

	領域代表者	金沢大学・がん進展制御研究所・教授 城村 由和（じょうむら よしかず）	研究者番号: 40616322
	研究領域情報	領域番号：23B301 キーワード：細胞老化、線維化、再生、部分的リプログラミング、マルチオミクス	研究期間：2023年度～2025年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

● 研究の全体像

細胞・組織・臓器の各階層において、細胞老化や線維化、再生能低下といった不可逆的な変化により機能不全が生じた結果、老化が進行する。老化は当初、加齢に伴うDNA変異の蓄積やゲム不安定の増大に起因する遺伝情報の喪失によって引き起こされると考えられてきたが、体細胞核移植によって健康で正常な寿命を持つ個体が生み出されることや、体細胞から人工多能性幹細胞への初期化等が報告され、エピゲノム情報が老化・寿命をより強く規定していると考えられるようになった。これらの知見は、条件さえ整えば、老化時計を逆向きに巻き戻すこと（リバイバル）ができる可能性を示している。しかし、個体としての老化はもとより、その成因である細胞老化や組織再生能の低下、線維化を含む病態形成などの不可逆的生命プロセスのリバイバルの報告は皆無であった。

本領域代表である城村らは、様々なストレスで誘導される細胞老化によって生じる細胞、いわゆる『老化細胞』を高齢個体から薬理学的・免疫学的アプローチにより除去すると、慢性炎症が収束し様々な加齢性変化が改善できることを見出した（Science 2021, Nature 2022）。これらの成果は、個体レベルでの不可逆的な生命プロセスの最たるものである老化すらもリバイバルできることを強く示唆するものである。興味深いことに、本領域のアドバイザーのIzpisua Belmonte博士（ソーク研究所）や班員の菱田らは、様々な組織・組織において、一過的に『山中因子』を発現させる手法『部分的リプログラミング』により、組織再生能が回復することを報告した（Cell 2016, Cell Reports 2022, Nature Aging 2022）。さらに、本領域アドバイザーの山田泰広博士（東京大学）や班員の平野らは、単一転写因子の一過的な発現による膵島の生体内における再生・拡大（Nature Metabolism 2022）、木戸らは様々な病態形成に関わる組織線維化を改善する薬剤を見いだしている（Stem Cell Reports 2021, 特許申請済み）。このように、まさに今、不可逆的な高次生命プロセスのリバイバルという未曾有の研究分野が本領域班員のグループを中心に勃興している。

しかし、将来的な医療応用を考えた際には分子機構解明に基づく別の実現可能なアプローチが必要であると考えられる。また、個々のリバイバルの共通性や相違点を解明することは、固有のリバイバルの分子機序のみならず、他のリバイバルの理解深化にも結実する。さらに、こうした分子機序解明により、老化の根幹をなしている細胞老化や組織再生能低下、病態形成の関係をより明確に描写できると考えられる。

近年の次世代シーケンサーを利用したトランスクリプトーム・オープンクロマチン領域解析・DNAメチローム等の解析手法の発展は、生命プロセスの分子機序の解明に大きく寄与してきた。一方、mRNAの発現がタンパク質量を反映しない事象が多く存在することや、mRNAの発現やDNAメチル化は揺らぎも大きく、上記の解析法では多くのパラメーターが変動するため、いったいどの分子経路が真にその生命現象の鍵となっているのかを同定することは困難である。その問題点を克服するためには、生命現象を司る実体であるタンパク質、さらにはタンパク質の活性の結果を反映したアミノ酸・脂質・糖鎖といった最終代謝産物の網羅的解析も合わせたマルチオミクス手法による階層的な解析を行うことが、特に本領域が対象としているリバイバルのような『分子機序の統合的理解の欠失している未開拓の生命現象』を解明する上で非常に重要であると考えられる。実際に、領域代表である城村は、班員の池田との共同研究で、トランスクリプトームデータとメタボロームデータを比較検証することで、老化細胞の生存に重要な分子経路としてグルタミン代謝の推定に至った（Science 2021）。

本領域では、リバイバル研究で世界をリードする若手を中心とする研究者（城村、木戸・中野、菱田・平野）を結集させ、抗老化を指向した不可逆的生命プロセスのリバイバルの全容解明を目指す。各研究班が独自に所持しているリバイバル系や強みを生かして、各系においてリバイバルが誘導された際の細胞レベルの動態を解析するとともにエピゲノム情報やトランスクリプトーム情報を取得する。また、オミクス解析に豊富な経験を有する池田・矢木と協力して、細胞の表現型に直接的に関与するプロテオームやエンドプロダクトーム（メタボローム、



図1 本領域研究のイメージ図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 研究領域の達成目標

研究項目A01「慢性炎症の起点となる細胞老化のリバイバル機構の解明」（城村）
 老化細胞可視化マウスや老化細胞特異的に『山中因子』を一過的に発現させることができる新規マウスモデルを用いて、肝臓・腎臓・膵臓における老化細胞と部分的リプログラミングを誘導した老化細胞のマルチオミクス解析を行うことで、細胞老化のリバイバルの分子機構を解明し、細胞老化の鍵となるエピゲノム情報を抽出する。さらに、上記のマウスモデルや得られた分子情報を基に遺伝学・薬理学的アプローチにより、生体内において老化細胞をリバイバルした際に、組織線維化・組織再生能低下に与える影響や分子基盤を解明する。
 研究項目A02「病態形成の鍵となる組織線維化のリバイバル機構の解明」（木戸、中野）

ヒトiPS細胞から樹立した肝臓・腎臓・膵臓の組織線維化の主要担当細胞である線維芽細胞や筋線維芽細胞を用いて静止期、活性化、脱活性化状態におけるマルチオミクス解析を行うことで、線維化誘導細胞のリバイバルの分子機構を解明するとともに、その鍵となるエピゲノム情報を抽出する。さらに、得られた分子情報を基に遺伝学的・薬理学的アプローチを行い、生体内における線維化がリバイバル可能かどうかを検証するとともに、老化細胞の蓄積・機能変容や組織再生能低下に与える影響やその分子基盤を解明する。
 研究項目A03「In vivoリプログラミングによる組織再生能低下のリバイバル機構の解明」（菱田、平野）

各組織特異的にリプログラミング因子を一過的に発現させることができる独自のマウスモデルを用いて、肝臓・腎臓・膵臓における組織再生能低下のリバイバルの分子機序を解明する。また、マルチオミクス解析により得られたデータセットよりリプログラミング因子の下流遺伝子を同定し、リバイバル機構の責任分子を同定し、組織再生能低下のリバイバル機構の全容解明を目指す。

研究項目A04「老化時計のリバイバル機構の解明に向けた、マルチオミクス解析法の開発と応用」（矢木、池田、仲地）

各班と連携し、老化や線維化におけるリバイバル過程におけるエンドプロダクトームの解析を行い、各生命プロセスにおける各分子の挙動と関連性を調べる。これにより、エンドプロダクトの中から老化および抗老化マーカー分子が同定できるだけでなく、リバイバル現象に強く関係が認められる代謝パスウェイ等の抽出が可能となる。また、他の研究班と連携して、コードーム（プロテオーム、トランスクリプトーム、エピゲノム情報）をさらに統合し、リバイバルの各系における、遺伝子発現や代謝パスウェイ、エピゲノムの共通性と特異点を見出す。これらの情報を各研究班に還元し、細胞老化・組織線維化、組織再生能低下に対する普遍性や相違点の炙り出しを目的とした統合データの活用を目指す。

● 研究領域の波及効果

a) 治療困難な慢性疾患群を対象とした生物学・医科学・疾患生物学への研究領域への拡大、b) 多様な臓器・多様な不可逆的な生命システムを対象とすることによる研究領域の拡大、c) 慢性炎症・線維化・組織再生能低下の境界を対象とする複合研究領域の創発、d) 生命現象の鍵となるエピゲノム情報解明のための革新的なマルチオミクス解析法の確立といった非常に広範囲な研究分野に波及効果を及ぼすことが期待でき、より大規模な新興・融合領域の形成が実現される可能性は極めて高い。