

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15682

研究課題名（和文）ヒト老化モデルの核酸代謝異常がもたらす老化促進機序の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the relationship between aberrant nucleic acid metabolism and accelerated aging in Werner syndrome

研究代表者

加藤 尚也（Kato, Hisaya）

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90841974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではWSにおけるメタボローム発現プロファイルを明らかにすることで、WSの早期老化症候と代謝異常との関連を解明することを目的とした。これまでに8名のWS患者由来体細胞に山中4因子を導入、iPS細胞を樹立し、CRISPR/Cas9により原因遺伝子WRNを修復したiPS細胞株を樹立した(Kato H. Stem Cell Res. 2021)。これらの細胞をMSCへと分化誘導し、種々の解析を行った結果、WSにおける核酸代謝の異常が、早期老化症候へと与える影響が明らかとなった。今後の病態解明・治療開発へと発展させたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではWSの核酸代謝異常が早期老化症候へと与える影響を初めて明らかにした。WSは種々の老化関連代謝疾患を合併するため、WSにおける代謝物の変化を探求することは、老化そのものへの理解につながると考えられ、今後、一般老化と共通する新規老化機序の解明並びに抗老化治療開発への足がかりとなると期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to elucidate the relationship between premature aging symptoms and metabolic abnormalities in Werner syndrome (WS) by revealing the metabolomic expression profile in WS. To date, we have established iPS cell lines from somatic cells of eight WS patients by introducing the Yamanaka four factors, and we have established iPS cell lines with the WRN gene, the causative gene, repaired using CRISPR/Cas9 (Kato H. Stem Cell Res. 2021). By inducing these cells to differentiate into MSCs and by further analysis, it has become clear that abnormalities in nucleic acid metabolism in WS impact premature aging phenotypes. We aim to further develop our understanding of the pathology and potential therapeutic approaches in WS.

研究分野：老化

キーワード：早老症 老化 ウェルナー症候群 iPS細胞 核酸代謝 細胞老化

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

遺伝性早老症であるウェルナー症候群 (WS) は、思春期以降に様々な老化徴候が出現し、促進されるため、ヒトにおける老化のモデル疾患として注目されている。糖尿病、動脈硬化、悪性腫瘍などを若年で高率に発症するが、その早期老化病態の背景にある機序は不明である。申請者はこれまで、複数の WS 患者から iPS 細胞を樹立、ゲノム編集技術を用いて原因遺伝子 WRN の遺伝子修復を行ったところ、分化細胞において早期老化が抑制されることを見出した。WS は種々の老化関連代謝疾患を合併するため、WS における代謝物の変化を探求することは、老化そのものへの理解につながると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、核酸代謝を中心とした代謝物の変化が、WS の早期老化徴候に与える影響を明らかにし、一般老化と共通する新規老化機序の解明並びに抗老化治療開発への足がかりとする。

## 3. 研究の方法

(1) WS-iPS 細胞由来間葉系幹細胞 (WS-iMSC) および WRN 遺伝子修復 iMSC を用いてメタボローム解析を行い、核酸代謝経路の異常の詳細を明らかにする。これにより、核酸代謝に関連するメタボライトの減少(または蓄積)がどの経路で生じているかを突き止める。

(2) 上記で得られた結果を元に、核酸関連代謝産物の補充が、WS-iMSC の早期老化フェノタイプを抑制するか、または、修復 iMSC の早期老化を誘導するかを検討する。

(3) 核酸代謝産物の補充によるフェノタイプの変化を観察した後、オミクス解析を行い、老化を取り巻く種々の特徴の変化を解析する。これにより、核酸代謝産物が有する老化への直接的な影響が明らかになる。

(4) これらにより得られた候補分子が、WS 患者から直接得られた検体や、WS-iPSC 由来分化細胞においても、実際に増減しているかを明らかにする。

(5) 抽出された核酸代謝経路に関連する遺伝子発現変化を解析で明らかにし、同遺伝子のノックアウトや強制発現、阻害剤の使用により、WS-iMSC の老化フェノタイプが抑制されるか否かを解析する。

(6) 候補代謝産物の補充や候補遺伝子のノックアウト・強制発現が、in vivo で再現されるかを、WS 研究で最も多く使われる動物モデルである、wrn-1 ノックアウト線虫 (*C.elegans*) において検討する。

## 4. 研究成果

本研究では WS におけるメタボローム発現プロファイルを明らかにすることで、WS の早期老化症候と代謝異常との関連を解明することを目的とした。これまでに 8 名の WS 患者由来体細胞に山中 4 因子を導入、iPS 細胞を樹立し、CRISPR/Cas9 により原因遺伝子 WRN を修復した iPS 細胞株を樹立した (Kato H. Stem Cell Res. 2021)。これらの細胞を MSC へと分化誘導することで、以下のデータを得た。

(1) 健常者 iPS 細胞由来 MSC に比して、WS-iMSC は早期老化徴候を示す (Funayama S, Kato H, et al. bioRxiv. 2021)。

(2) WRN 遺伝子を修復した iMSC(修復 iMSC)では、早期老化徴候が抑制される。

(3)トランスクリプトーム解析において、WS-iMSCおよびWS患者由来皮膚線維芽細胞では、DNA代謝における重要な律速遺伝子の発現が低下している。

(4)同遺伝子の代謝関連産物を補充することで、WS-iMSCの早期老化徴候が抑制され、細胞内における核酸代謝産物の濃度が上昇する。

(5) wrn-1 KO *C. elegans* においても同代謝関連産物の補充により、寿命が延長する。

以上から、WSにおける核酸代謝の異常が、早期老化症候へと与える影響が明らかとなった。今後の病態解明・治療開発へと発展させたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Misawa Tomoka, Hitomi Kazuhiro, Miyata Kenichi, Tanaka Yoko, Fujii Risa, Chiba Masatomo, Loo Tze Mun, Hanyu Aki, Kawasaki Hiroko, Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro, Nakamura Asako J., Ueda Koji, Yaegashi Nobuo, Takahashi Akiko	4. 巻 24
2. 論文標題 Identification of Novel Senescent Markers in Small Extracellular Vesicles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2421 ~ 2421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032421	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita Daisuke, Kato Hisaya, Kaneko Hiyori, Ishikawa Takahiro, Teramoto Naoya, Tsukagoshi Ayano, Maeda Yukari, Minamizuka Takuya, Hayashi Aiko, Shoji Mayumi, Sawada Daisuke, Funayama Shinichiro, Koshizaka Masaya, Ogata Hideyuki, Kubota Yoshitaka, Mitsukawa Nobuyuki, Takemoto Minoru, Yokote Koutaro, Maezawa Yoshiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Case of Werner syndrome with significant improvement of refractory skin ulcer despite fibroblast cellular senescence	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 239 ~ 241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.14546	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Koshizaka Masaya, Kaneko Hiyori, Maezawa Yoshiro, Yokote Koutaro	4. 巻 17
2. 論文標題 Lifetime extension and the recent cause of death in Werner syndrome: a retrospective study from 2011 to 2020	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-022-02383-w	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miller Danny E., Lee Lin, Galey Miranda, Kandhaya-Pillai Renuka, Tischkowitz Marc, Amalnath Deepak, Viithlani Avadh, Yokote Koutaro, Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro, Takada-Watanabe Aki, Takemoto Minoru, Martin George M., Eichler Evan E., Hisama Fuki M., Oshima Junko	4. 巻 59
2. 論文標題 Targeted long-read sequencing identifies missing pathogenic variants in unsolved Werner syndrome cases	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 1087 ~ 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2022-108485	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, et al.	4. 巻 109
2. 論文標題 A high prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 11 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2022.02.005	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hisaya, Maezawa Yoshiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Atherosclerosis and Cardiovascular Diseases in Progeroid Syndromes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 439 ~ 447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV17061	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加藤 尚也, 大内, 靖夫, 前澤, 善朗, 横手 幸太郎
2. 発表標題 早老症ウェルナー症候群の革新的治療開発
3. 学会等名 革新的医療技術創出拠点 令和4年度成果報告会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤尚也, 前澤善朗, 横手幸太郎
2. 発表標題 「老化」を治療する ~早老症研究から見た抗老化医療の今後の展望~
3. 学会等名 第64回 日本老年医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加藤尚也
2. 発表標題 早老症ウェルナー症候群におけるメタボロミクスを介した老化機序解明および老化バイオマーカーの開発
3. 学会等名 第64回 日本老年医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hisaya Kato, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote
2. 発表標題 Progeroid syndrome and insulin resistance
3. 学会等名 第65回 日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap <a href="https://researchmap.jp/C3I">https://researchmap.jp/C3I</a>
--

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