必要がある。ヒトの正常老化は、多様な遺伝的背景や環境因子のもとに成立しており、研究モデルとしては扱いにくい。そこで分子基盤を共通にした早老症候群であるウェルナー症候群における老化分子機序を解明することとした。ウェルナー症候群は、幼少期より老化兆候が出現する Hutchinson-Gilford 早老症等とは異なり、特に幼少期には表現型を認めず思春期以降に様々な老化症状が出現することを特徴としている。原因は RecQ 型 DNA/RNA ヘリカーゼ (WRN ヘリカーゼ) のホモ接合体変異により、常染色体劣性の遺伝性疾患である。本邦におけるウェルナー症候群の発症頻度は 100 万人に 1~3 名程度といわれる希少疾患だが、世界中で特に日本に多い疾患として知られている。現状ではウェルナー症候群に対する特異的治療法は無く、老化に伴う糖代謝異常、脂質代謝異常、動脈硬化、皮膚潰瘍や悪性腫瘍などに対処療法を行うのみである。本研究は、ウェルナー症候群における早老現象の分子機序を明らかとすることにより、正常老化の分子機序を理解し、老化に伴う様々な疾患を制御することを目的とする。またウェルナー症候群における分子基盤を基にした新規治療方法の確立を目指す。

3. 研究の方法

ウェルナー症候群をはじめとする早老症に対する治療方法が開発されていない理由として、疾患の希少性と適切な疾患モデルが無いことが考えられる。医学研究においては遺伝子改変マウスが主要な研究モデルとされてきたが、WRN 遺伝子をマウスで欠損させても早期の老化兆候を呈することが無いことが知られており、適切な研究モデルとはならない。そこでウェルナー症候群患者から induced pluripotent stem cell (iPS 細胞) を作製し、ウェルナー症候群モデルを作製し、老化現象の理解と、治療方法の開発を行うこととした。

4. 研究成果

疾患特異的 iPS 細胞は変異遺伝子を含めた患者遺伝情報を全て受け継いでおり、培養皿上で無限に増殖可能であり、基礎研究や薬剤開発に向けた疾患モデルになる可能性が示されてきている。これまでに我々はウェルナー症候群 iPS 細胞を作製し、同 iPS 細胞の自己増殖能と多分化能を確認してきた。今後は、同 iPS 細胞を分化誘導することにより、老化モデルの作成や疾患発症機序の解明へ向けた研究へ応用可能となる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

1. Kusumoto D, **Yuasa S**, Fukuda K. SPEG, an Indispensable Kinase of SERCA2a for Calcium Homeostasis. *Circ Res*. 2019 Mar;124(5):668-670. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314678. 査読あり

2. Kusumoto D, Lachmann M, Kunihiro T, Yuasa S, Kishino Y, Kimura M, Katsuki T, Itoh S, Seki T, Fukuda K. Automated Deep Learning-Based System to Identify Endothelial Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2018. Jun 5;10(6):1687-1695. 査読あり
3. Yozu G, Yuasa S, Tohyama S, Seki T, Taketomo M, Yokote K, Fukuda K, Daida H. Generation of Endothelial and Smooth Muscle Cells from Werner Syndrome-Specific Induced Pluripotent Stem Cells. *Juntendo Medical Journal*. 2018; 64(3):207-215. 査読あり
4. Oda M, Wakabayashi S, Ari Wijetunga N, Yuasa S, Enomoto H, Kaneda R, Yoon SH, Mittal N, Jing Q, Suzuki M, Grealley JM, Fukuda K, Makino S. Selective modulation of local linkages between active transcription and oxidative demethylation activity shapes cardiomyocyte-specific gene-body epigenetic status in mice. *BMC Genomics*. 2018 May 10;19(1):349 doi: 10.1186/s12864-018-4752-4. 査読あり
5. Saito Y, Kunitomi A, Seki T, Tohyama S, Kusumoto D, Takei M, Kashimura S, Hashimoto H, Yozu G, Motoda C, Shimojima M, Egashira T, Oda M, Fukuda K, Yuasa S. Epigenetic barrier against the propagation of fluctuating gene expression in embryonic stem cells. *FEBS Lett*. 2017 Sep;591(18):2879-2889. 査読あり
6. Shimojima M, Yuasa S, Motoda C, Yozu G, Nagai T, Ito S, Lachmann M, Kashimura S, Takei M, Kusumoto D, Kunitomi A, Hayashiji N, Seki T, Tohyama S, Hashimoto H, Kodaira M, Egashira T, Hayashi K, Nakanishi C, Sakata K, Yamagishi M, Fukuda K. Emerin plays a crucial role in nuclear invagination and in the nuclear calcium transient. *Scientific Reports*. 2017 Mar 14;7:44312. 査読あり
7. Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y, Ito S, Egashira T, Seki T, Hattori T, Ohno S, Kodaira M, Suzuki T, Hashimoto H, Okata S, Tanaka A, Aizawa Y, Murata M, Aiba T, Makita N, Furukawa T, Shimizu W, Kodama I, Ogawa S, Kokubun N, Horigome H, Horie M, Kamiya K, Fukuda K. Flecainide ameliorates arrhythmogenicity through NCX flux in Andersen-Tawil syndrome-iPS cell-derived cardiomyocytes. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2017 Jan 11;9:245-256. 査読あり
8. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Ito S, Makita N, Yoshida T, Li M, Kurokawa J, Seki T, Egashira T, Aizawa Y, Hashimoto H, Kodaira M, Motoda C, Yozu G, Shimojima M, Hayashiji N, Kuroda Y, Tanaka A, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Furukawa T, Fukuda K. Embryonic type Na⁺ channel α -subunit, SCN3B masks the disease phenotype of Brugada syndrome. *Scientific Reports*. 2016 Sep 28;6:34198. 査読あり
9. Sogo T, Morikawa K, Kurata Y, Li P, Ichinose T, Yuasa S, Nozaki D, Miake J, Ninomiya H, Shimizu W, Fukuda K, Yamamoto K, Shirayoshi Y, Hisatome I. Electrophysiological properties of iPS cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome type 1 harboring the novel mutation M437V of KCNQ1. *Regenerative Therapy*. Volume 4, June 2016, Pages 9-17. 査読あり
10. Kunitomi A, Yuasa S, Sugiyama F, Saito Y, Seki T, Kusumoto D, Kashimura S, Takei M, Tohyama S, Hashimoto H, Egashira T, Tanimoto Y, Mizuno S, Tanaka S, Okuno H, Yamazawa K, Watanabe H, Oda M, Kaneda R, Matsuzaki Y, Nagai T, Okano H, Yagami KI, Tanaka M, Fukuda K. H1foo has a pivotal role in qualifying induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports*. 2016 Jun 14;6(6):825-33. 査読あり

11. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, Kanazawa H, Seki T, Nakajima K, Kishino Y, Okada M, Hirano A, Kuroda T, Yasuda S, Sato Y, **Yuasa S**, Sano M, Suematsu M, Fukuda K. Glutamine Oxidation Is Indispensable for Survival of Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Metab.* 2016 Apr 12;23(4):663-74. 査読あり

〔学会発表〕（計 13 件）

1. **湯浅慎介**:_Deep learning-Based System for the Research of Pluripotent Stem-Cell-derived Cells. 第 92 回 日本薬理学会年会 シンポジウム 16 iPS 心筋を用いた創薬研究. 2019 年
2. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた疾患モデルの構築とその解析. 第 22 回 日本心不全学会 学術集会. シンポジウム 9. 2018 年
3. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた致死性心疾患の病態解明. 第 66 回 日本心臓病学会学術集会. 教育講演. 2018 年
4. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた循環器疾患の研究とその応用. 第 39 回日本炎症再生医学会. シンポジウム 4 iPS 細胞を用いた再生医療と疾患モデル研究. 2018 年
5. **湯浅慎介**: 疾患特異的 iPS 細胞からのアプローチ. 第 4 回日本心筋症研究会. シンポジウム 4 心筋症発症の分子機序. 2018 年
6. **Shinsuke Yuasa**: Arrhythmogenic disease modeling using iPS cells The 1st JCS Council Forum on Basic CardioVascular Research. Invited Lecture. 2018
7. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた心不全の診断第. 21 回 日本心不全学会 シンポジウム 14 iPS 細胞を用いた心不全の診断と治療. 2017 年
8. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた循環器疾患の病態解明. 第 38 回 日本炎症・再生医学会 シンポジウム 2 iPS 細胞を用いた創薬 2017 年
9. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた心筋症の病態解明. 第 3 回 日本心筋症研究会 シンポジウム 心筋症の病態とこれに基づく薬物療法の期待 2017 年
10. **湯浅慎介**: Arrhythmogenic Disease Modeling by iPS Cells. The 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Special Session 6 会長特別企画 5-3 (MD) 疾患 iPS 細胞臨床応用の現状と展開 2017 年
11. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた肥大型心筋症の治療方法の開発 第 20 回日本心不全学会 シンポジウム 11 心筋症の遺伝子診断 2016 年
12. **湯浅慎介**: G-CSF による骨格筋幹細胞維持機構と筋疾患治療への応用 第 89 回日本生化学会大会 シンポジウム 加齢に伴う幹細胞変化と疾患の分子基盤 2016 年
13. **湯浅慎介**: iPS 細胞を用いた循環器疾患の解析. 第 37 回日本炎症・再生医学会 シンポジウム 3 疾患 iPS 細胞と創薬 2016 年

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

特になし。

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。