

機能低下

全ライフコースを対象とした
個体の機能低下機構の解明



研究開発目標

全ライフコースを対象とした
個体の機能低下メカニズムの解明



研究開発総括 (PS)

西田 栄介

理化学研究所
生命機能科学研究センター
センター長



研究開発副総括 (PO)

原 英二

大阪大学 微生物病研究所
教授

本研究開発領域では、全ライフコースを対象として、個体の機能低下メカニズムを解明することにより、機能低下の評価・制御を可能とするなど、将来の健康・医療につながるシーズ創出を目指します。

生体は発生から死に至るまでの間、自らを取り巻く外部環境から様々な刺激を常に受けています。それら個体への外的要因が、内的・遺伝的な要因に影響を与え、また長い時間軸に渡って影響を及ぼすことで、結果として個体の機能低下を引き起こすことが明らかになってきました。また、それらの反応が次の世代の機能に影響を与えることも示唆されています。

しかし、外部環境からの刺激などに対する反応が、個体中でどのような因子により記憶され、また、どのようにして長い時間をかけて個体の機能に影響を与えて、個体の機能低下を引き起こすのかといった基本的なメカニズムはほとんど明らかになっていません。

本研究開発領域では、発生、免疫、幹細胞、タンパク質品質管理機構、エピジェネティクス等の幅広い研究分野を結集して、全ライフコースを対象とした個体の機能低下のメカニズムの解明に挑み、その評価や制御のための基盤的な技術シーズの創出に取り組みます。

Advisor

一條 秀憲

東京科学大学 総合研究院
高等研究府 特別名誉教授

今井 俊夫

神戸大学 大学院医学研究科
特命教授

倉永 英里奈

東北大学
大学院生命科学研究所 教授

竹田 潔

大阪大学 大学院医学系研究科
教授

松崎 文雄

京都大学 医学研究科
メディカルイノベーションセンター
特任教授

柳田 素子

京都大学 大学院医学研究科
教授

成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム^(*)

上村 匡

京都大学大学院生命科学研究所
教授



幼い個体は食餌から栄養を摂取し、劇的な成長を遂げます。この成長期での栄養環境(栄養履歴)は、成熟個体の生殖能力や老化などの後期のライフイベントにまで影響を与えることが示唆されています。このメカニズムを、種を越えて保存された生命現象の理解に貢献しているショウジョウバエを用い、独自開発した個体活動自動測定システムを導入して解明します。さらに、時間と共に低下する個体機能をコントロールする方策を探ります。

成体脳神経幹細胞の機能低下メカニズムの解明と^(*)

影山 龍一郎

理化学研究所脳神経科学研究センター
センター長



神経幹細胞は加齢とともに増殖能や分化能を失い、非活性化状態になります。胎生期は Hes1 が Ascl1 の発現振動を誘導して活性化状態になるが、成体期では Ascl1 の発現が抑制されて非活性化状態になると考えられます。本研究では、Ascl1 の発現振動によって成体脳神経幹細胞の活性化を試み、活性化に関わる他の遺伝子も同定します。本解析から、神経幹細胞の機能低下メカニズムを解明し、再活性化に向けた技術開発を目指します。

プロテアソーム機能調節介入による健康寿命の延長^(*)

村田 茂穂

東京大学大学院薬学系研究科
教授



プロテアソームは細胞内タンパク質恒常性維持に必須の超分子複合体プロテアーゼです。線虫やハエではプロテアソーム機能増強による個体寿命延長が実証されていますが、哺乳類では機能増強のための介入方法が存在しません。本研究では、加齢に伴うプロテアソーム機能低下機構、プロテアソーム機能低下が個体機能低下を招く過程の理解を通じて、プロテアソーム機能増強による哺乳類個体寿命延長の実証と介入方法の創出を目指します。

時空間老化制御マウスを用いた細胞老化が及ぼす個体生命機能の理解^(*)

山田 泰広

東京大学大学院医学系研究科
教授



独自に開発した様々な細胞老化制御マウスを使って、「細胞老化」が及ぼす「個体レベルでの生命機能」への影響について解析します。細胞老化による細胞自律的变化のみならず、非自律的な近接相互作用、さらには臓器間での遠隔相互作用を解析し、細胞レベルから個体レベルに至るいくつかの階層における生体応答の包括的な理解を目指します。さらに、細胞老化に介入することで、細胞老化に関連した個体生命機能の制御を試みます。

精子形成を支える幹細胞のホメオスタシスと機能低下^(*)

吉田 松生

基礎生物学研究所
教授



長期間(ヒトでは数十年)にわたって多数(数兆個)の精子を作ることは、生命を次世代へと受け継ぐために不可欠な営みです。本研究では、精子を作るおおもとの幹細胞が長期間安定してホメオスタシス(定常状態)を維持する仕組みとともに、幹細胞が長期間働くことが精子形成の質的・量的な機能低下を引き起こす仕組みを調べます。これによって、成体期のホメオスタシスと加齢期の機能低下を一連のライフコースとして理解します。

ミトコンドリアの経年劣化による個体機能低下の分子基盤^(*)

石原 直忠

大阪大学大学院理学研究科
教授



加齢に伴いミトコンドリア内部の遺伝子(mtDNA)に変異が蓄積し、呼吸低下・酸化ストレス増加等のミトコンドリア機能低下が観察されます。しかし変異型 mtDNA の体中での増え方(遺伝機構)の多くは不明です。本研究では変異型 mtDNA を持つモデルマウス群を構築し、経年的な機能低下に至る分子基盤の理解を通じて、mtDNA を正常に保つことで老化や様々な病態進行を抑制する新技術の構築を目指します。

全ライフコースおよび次世代におよぶエピジェネティック記憶の研究^(*)

武田 洋幸

京都産業大学 生命科学部
教授



生物個体は、環境からの様々な刺激を受容、応答し、epigenetic 修飾としてゲノム上に記憶します。特に個体発生、成長期に受けた環境刺激は、その刺激がなくなっても影響が長期間残存し、時として生涯(全ライフコース)、さらに生殖細胞を通して次世代へ伝わる例も報告されています。本研究では、優れたモデル生物であるメダカを用いて、幼魚期の高脂肪食に対する影響を中心に、epigenetic 記憶の長期間の維持や次世代への伝達の理解を目指します。

**睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下
～睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用～^(*)**



林 悠
東京大学大学院理学系研究科
教授

睡眠の質は、レム睡眠とノンレム睡眠のサイクル、すなわち睡眠構築で決まります。睡眠構築は成長や老化に伴い大きく変化し、その異常は様々な疾患で見られます。しかしながら、高等脊椎動物固有の現象である睡眠構築の意義はわかっていません。本研究では独自の睡眠構築制御技術を活かし、睡眠構築の加齢変化や破綻の機序及び個体機能への影響を解明し、睡眠構築を標的とした健康寿命延長のための革新的な治療法開発を目指します。

**T細胞の老化、疲弊による生体機能不全と
その解除方法の開発^(*)**



吉村 昭彦
慶應義塾大学医学部
教授

加齢に伴う自己免疫疾患やがんの発症には免疫系の機能低下、特にT細胞の疲弊と老化が重要であると考えられています。また老化T細胞は慢性炎症を起こし、腫瘍化しやすいことも知られています。老化/疲弊T細胞が生まれる本質的な原因や環境因子は十分解明されていません。本研究では遺伝子改変マウスや新規培養技術を用いてT細胞の疲弊と老化のメカニズムを解明し、良質なメモリーT細胞へと回復させる方法の開発を目指します。

AMED-CREST 令和元年度採択 (令和元年度～令和6年度) …… 第3期

**老化リボソームの実体解明と
機能強化による健康寿命の延長**



稲田 利文
東京大学医科学研究所
教授

加齢に伴う異常タンパク質の蓄積は、タンパク質の恒常性を破綻させ、様々な細胞機能障害を引き起こします。従って、翻訳の正確性を向上させ、異常タンパク質の合成自体を抑制することは、老化抑制の有効な手段です。本研究では、加齢に伴うリボソーム機能の変化を正確に評価し、かつリボソームの品質を制御する方法の開発を目指します。さらに、リボソーム機能増強による哺乳類個体寿命延長を担う分子標的の同定を目指します。

**加齢や炎症に伴う
組織の再構築と機能低下^(*)**



小川 誠司
京都大学大学院医学研究科
教授

一見正常に見える組織において、加齢に伴って、がんで特徴的に認められる遺伝子の変異を有するクローンの拡大が頻繁に生じていることが報告され、がんの前駆病変として注目を集めています。本研究では、加齢に伴う正常組織の遺伝子変異クローンの拡大が、ライフサイクルを通じた臓器機能の低下や変調にどのような影響を及ぼすか、また、様々な環境因子がクローン拡大にどのような影響を及ぼすかについて明らかにします。

**加齢に伴う老化細胞蓄積メカニズムと
その病的老化形質に対する関与の解明**



南野 徹
順天堂大学大学院医学研究科
主任教授

加齢やそれに伴う生活習慣病は、ヒトの体内に老化した細胞の蓄積を促進することで、心臓病・動脈硬化や脳卒中などの加齢関連疾患の発症や健康寿命の短縮に関わっていると考えられています。その詳細な機序については明らかではありません。そこで本研究では、加齢に伴う老化細胞の蓄積が加速される機序を明らかにすることで新しい抗老化治療開発の基盤とすることを目指します。

**加齢性心不全発症における
心筋ターンオーバーの役割^(*)**



木村 航
理化学研究所生命機能科学研究センター
チームリーダー

加齢は心血管疾患発症の最大のリスク因子であり、我が国での心不全患者の多くは高齢者です。しかし加齢に伴う心不全発症の機序は不明です。我々は酸素代謝による酸化ストレスが加齢による心筋細胞の入れ替わり(ターンオーバー)の枯渇に重要な役割を果たすことを示唆する結果を得ています。そこで本研究課題では、心筋ターンオーバーが加齢性心不全発症に与える影響と、酸化ストレス抑制によるその発症抑制の可能性を探ります。

**加齢に伴って変化する新規マクロファージ
サブタイプの同定とその制御機構の解明^(*)**



佐藤 荘
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 教授

私達は加齢に伴って癌、メタボリックシンドローム、感染症などの様々な病気にかかり易くなります。これは“免疫系の老化”が原因の1つと考えられます。そこで、加齢によって変化する免疫細胞と病気との関係性の研究は、病態解明・治療薬開発へと繋がります。本研究では、免疫系の中でもマクロファージに焦点を絞って、老化によって影響を受ける新規マクロファージとその分化メカニズム、病気との関係性について研究を行います。

PRIME 平成29年度採択 (平成29年度～令和2年度) …… 第1期

生殖腺によるオートファジー活性化を介した 寿命制御機構の解明^(*)

中村 修平

奈良県立医科大学学生化学講座
教授



生殖腺は精子や卵を作るだけでなく、個体の寿命にも影響を与えることが知られていますが、その分子機構はよく分かっていません。近年、生殖腺からのシグナルが細胞内分解経路であるオートファジーを活性化し、寿命延長に寄与することが示唆されています。本研究開発では、このカスケードの鍵となる候補分子の全ライフコースを対象とした解析を行い、生殖腺によるオートファジー活性化を介した寿命制御機構の解明を目指します。

線維化誘導 - 病原性ヘルパーT細胞による 免疫ノエイジング病態形成機構の解析と病態制御^(*)

平原 潔

千葉大学大学院医学研究院
教授



身体の老化にともない、免疫系では免疫老化（免疫ノエイジング）がおこり、難治性疾患や感染症に罹りやすくなります。免疫ノエイジングの制御は、健康寿命の延長にむけて重要な課題ですが、その詳細は不明です。我々は、最近、組織の線維化を誘導する病的な免疫細胞の同定に成功しました。本研究課題では、この病的な免疫細胞の出現・増加という観点から免疫ノエイジングを解析し、老化関連疾患の病態解明を目指します。

全身の発生と恒常性を支える 細胞系譜をまるごと観察するテクノロジー^(*)

谷内江 望

Associate Professor and Research Director, University
of British Columbia, School of Biomedical Engineering



哺乳動物の受精卵から個体全身が発生する際の細胞系譜や個体が恒常性を保つために繰返される細胞分裂の系譜全てを十分な解像度で追跡する技術はこれまでに実現されていません。本研究開発では、ゲノム編集とDNAバーコード技術によって細胞系譜を記録するDNAメモリーシステムを持つマウスを作成し、発生から老化まで、すべてのライフコースを通じて、全身機能の恒常性を支える細胞動態を捉える技術群を開発します。

老化の遺伝学的・ 非遺伝学的分子基盤の解明^(*)

兪 史幹

理化学研究所開拓研究本部
主任研究員



本研究は、ショウジョウバエを用いて、老化メカニズムの解明を目指します。そのために、発生中の環境が後々の老化に与える影響や腸幹細胞における老化の影響を調べます。また、ショウジョウバエの遺伝学を最大限に活かすことで、老化やささまざまなストレスに強い個体を作り、その個体を調べることで老化やストレス耐性のメカニズムを解明します。このように多角的なアプローチにより、老化プロセスの統合的理解を目指します。

液性免疫機能の 経年劣化メカニズムの解明^(*)

馬場 義裕

九州大学生体防御医学研究所
教授



年齢とともに免疫機能が低下していくと、感染症の重症化や免疫寛容維持機構の破綻による自己免疫疾患発症のリスク増大につながると考えられていますが、その仕組みは理解されていません。本研究では、液性免疫を担うB細胞の加齢にともなうサブセット変化と機能の経年劣化、さらに、それらを支える分子基盤を解明し、B細胞の液性免疫機能低下と自己免疫病態への関与を明らかにすることを目指します。

組織マクロファージの変遷による 個体の機能低下機構の解明^(*)

藤生 克仁

東京大学大学院医学系研究科
特任准教授



多くの臓器・組織にマクロファージが存在していますが、その生理的機能ははまだ良く分かっていません。組織マクロファージは自分が身を置いた組織で、その組織特異的な機能を発揮し、個体の機能を維持していると考えられています。循環器系組織を中心にこの恒常性維持機構を明らかにし、さらに生涯を通じた変化・破綻機序を解明することで、個体の機能低下を生じさせる鍵を同定し、個体の機能低下の抑制法の創出を目指します。

細胞障害関連分子 (DAMPs) が 加速する炎症と免疫老化メカニズムの解明^(*)

柳井 秀元

東京大学先端科学技術研究センター
特任准教授



生体は一生の間に紫外線や外来微生物の感染、外傷などの多様な障害・ストレスを受けています。このような障害・ストレスに際し、細胞障害関連分子 (DAMPs) と呼ばれる分子群が生体内に放出されることが知られていますが、DAMPs が個体の機能低下と疾患発症に与える影響については未だ多くのことが不明のままです。本研究ではDAMPsによる炎症及び免疫老化の促進機構と疾患発症との関わりについて解明を目指します。

時計老化に基づく個体の機能低下を 分子レベルで解明する^(*)

吉種 光

東京都医学総合研究所
基礎医学研究分野 プロジェクトリーダー



睡眠障害、発ガン、高血圧やメタボリック症候群など現代病とも呼ばれる疾病の多くは、体内時計の攪乱に起因する可能性がマウスモデルなどで示され、さらにこれら体内時計の異常に基づく個体の機能低下は、一般成人が老化に伴って発症する機能低下と酷似しています。個体老化に伴う体内時計の異常を時計老化と定義し、老化に伴う個体の機能低下の一部は時計老化による出力異常である、という作業仮説を分子レベルで検証します。

**ストレス経験が長期にわたり
個体に及ぼす影響の解明と制御^(*)**



安部 健太郎
東北大学大学院生命科学研究所
教授

精神的ストレス経験は、脳の慢性的な機能低下をおこし、それにより全身性の機能低下が誘発されますが、その詳細は不明です。本研究では、研究代表者によって開発された独自技術を使用し、慢性的ストレスを負荷したマウスの状態を、脳内細胞の転写因子活性に着目し、定量的に評価します。新たに転写因子活性を指標にすることで、ストレスによる個体機能低下の新規予防的介入法または機能低下に対する対処療法の開発を目指します。

**代謝疾患の母子間エピゲノム
遺伝機構の解明^(*)**



井上 梓
理化学研究所生命医科学研究センター
チームリーダー

肥満人口が急増している昨今の世界情勢のもと、肥満に伴う生活習慣病の遺伝性が注目されています。二型糖尿病を罹患した母体から生まれた子において代謝疾患リスクが高まる現象があり、その遺伝に配偶子のエピゲノムが関与することが示唆されていますが、その機構は不明です。そこで本研究開発では、独自のマウスモデルと微量エピゲノム解析技術などを用いて、ゲノム変異によらない代謝疾患の母子間遺伝機構の解明を目指します。

**個体の機能低下の抑制にミトコンドリア
オートファジーが果たす役割の解明^(*)**



神吉 智丈
新潟大学大学院歯学総合研究科
教授

ミトコンドリアの機能低下は、加齢により進行する個体の機能低下の一要因です。マイトファジーは、機能低下に陥ったミトコンドリアを分解することでミトコンドリアの機能維持に貢献すると考えられていますが、その動物個体での理解は進んでいません。本研究では、マイトファジーが動物個体でミトコンドリアの機能維持に重要であることを示し、さらに人為的なマイトファジーの誘導により個体の機能低下を防ぐ方法の創出を目指します。

**社会環境が個体の機能低下に及ぼす
影響とそのメカニズムの解明^(*)**



古藤 日子
産業技術総合研究所
生物プロセス研究部門 主任研究員

生物の健康と寿命は個体をとるべく社会的環境に影響され、特に社会的孤立環境は寿命を短縮させる危険要因の一つとして知られています。本研究は高度な社会性を有し比較的短時間で老化プロセスを評価可能な労働アリをモデルとし、全ライフコースに渡り経験してきた社会的環境が個体の機能低下に及ぼす影響を明らかにし、統合的オミックス解析により生物が共通して備える社会環境と個体機能の連関メカニズムの理解を目指します。

**長時空間において進行する
心身機能老化の超マルチスケール解析^(*)**



佐々木 拓哉
東北大学大学院薬学研究科
教授

老化に伴う心身機能低下は、遺伝子発現から多臓器連環まで、全身で随時、非線形的に生じる連鎖的な反応です。こうした複雑な生命現象の理解を目指して、本研究では、一つの動物個体が老化に至る時間次元において、多数の生体反応を網羅的に計測し、生体因子群がどのように時空間的に蓄積され、その変動が老化に寄与するか明らかにします。多数の実験手技を融合し、分子から個体レベルの研究階層を縦断的に取り扱います。

**上皮幹細胞の老化プロセスの包括的理解：
分裂頻度の異なる幹細胞に着眼して^(*)**



佐田 亜衣子
熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS)
特任准教授

古典的なモデルにおいて、組織幹細胞は、分裂頻度を低く抑えることで、DNA 損傷・テロメア短縮等の影響を最小限にし、老化を防ぐと考えられてきました。しかし我々は近年、マウス表皮においては、分裂頻度の低い細胞だけでなく、活発に分裂する細胞も、長期的な幹細胞として働くことを発見しました。本研究では、分裂頻度の異なる幹細胞に着目し、皮膚、口腔、眼の3つの上皮組織において幹細胞老化の共通原理を探ります。

**アミノ酸応答異常による
個体の機能低下機構の解明^(*)**



福山 征光
東京大学大学院薬学系研究科
講師

我々の体は、食生活の変化に適応し、恒常性を維持する能力を秘めています。近年、このような食餌環境適応機構の破綻が、ストレス耐性の低下や老化進行に関与することが示唆されています。本研究では、食餌中のアミノ酸に対する個体レベルでの応答機構を明らかにし、その破綻がライフコースにおける発生発達や老化にどのような影響を与えるか解析することで、機能低下の制御に向けた基盤的技術のシーズを創出することを目指します。

老化に伴う神経可塑性遺伝子の発現変化^(*)



本城 咲季子
筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIMS) 助教

脳は経験に応じて神経間の情報伝達効率を変化させますが、この現象を神経の可塑性と呼びます。老化に伴い、この神経の可塑性は低下します。本研究開発は、遺伝子発現解析を通じ、老化に伴って神経が可塑性、つまり経験に応じて変化する能力を失う原因の解明を目指します。本研究開発により、新たな神経活動可視化ツールの開発や、老化に伴う神経の可塑性低下予防の創薬ターゲットの発見に繋がる事が期待されます。

個人差

ストレス

老化

免疫記憶

マルチセンシング

感染症創薬基盤

プロテオスタシス

早期ライフ

適応修復

機能低下

FORCE

LEAP

終了領域課題

腸管エコシステムの恒常性の変容に起因する、社会性行動を制御する脳機能低下メカニズムの解明^(*)



宮島 倫生
慶應義塾大学 医学部解剖学教室
特任講師

腸管は多様な腸内細菌と腸管細胞とが相互作用することで複雑な腸内生態系を形成し恒常性を維持しています。本研究課題では腸管における免疫バランスや腸内細菌叢の変化が個体の行動を制御する脳機能にどのように影響を及ぼし脳機能低下へとつながるのかについて、特に社会性行動を制御する脳機能に焦点を絞り研究を進めます。そして脳機能低下の抑制や評価マーカーへとつながりうる化合物を同定することを目指します。

長期造血幹細胞から見た造血系における加齢性変化メカニズムの解明^(*)



宮西 正憲
神戸大学大学院医学研究科
特命教授

毎日数千億もの新しい血液細胞が、造血幹細胞を頂点とする造血システムの中で産生されます。なかでも生涯に渡る寿命を有する長期造血幹細胞には、加齢に伴う変化が蓄積することで、造血機能の低下を引き起こすと考えられています。しかし、細胞の希少性ゆえ、その詳細は不明なままです。本研究では、独自に開発した長期造血幹細胞モニタリングシステムを用い、造血系における加齢性変化とそのメカニズムの解明を目指します。

PRIME 令和元年度採択 (令和元年度~令和4年度) 第3期

エンハンサーの包括的同定による生体内ニューロンの発生・老化機構の解明^(*)



岸 雄介
東京大学定量生命科学研究所
准教授

思考や行動を司る脳において中心的な役割を果たすニューロンの成熟過程では、外界刺激に応じて回路を組み替えるためのニューロン可塑性を獲得しますが、一方で加齢に伴いニューロン可塑性は失われニューロンの機能は低下していきます。本研究では、ニューロン可塑性を制御するエンハンサー領域のジェネティックな、またクロマチン・エピジェネティックな変化を包括的に調査しニューロン機能低下の基盤を明らかにすることを目的とします。

全ライフコース全脳イメージングによる力覚応答反応低下機構の解明^(*)



杉 拓磨
広島大学大学院統合生命科学研究所
准教授

加齢は感覚機能の衰えをもたらします。その理解にはライフコース上で刺激をパラメータとして振り、神経ネットワークの情報処理を系の応答として測るシステム生物学的解析が必要です。本研究では力覚低下機構解明のため、ライフコース上の全脳イメージング技術を開発し、入力と応答の相関から伝達関数と力学系を推定し機能低下モデルを示します。本研究は臨床医学上の重要問題である多くの感覚機能低下を理解する試金石になります。

個体の機能低下を引き起こす細胞老化の不均一性の解明^(*)



高橋 暁子
がん研究会がん研究所
細胞老化研究部 部長

内因性・外因性のストレスに対する生体応答の1つとして細胞老化が誘導され、SASP (Senescence-associated secretory phenotype) 因子を介して機能低下を引き起こす可能性が示唆されています。一方で、生体内の臓器や組織における細胞老化の誘導状態やSASP因子の分泌は不均一であることから、個々の老化細胞の多様性を理解しそれを評価することで細胞老化がライフコースにおける個体の機能低下に与える影響を明らかにすることを目指します。

老化による代謝変化を介した記憶能低下メカニズムの解明^(*)



殿城 亜矢子
千葉大学大学院薬学研究院
准教授

老化に伴い学習・記憶する能力は低下します。近年、糖尿病や肥満などを引き起こす食事習慣とそれに伴う代謝変化が原因の一つとして示唆されていますが、その詳細な機構は理解されていません。本研究は、老化に伴う記憶低下や代謝変化を短期間で容易に評価可能なショウジョウバエをモデルとして、脳と他臓器の連関に着目し、老化による代謝変化を介した記憶能低下メカニズムの解明とそれを制御する食事習慣の同定を目指します。

原始後生動物における若返り現象の仕組みの解明とその適用による個体機能の活性化^(*)



中嶋 悠一郎
東京大学大学院薬学系研究科
講師

ヒトを含む複雑化した動物の多くは、老化に伴う個体機能の低下や寿命が存在します。一方、より単純な原始後生動物は長期間にわたって個体機能を維持することが知られていますが、その分子実体はほとんど不明です。本研究では、原始後生動物であるエダアシクラゲをモデルとして、生活環を通じた個体機能の活性化や「若返り現象」の仕組みを体系的に解明し、高等動物の個体機能を再活性化する方法を見出すことを目指します。

霊長類における時間制限摂食の分子機構と老化による変容^(*)



羽鳥 恵
名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
特任准教授

加齢に伴い中年太りが発症し、肥満は様々な疾患の元となります。健康長寿を実現するためには代謝恒常性維持機構を理解し、肥満を解消しなくてはなりません。代謝能改善に、概日リズムの理解に基づく食事時間の調整が極めて有効である事を明らかにしました。本研究では、腸内細菌叢などに着目し、概日時計と肥満の関連が老化に伴いどのように変化するのか、メカニズム解明に挑みます。

**加齢に伴うオステオカインの変化がもたらす
個体機能低下機構の解明^(*)**



林 幹人

東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科 准教授

不動化が進むことにより加齢の影響がより深刻化すると考えられています。骨は力学的刺激を含めた様々な刺激を感受し能動的に個体機能維持に関わる制御器官です。この過程において骨から産生される液性因子はオステオカインとよばれていますがその解析は進んでいません。本研究では、*in vivo*で骨細胞由来タンパク質の同定と局在を解析する方法を確立し、新規オステオカインによる個体機能維持機構の解明を目指します。

**ミトコンドリアDNAの漏出が起こす個体機能低下
及び諸臓器の加齢関連疾患の解析^(*)**



松井 秀彰

新潟大学脳研究所
教授

ミトコンドリア DNA が細胞質に漏出すると、高い毒性を持つことは知られていますが、そのセンサー、惹起される反応、その毒性が惹起する個体への悪影響、疾患、などその機能や影響に着目した研究は進んでいません。本研究では細胞質に漏出したミトコンドリア DNA のセンサーを同定し、さらに細胞質に漏出したミトコンドリア DNA が惹起する諸臓器の加齢関連疾患を明らかにします。

**S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝が関与する
寿命延長メカニズムの解明^(*)**



水沼 正樹

広島大学大学院統合生命科学研究所
教授

様々な環境因子で生じた特定の代謝産物が、老化・寿命などの複雑な生命現象を司ることがわかってきました。本研究開発では、全ライフコースにおけるメチオニン代謝産物・S-アデノシルメチオニン (SAM) 代謝の寿命制御における役割を明らかにします。寿命研究の優れたモデル生物である単細胞・酵母と多細胞・線虫を用いた研究から、寿命延長メカニズムの普遍性を検証し、新規老化介入法を提唱することを目指します。

**年齢特異的に変動するスーパーエンハンサーと3Dゲノム
構造が制御するリンパ球分化・増殖機構の解明^(*)**



宮崎 正輝

京都大学医生物学研究所
准教授

獲得免疫リンパ球 (T, B 細胞) は、新生児期に大量に産生される一方、加齢に伴いその産生が低下し、免疫老化の一因となっています。このことはリンパ球前駆細胞の分化・増殖能の低下に起因しますが、その細胞内在性プログラムについては未だ解明されていません。本研究では、年齢依存的に形成されるスーパーエンハンサーとその領域の3Dゲノム構造制御の観点から、リンパ球の分化プログラムの解明を目指します。