

【目的】 近年の技術の進歩により、老化や発生生物学の分野でも機械学習の可能性が引き出されている。今日、老化指標の一つとして加齢時計が提唱された。加齢時計とは、年齢とともに変化するメチル化プロファイルやトランスクリプトームプロファイルに基づき、数学的に導き出された年齢推定法である。特に最近の研究では、初期胚の発生過程における生物学的老化のダイナミクスを追跡し、生物学的年齢が最も低くなるポイント「グランドゼロ」を指摘している。

腎臓の発生は後期エピブラストの細胞が原始線条に移動し、原腸陥入を経て中間中胚葉が形成される。中間中胚葉から尿管芽とネフロン前駆細胞が派生し、後腎（のちの腎臓）をつくる。これまで著者はヒト iPS 細胞から後期エピブラスト、原始線条、中間中胚葉、ネフロン前駆細胞へと単層にて高効率に分化誘導する方法を開発した。この誘導法は世界に先駆けてヒト腎の発生過程を初期から忠実に再現した。著者はヒトの iPS 細胞から胚性腎臓の発生を模倣した分化培養系を用いて、ヒトの胚発生過程における生物学的加齢動態を明らかにした。

【方法】 ヒト iPS 細胞の分化誘導系に加齢時計を適用し、腎の各発生段階のサンプルを分析した。

【結果】 DNA メチル化解析と RNA-seq 解析を行い様々な加齢時計を適用した結果、発生初期の中間中胚葉期で生物学的年齢が最も低くなることが観察され、腎臓の発生における若返りの可能性が示唆された。また主成分分析により、発生過程は加齢と異なる意味を持つ 2 つの過程から構成されている可能性が初めて示唆された。PC1 は発生とともに単調に増加し、PC2 は原始線条期で増加し中胚葉期以降で減少することが明らかになった。さらに興味深いことに、PC1 は初期化のシグネチャーと正の相関を示し、PC2 は負の相関を示した。このことは、PC1 が主に加齢関連遺伝子、PC2 が初期化関連遺伝子である可能性を示している。老化の関連経路の中には、原始線条の段階で活性化され、その後抑制されるものがある。したがって、それらの経路は老化後の若返りを促進する。以上のことから、本研究ではハーバード大学との共同研究にて確立したトランスクリプトミクス時計とヒト iPS 細胞から腎への誘導技術を用いて、ヒト腎の老化の始まりを評価した。その結果、中間中胚葉前後にて生物学的年齢が最小となる「グランドゼロ」が存在することが明らかになった。さらに腎臓の老化におけるエピジェネティック・トランスクリプトミクスな変化に関連する化合物の探索を行うとともに、機械学習を用いた加齢時計とヒト iPS 細胞から腎への誘導技術を用いてヒト腎の発生初期から評価している。本研究はヒト腎の老化の始まりのタイミングを明らかにし、それらの細胞運命を変化させる抗老化薬の開発を行い、慢性腎臓病の新規治療開発に繋がる。

本研究の概要

