

**【目的】** 独自に見い出した microRNA によるコンピテンシーの制御の観点から、幹細胞老化に共通する根幹的なメカニズムを解明し、組織恒常性の破綻および個体老化プロセスの分子機構を明らかにすることで生体恒常性の維持・回復法の創出を目指す。

**【方法】** 若齢（3ヶ月齢）および老齢（24ヶ月齢以上）マウスから間葉系幹細胞（MSC）や造血幹細胞（HSC）を採取し、網羅的遺伝子発現解析を行った後、実際に老化にともなう機能障害に関与する microRNA（miRNA）をスクリーニングしてメカニズムを明らかにする。そこで得られた知見を基にコンディショナルノックアウトマウスを作製し、人為的に幹細胞老化を誘導して組織恒常性の破綻・個体老化への影響を調べる。

**【結果】** 主に MSCs を用いて機能解析を行った結果、miR-17 だけでなく広範な miRNA の発現が低下しており、DNA 損傷応答（DDR）にともなう miRNA の誘導も喪失していた。これにより DDR 能の喪失が起こり、DNA 損傷が蓄積することが幹細胞老化の根幹的なメカニズムだと示唆された。また、DDR 能に必須な miRNA の同定にも成功した。実際に生体内における DDR 能の喪失を、老齢マウスの腸管上皮幹細胞（ISC）で確認した。また、幹細胞老化に重要だと明らかになった miR-17 ファミリーを ISC でノックアウトすると、老齢時と同様にオルガノイド形成能の低下や炎症の誘導が確認された。

#### 腸管上皮幹細胞の老化にともなう DNA 損傷応答能の低下

