

研究課題名 加齢による胸腺の退縮における胸腺上皮細胞変容の基盤研究

研究者氏名 大東 いずみ (徳島大学先端酵素学研究所 教授)

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

胸腺はT細胞の産生器官であり、胸腺退縮によるT細胞産生の低下は獲得免疫機能低下や加齢関連疾患の発症などに関与する。本研究では、胸腺の機能を主に担う胸腺上皮細胞での加齢に伴う胸腺退縮における細胞変容の基盤となるメカニズムの解明を目指す。具体的には、様々な細胞で老化との関連性が示されているものの、胸腺上皮細胞では明らかにされていない栄養代謝とオートファジー機能の変動が胸腺機能にもたらす影響を明らかにする。また、生体内で最も早期に退縮する胸腺をモデル器官とし、生体における胸腺退縮の本質に迫る。

提案研究終了時の達成目標 (簡潔に記載)

胸腺上皮細胞での栄養代謝やオートファジー機能の加齢による変動が胸腺機能にもたらす影響と、生体における胸腺退縮の意義の解明。

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)

様々な細胞で老化と細胞内栄養代謝やオートファジー機能の変動との関連性が示されているが、これらが胸腺上皮細胞変容と胸腺機能にもたらす影響は明らかにされていない。また、免疫機能の向上を実現する胸腺再生の技術開発を目指す基礎研究は行われているが、胸腺の早期退縮の意義は解明されていない。本研究は、生体内で最も早期に退縮する胸腺を器官退縮のモデル器官とし、栄養代謝関連分子やオートファジー関連分子による胸腺上皮細胞の老化制御機構研究を推進すると共に、胸腺退縮の全身的な意義解明を目指す点で新規性かつ優位性のある研究である。

提案研究の挑戦性

胸腺を加齢に伴う器官退縮のモデル器官とし、免疫機能老化の原理解明と生体老化の根本的な理解前進を目指す。

研究の将来展望

(1) 学術研究としての、さきがけ研究成果の将来展開

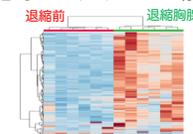
加齢による獲得免疫機能低下に対する対処法、および、老化メカニズムに立脚した適切な疾患予防法、治療法の開発へと展開する (医学分野への展開)。

(2) さき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)

生体機能の加齢変容への対処法開発へと展開することにより、高齢者の生活と生命の質を向上し、健康長寿社会の実現に寄与する。

① 加齢に伴う栄養代謝の変動と胸腺退縮への影響の解明

- 網羅的なメタボローム解析



- 胸腺退縮依存的に変動する代謝物の同定と可視化
- 変動が検出された代謝物の胸腺上皮細胞でのプールサイズの変動

胸腺機能への影響

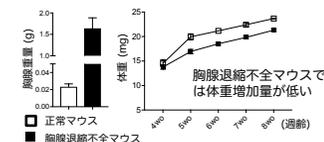
関連性

② 加齢によるオートファジー関連分子の変容と新規オートファジー受容体 Calcoco1機能の解明

- 加齢に伴う胸腺上皮細胞でのオートファジー活性の変容
- 胸腺上皮細胞機能と胸腺退縮制御におけるCalcoco1の機能意義
- 胸腺以外の組織の老化制御におけるCalcoco1の機能意義

③ 胸腺退縮の意義の解明

- 胸腺退縮不全マウスを用いた全身的な解析



胸腺退縮が生体機能の正常稼働に必要である可能性

生体機能における胸腺退縮の意義を積極的に知る

- T細胞de novo生成回復マウスの作製と全身的な解析

