

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19353

研究課題名（和文）線虫を用いた個体毎の老化・寿命制御メカニズムの解析

研究課題名（英文）Analysis on interindividual aging process in *Caenorhabditis elegans*

研究代表者

宇野 雅晴（Uno, Masaharu）

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員

研究者番号：00742090

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000 円

研究成果の概要（和文）：老化は普遍的なメカニズムで制御されつつも、個体差が大きい複雑な過程である。本研究では、線虫を用いた個体レベル解析で老化の多様性を明らかにする。機械学習モデルで線虫の年齢を推定し、外観変化に基づく年齢推定の精度が若齢期と中年期以降で異なることを示した。体ごとの遺伝子発現解析で、老化に伴い代謝・ストレス応答関連遺伝子の発現が個体毎に変化することを明らかにした。これは従来の集団解析と一致し、個体解析が老化の個体差を捉える有効性を示唆している。今後は個体間の遺伝子発現差異を解析し、老化パターンの存在を検証したい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化・寿命が、種を超えて保存された普遍的なメカニズムで制御されることがわかってきている。一方で、加齢に伴い罹患する疾病や機能低下する臓器が個体毎に異なることに代表されるように、老化は多様で複雑な過程であることが明らかになりつつある。本研究課題では、従来のように老化過程の変化を集団の平均ではなく、個体毎の変化に着目するという新しい解析アプローチを試みる。モデル生物線虫を用いて個体別のイメージデータ並びにトランスクリプトームデータを、老化過程の個別データとして取得する。個体レベルで詳細に解析することに挑戦する。

研究成果の概要（英文）：Aging process is controlled by universal mechanisms, yet substantially varies among individuals. In this study, we aim to understand this complex individual aging process focusing on the difference in appearance and transcriptome using model organism *C. elegans*. Our trained artificial intelligence displayed that the accuracy of age prediction based on appearance changes differs between young and middle age. Individual RNA-seq analysis revealed that the expression of genes related to metabolism and stress response changes during the aging process. This is consistent with previous transcriptome analysis using population total RNA, which suggests the effectiveness of individual differences in aging. We would like to further analyze the differences in gene expression among individuals.

研究分野：老化研究

キーワード：線虫 老化 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

モデル生物を用いた研究から、老化・寿命が、種を超えて保存された普遍的なメカニズムで制御されることがわかってきている。一方で、加齢に伴い罹患する疾病や機能低下する臓器が個体毎に異なることに代表されるように、老化は多様で複雑な過程であることが明らかになりつつある。しかし、老化の多様性や原因についてはわかっていなかった。

2. 研究の目的

老化・寿命が、種を超えて保存された普遍的なメカニズムで制御されることがわかってきている。一方で、加齢に伴い罹患する疾病や機能低下する臓器が個体毎に異なることに代表されるように、老化は多様で複雑な過程であることが明らかになりつつある。本研究課題では、従来のように老化過程の変化を集団の平均ではなく、個体毎の変化に着目し解析する。モデル生物線虫を用いて個体別のイメージデータ並びにトランスクリプトームデータを、老化過程の個別データとして取得する。個体レベルで詳細に解析することで、同一種内の「多様な老化過程を複数の老化パターンへと細分化する」といった新たな知見を得ることに挑戦する。

それら新たな知見と既知の老化・寿命制御因子との関連を解析することで、個体毎の老化・寿命制御メカニズムを解析し、多様な老化・寿命制御の包括的理解を目指す。

3. 研究の方法

本研究課題では、(1) イメージデータを

老化過程に従って個体別に取得する。そして、(2 -) 老化状態とイメージデータ

の解析から老化の外見的特徴を同定する。(2 -) 個体毎のトランスクリプトーム

と合わせて解析することで、老化に伴う遺伝子発現の特徴も同定する。以上の解析結果から、個体毎の時系列変化から多様な老化パターンの同定を試みる。(3) 同定した

老化の特徴と老化・寿命制御因子の相互作用を解析することで、老化・寿命制御の個体毎の理解を目指す(図1)。

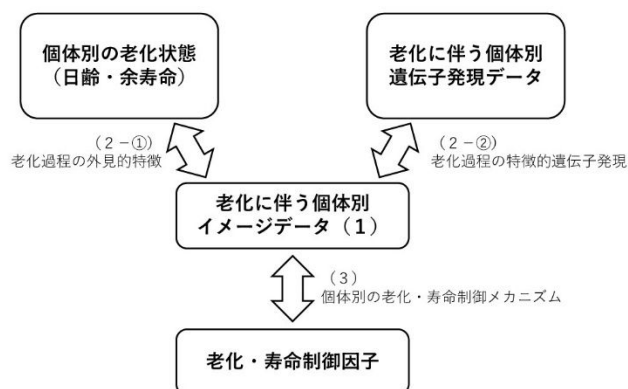


図1：老化の多様性理解に向けた研究方法の概略図

用を解析することで、老化・寿命制御の個体毎の理解を目指す(図1)。

(1) 老化過程のデータ取得

線虫 *C. elegans* は雌雄同体の自家受精により生まれるため、遺伝的背景が同じクローンである。また、体が透明で全組織が見えるため、老化に伴う組織の形態変化が容易に観察できる。これらの線虫の利点を生かし、老化に伴い生じる個体毎の外見の多様性を生涯にわたってイメージデータとして取得する。

(2) 個体毎の老化過程の特徴抽出による老化パターンの同定

機械学習の手法の一つである変分オートエンコーダー(Variational Autoencoder: VAE)は、画像データを復元するために重要な特徴量ベクターを抽出することができる(図2)。VAEを用いることで、(1)で取得したイメージデータを特徴量ベクターに変換する。特徴量ベクターから老化状態(日齢と余寿命)を予測する人工知能を作成し、人工知能による老化状態予測に重要な特徴を老化過程の外見的特徴として同定する(図2)。

トランスクリプトームデータを、特定の日齢毎に取得する(但し、サンプル回収前に

イメージデータを取得する)。PCA解析などの次元削減解析により、個体毎のトランスクリプトームデータを複数のクラスターに分類する。さらに、分類されたクラスターのマーカー遺伝子も

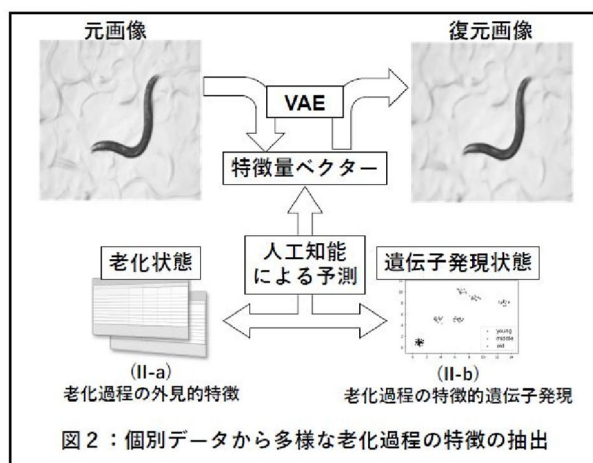


図2：個別データから多様な老化過程の特徴の抽出

同定する。サンプル回収前のイメージデータと(2 -)で作成した人工知能を用い老化状態を予測し、遺伝子発現状態と老化状態の相互関係を解析し、老化過程の特徴的遺伝子発現(マーカー遺伝子)を同定する(図2)。

さらに、(2 - 、)にて同定した老化過程の特徴について個体毎の時系列変化を解析することで、詳細な老化パターンの同定を試みる。

4 . 研究成果

老化は普遍的なメカニズムで制御されつつも、個体差が大きい複雑な過程である。本研究では、線虫を用いた個体レベル解析で老化の多様性の理解を進めることを目指した。機械学習モデルで線虫の年齢を推定し、外観変化に基づく年齢推定の精度が若齢期と中年期以降で異なることを示した。個体ごとの遺伝子発現解析で、老化に伴い代謝・ストレス応答関連遺伝子の発現が老化に伴い変化することを明らかにした。これは従来の集団解析と一致し、個体解析が老化の個体差を捉える有効性を示唆している。さらに個体間のばらつきが老化に伴い急激に大きくなることが分かってきた。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1．著者名 協力／理化学研究所	4．発行年 2022年
2．出版社 扶桑社	5．総ページ数 128
3．書名 大好きなことを研究する科学者になろう!! [生物編]	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------