

研究課題名 プロテオームから紐解く加齢性転写後調節異常と老化メカニズム

研究者氏名 高杉 征樹 (大阪公立大学 大学院医学研究科 講師)



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 教授、2022年度発足) 2期生

研究の概要 : 老化が各種プロテオスタシス制御機構やトランスクリプトームの加齢変化により駆動される可能性が注目を集める中、それらを細胞・組織の表現型に結びつけるプロテオームが実際にどのように変化しているのかという観点がこれまでの老化研究には十分に備わっていなかった。本研究では独自に構築した、かつてない解像度でプロテオームの加齢変化を解き明かしたMouse aging proteomic atlasのデータに基づき、① 2大タンパク質分解系であるリソソーム系とユビキチン-プロテアソーム系が具体的にどのようなプロテオームの加齢変化を通じて老化に影響を及ぼすのか、そして② プロテオームの加齢変化の主要な特徴であった細胞外沈着物の形成機構と老化促進作用を解明する。

提案研究終了時の達成目標 : ① リソソーム/プロテアソーム系が駆動するプロテオームの加齢変化を解明する。② 細胞外沈着物の形成機構と老化促進作用を解明する。

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)

Mouse aging proteomic atlasは30ヶ月齢までのマウスの多くの組織を解析し、細胞外マトリックス濃縮画分についても解析を行って構築したこれまでに無く包括性の高い老化プロテオームデータであり、本研究ではその構築を通じて培った技術を活かし、この未発表データセットを利用しながら、このデータセットの活用から初めて見えてきた着眼点に基づいて研究を進める。一方でこれまでの老化プロテオームデータは単独の組織を用いたり20ヶ月齢未満の十分に老化していないマウスを用いており、細胞外沈着物の形成や加齢性転写後調節異常の特徴を捉える事ができておらず、本研究の着眼点を導き得ない。

提案研究の挑戦性 : 本研究は老化と関わりがある事が既に証明されている特定の分子機構に焦点を絞ったものではなく、技術的困難さなどから十分に解析されてこなかったプロテオーム/マトリソームを起点として新たな老化メカニズムの解明を目指すものである。

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

- ① 本研究が達成される事でプロテオスタシス制御機構の加齢変化が老化に影響を及ぼす分子メカニズムを包括的に評価する事が可能になる。
- ② 加齢性細胞外沈着物が老化の根本的なメカニズムの一つである事が示されれば、この新しい観点から老化研究の裾野が飛躍的に広がってゆく。

(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)

(例) 加齢性細胞外沈着物を標的とした抗ECMタンパク質中和抗体による老化治療法の原理証明を通じた老化抑制法開発の活性化。

