

研究課題名 レトロトランスポゾンから紐解く老化細胞の免疫応答変容

研究者氏名 三好 知一郎（理化学研究所生命医学研究センター チームリーダー）

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
（研究総括：三浦 正幸、2022年度発足、1期生）

研究の概要

老化過程におけるレトロトランスポゾンの発現上昇は、免疫応答異常に伴う慢性炎症に寄与し、加齢性疾患を促進することがわかりつつある。しかし、老化細胞におけるレトロトランスポゾンの動態と宿主の制御機構がよくわかっていないため、その分子の実態はよくわかっていない。本研究は、老化時に変容する免疫恒常性破綻のメカニズムを主にレトロトランスポゾンから解き明かし、老化表現型の緩和につながる分子基盤を明らかにする。そのためにオミクス解析からその動態制御を調べ、レトロトランスポゾンに由来する蛋白質・核酸分子が免疫応答を惹起する機序を解析することによって上記の課題に取り組む。

提案研究終了時の達成目標（簡潔に記載）

レトロトランスポゾンが老化細胞の免疫応答異常に寄与する機序を明らかにし、その操作手法の導出を目指す。

提案研究の独創性・新規性・優位性（国内外の類似研究との比較のうえ記述）

これまでのレトロトランスポゾン研究では、エピジェネティック修飾による転写抑制、疾患原因となる挿入変異の解析などに焦点が当てられてきたが、プロテオミクス解析手法の導入により、その転移（移動）機構がわかってきた。後者の実績をもつ申請者が、老化・免疫分野の研究者との連携のもと、近年注目されているレトロトランスポゾンが引き起こす老化細胞の免疫応答異常に深く切り込み、その老化表現型への寄与を分子レベルで解明することに本研究の独創性・新規性がある。特に老化細胞を用いたオミクス解析は、レトロトランスポゾン研究に従事してきた申請者による着眼点と手技によって初めて実行可能となる。

提案研究の挑戦性

老化・加齢に伴う免疫応答変容の実態解明とその操作手法の導出を、レトロトランスポゾン研究と老化研究の融合から目指す異分野連携による挑戦的な試みである。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さががけ研究成果の将来展開

様々な生物種で老化に伴うレトロトランスポゾンの高発現が観察されているが、その役割はよくわかっていない。本研究からレトロトランスポゾンが有する生体変容ポテンシャルの普遍性と進化的役割について議論し、各生物のゲノム構築原理と疾患との関連を再考する新たな学問分野に貢献。

(2) さががけ研究成果と社会との将来の接点（新技術の創出・知的財産権の取得及び活用、又は社会普及・社会受容等）

レトロトランスポゾンといった内因性免疫原の利用は、がん免疫療法への波及効果も期待されている。レトロトランスポゾンの異所性発現・制御が可能となれば、老化とがんという現代社会が抱える2大医療問題へ同時にアプローチする医療技術へと展開することも期待される。

