

令和 6 年 6 月 9 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09799

研究課題名（和文）超若齢マウスを用いたParabiosisによる革新的若返り戦略

研究課題名（英文）Innovative Rejuvenation Strategies Using Parabiosis in Very Young Mice

研究代表者

宇野 貴博（Uno, Takahiro）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：50897113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：老化細胞を制御する因子の同定を行うため、若齢マウスの血液が老齢マウスに与える影響を評価するHeterochronic parabiosisという実験を行なった。今回、既存の報告より若齢マウスを接合することに成功し、その因子が高齢マウスに与える影響を評価することで、より若い因子が本当に老齢マウスにより強い若返り因子を与えるのが評価した。残念ながら、それぞれの因子に大きな差を生じることはなかったが、老化を評価する指標は多く存在することから、今後多角的な評価をさらに行う必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本において、今後高齢化社会が進んでいくことは避けられない。しかしながら、介護を必要とせずに健康長寿を伸ばすことで、実際に寿命が延長したとしても介護にかかる費用が少なくなるということがわかっている。老化や寿命に関する研究をつき進めていくことで、日本の社会や医療経済へ与えるプラスの影響は計り知れない。老化を抑制するあるいは促進させる液性因子の存在と機能が明らかになりつつあるが、未だ研究途上であり、より条件を詳細に評価する必要がある。

研究成果の概要（英文）：In order to identify factors that regulate senescent cells, we conducted an experiment called Heterochronic parabiosis to evaluate the effects of blood from young mice on old mice. In the present study, we succeeded in joining younger mice than previously reported and evaluated the effects of the factors on older mice to assess whether the younger factors really confer a stronger rejuvenating factor on the older mice. Unfortunately, we did not find any significant differences between the factors, but since there are many indicators to evaluate aging, we believe that further multifaceted evaluation is needed.

研究分野：若返り

キーワード：若返り Parabiosis

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本において、今後高齢化社会が進んでいくことは避けられない。しかしながら、介護を必要とせず健康長寿を伸ばすことで、実際に寿命が延長したとしても介護にかかる費用が少なくなるといことがわかっている。そのため、老化や寿命に関する研究をつき進めていくことは日本の社会や医療経済へプラスの影響を間違いなく与えることとなる。当然、この高齢化へ至る流れは他先進国においても同様であり、日本だけでなく世界においてこの流れを食い止めることが急務である。

老化や寿命制御にかかわる因子はここ 20 年ほどで大きな進歩を遂げた。インスリン/IGF-1 シグナル伝達系、成長ホルモン/IGF-1 シグナル伝達系、mTOR シグナル伝達系などが研究の結果解明されてきた。

さらに、これらの全身的なシグナル伝達系による老化制御のメカニズムのほかに細胞レベルにおいて細胞老化という分野も注目され始めている。近年、細胞老化を起こした細胞は炎症性サイトカイン、ケモカイン、細胞外マトリックス分解酵素や増殖因子など、様々な分泌因子を高発現していることが判明している。この細胞老化に伴う分泌現象は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、メカニズムの解明があらゆる分野で進められている。

この老化細胞が分泌する各種炎症所見は健康寿命を短縮させる影響があると考えられており、モデルマウスにおいて実際に老化細胞の蓄積により生存寿命は 25%ほど短縮することがすでにわかっている。

また、Parabiosis と呼ばれる、若年個体のマウスと老年個体のマウスを外科的に接合させることで老齢個体が若返ることがわかっておりそれに伴って、老化を抑制するあるいは促進させる液性因子の存在と機能が明らかになりつつある。

しかしながら、これらの内容はいまだ発展途上であり、解明されていないことが非常に多いため、さらなる研究の余地がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は老化細胞を制御する因子の同定を行うことである。

3. 研究の方法

本研究の目的は老化細胞を制御する因子の同定を行うことである。

老化研究を行う際に老齢マウスと若齢マウスを接合し、血流を交差させることで若齢マウスの血液が老齢マウスに与える影響を評価する Heterochronic parabiosis という実験手法が存在する。既存の parabiosis モデルでは皮膚同士をただ縫合することで微小循環を作成しているが、老齢マウスと接合するマウスを超若齢とすることによってより若齢の因子が高齢マウスに与える影響を評価できるのではないかと考えた。

これによりモデルを作成し SASP 因子を評価することで、老化因子の解明を図ることとした。

4. 研究成果

先行研究により、同年齢の GFP マウスと BL6 マウスを接合することで循環が形成されることはすでに確認されていた。今回の研究では、より若齢のマウスを接合するために、1 週齢や 2 週齢のマウスを利用することを試みた。しかし、単に皮膚の接合のみでは生存が得られなかったため、大血管の吻合を追加することで老齢マウスとの接合を試みた。しかし、侵襲が強く、衰弱してしまうほか、他の個体や接合相手から攻撃されてしまい、解析に至るまでの期間生存することはできなかった。(図 1)

そこで、1 ヶ月齢のマウスとの接合を試みた。既存の報告では、若いマウスといえども、2 ヶ月齢のマウスを接合した上での比較が一般的であった。しかし、2 ヶ月齢という月齢はマウスの中では成熟し始めている時期であるため、より若いマウスとの比較を行った。老齢マウスと若齢マウス、同じ月齢のコントロール群を用いて比較を行った。

図 1

生後 2 週と老齢マウスの接合には成功するが、侵襲による衰弱、老齢マウスからの攻撃などにより長期生存は困難であった。



結果として、老齢マウスはいずれの月齢と接合しても外観上の改善は見られなかった。しかし、

各種臓器における SASP 因子を評価し、若返りの指標を観察したところ、肝臓における高齢マウスの IL-1a の発現は、1 ヶ月齢のマウスと接合したマウスにおいて、2 ヶ月齢のマウスと接合した老齢マウスやコントロールの老齢マウスに比べて有意に低かった。SASP 因子は各臓器で様々な変化を示すため、肝臓のみの炎症抑制効果が全身の炎症を抑制するとは言い難い。また、その他の臓器においては特に変化は見られなかった。

これらの結果から、より若い因子がより強い若返り効果を持つという仮説は否定される可能性が示唆された。しかし、若齢側の月齢が異なるマウスで比較を行った研究は少なく、本研究は今までの Heterochronic parabiosis モデルに新たな視点を提供するものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Suzuki Yushi、Takaya Kento、Watanabe Shiho、Otaki Marika、Kono Hikaru、Kishi Kazuo	4. 巻 14
2. 論文標題 Evaluation of the effect of age of the younger mice on the rejuvenation of the older mice by heterochronic parabiosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 2507 ~ 2512
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/aging.203966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分 担 者	鈴木 悠史 (Suzuki Yushi) (40793287)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任助教 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関