

大阪科学・大学記者クラブ 御中

(同時提供先：文部科学記者会、科学記者会)

2024年10月16日

大阪公立大学

～老化の理解と加齢性疾患の予防に向けて～ さまざまなタンパク質の老化による量的変化を網羅的に分析

<ポイント>

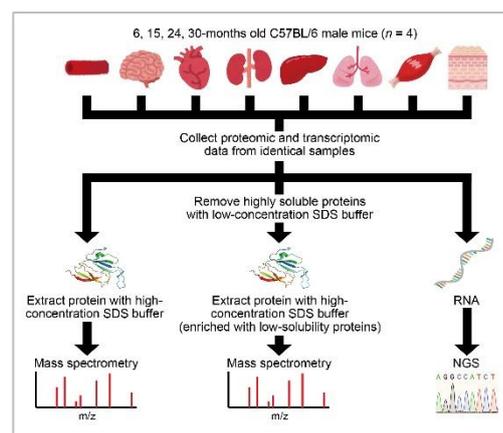
- ◇若齢～老齢マウスの主要組織 8 種類における全てのタンパク質と RNA を解析し、加齢により変化する遺伝子を網羅したデータベースを構築。
- ◇タンパク質レベルの加齢変化の大きな特徴として、細胞外マトリックス^{*1} のタンパク質の増加が多くの組織において認められた。
- ◇分子レベルの老化メカニズム解明の加速に期待。

<概要>

超高齢社会の日本において、生活習慣病やアルツハイマー病などの加齢性疾患の予防は喫緊の課題です。その解決には、まず、老化が身体に分子レベルでどのような変化を与えるかを包括的かつ定量的に評価することが重要です。これまでに、生体細胞内においてどの程度 mRNA が生成されているかを把握し、主要組織の加齢変化を描いたアトラス（地図）は整備されてきました。しかし、mRNA から翻訳されて生じ、実際に細胞や組織の機能を担うタンパク質については、その存在量が必ずしも対応する mRNA の量だけで決まるわけではないにも関わらず、加齢に伴うタンパク質の変化のアトラスはまだ整備されていませんでした。

大阪公立大学大学院医学研究科病態生理学の高杉 征樹講師、大谷 直子教授らの研究グループは、若齢（6ヶ月齢）～老齢（30ヶ月齢）のマウスの脳、動脈、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、皮膚の全組織画分^{*2} および細胞外マトリックス濃縮画分^{*3} のプロテオーム^{*4} と、トランスクリプトーム^{*5} を解析することにより、包括性の非常に高いデータベース“[Mouse aging proteomic atlas](https://aging-proteomics.info/)”を構築。このアトラスを用いることで、主要組織において加齢の影響を受けるタンパク質群の特徴を解析することが可能になり、多くの組織において細胞外マトリックスのタンパク質が加齢によって増加していることが判明しました。本研究結果は、分子レベルの加齢変化の把握に貢献することが期待できます。

本研究成果は、国際学術誌「Nature Communications」に2024年10月2日にオンライン掲載されました。



Mouse aging proteomic atlas の
トップページイメージ

<https://aging-proteomics.info/>

アンチエイジングに注目が集まる昨今ですが、加齢変化そのものの理解が未だ不十分な実態があります。本研究では哺乳動物モデルとしてマウスを用い、タンパク質の発現パターンを組織横断的に、若齢動物から十分に老化した高齢マウスまで含めて包括的に評価した、老化のサイエンスを支える情報基盤を確立しました。



高杉 征樹講師

<研究の背景>

加齢はさまざまな慢性疾患の大きなリスクファクターです。老化を駆動する上流の分子機構を抑制することができれば、効率的かつ効果的に加齢性疾患の予防が可能と考えられ、超高齢社会を突き進む日本において喫緊の課題といえます。その実現に向けた確固たる基盤を築くため、まず老化が身体を分子レベルでどのように変化させるかを、包括的かつ定量的に評価することが極めて重要です。しかし、mRNA レベルにおける遺伝子発現パターンに関しては、主要組織の加齢変化を描いたアトラスが既に整備されているものの、より細胞の機能に直結するタンパク質レベルにおける遺伝子発現パターンに関しては、加齢変化の評価が十分になされてきませんでした。

<研究の内容>

本研究では、6、15、24、30 ヶ月齢マウスの脳、動脈、心臓、腎臓、肝臓、肺、骨格筋、皮膚の全組織画分および細胞外マトリックスタンパク質濃縮画分のプロテオームと、トランスクリプトームを解析し、[Mouse aging proteomic atlas](#) を構築しました。組織毎に独自に抽出条件を検討した細胞外マトリックスタンパク質濃縮画分の解析を追加することにより、年齢依存的なタンパク質の同定数は倍化。この包括性の非常に高いプロテオームデータから、組織間で共通するプロテオームの加齢変化および転写後調節異常の影響を受けるタンパク質群の特徴を、解析することが可能になりました。全組織画分と細胞外マトリックスタンパク質濃縮画分のいずれについても調べた全ての組織において、加齢に伴い増加するタンパク質の中に細胞外マトリックスタンパク質が強く濃縮されていました。さらに、加齢に伴う細胞外マトリックスのタンパク質の増加とミトコンドリア膜タンパク質の減少は、RNA レベルの変化を伴わない傾向が認められ、これらのタンパク質が加齢性転写後調節異常の代表的な標的であることが示されました。

<期待される効果・今後の展開>

遺伝子機能の発現に直結するタンパク質の量について、さまざまな組織における加齢変化を詳細に明らかにしたことで、分子レベルの加齢変化の全体像の理解が飛躍的に改善しました。さらに mRNA レベルの解析では見えなかった、タンパク質レベルでのみ認められる加齢変化、すなわち加齢性転写後調節異常の全体像と特徴を捉えたことで、細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を含む潜在的な老化の要因が新たに多数浮上してきました。今後の老化のサイエンスの基盤として、老化メカニズムの解明を加速させていくことが期待されます。

<資金情報>

本研究は、JST さきがけ「加齢による生体変容の基盤的な理解」(JPMJPR2384) の支援を受けて行われました。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Nature Communications

【論文名】 An atlas of the aging mouse proteome reveals the features of age-related post-transcriptional dysregulation

【著者】 Masaki Takasugi*, Yoshiki Nonaka, Kazuaki Takemura, Yuya Yoshida, Frank Stein, Jennifer J. Schwarz, Jun Adachi, Junko Satoh, Shinji Ito, Gregory Tomblin, Seyed Ali Biashad, Andrei Seluanov, Vera Gorbunova, Naoko Ohtani* (* 共同責任著者)

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52845-x>

<用語解説>

- ※1 細胞外マトリックス：組織・臓器中に存在する非細胞性の構成成分。
- ※2 全組織画分：組織全てのタンパク質を含んだ試料のこと。全組織画分を解析すると組織全体の状態が把握できる。
- ※3 細胞外マトリックス濃縮画分：可溶性の高いタンパク質を洗い落とし、それ以外のタンパク質をより高い解像度で解析できるようにしたサンプル。
- ※4 プロテオーム：タンパク質 (protein) と、総体を意味する (ome) を合わせた造語がプロテオーム (proteome) である。プロテオーム解析により対象物に含まれるタンパク質を網羅的に解析することができる。
- ※5 トランスクリプトーム：生命の地図である DNA は一度 RNA に転写されてからアミノ酸に翻訳された後、立体構造が整えられて機能を持つタンパク質となる。RNA は転写による産物のため、転写物 (transcript) と、総体を意味する (ome) を合わせた造語がトランスクリプトーム (transcriptome) である。トランスクリプトーム解析により対象物に含まれる RNA を網羅的に解析することができる。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科病態生理学

講師：高杉 征樹 (たかすぎ まさき)

TEL：06-6645-3711

E-mail：mtjfc@gmail.com

教授：大谷 直子 (おおたに なおこ)

E-mail：naoko.ohtani@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：谷

TEL：06-6605-3411

E-mail：koho-list@ml.omu.ac.jp