

「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく  
最適医療実現のための技術創出」

H25 年度  
実績報告

平成 24 年度採択研究代表者

原 英二

(公財)がん研究会がん研究所がん生物部  
部長

細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

## § 1. 研究実施体制

### (1)「原」グループ

- ① 研究代表者:原 英二 ((公財)がん研究会がん研究所がん生物部、部長)
- ② 研究項目
  - ・老化細胞分泌因子 (SASP 因子) 発現誘導機構の解明
  - ・未知の SASP 因子の探索
  - ・未知の SASP 因子の生理作用の解明
  - ・肥満に伴う DCA 産生菌の増加を標的とした癌の診断・予防法の開発

### (2)「石川」グループ

- ① 主たる共同研究者:石川 雄一 ((公財)がん研究会がん研究所病理部、部長)
- ② 研究項目
  - ・老化細胞分泌因子の発癌との関係解明とその臨床応用への検討

### (3)「田中」グループ

- ① 主たる共同研究者:田中 知明 (千葉大学大学院医学研究院、准教授)
- ② 研究項目
  - ・老化細胞分泌因子の代謝疾患との関係解明とその臨床応用への検討

### (4)「近藤」グループ

- ① 主たる共同研究者:近藤 祥司 (京都大学医学部附属病院、助教)
- ② 研究項目

・老化細胞分泌因子の老年病との関係解明とその臨床応用への検討

## § 2. 研究実施の概要

### 研究のねらい:

本研究では老化細胞が分泌する有害な分泌因子(SASP 因子)の全容解明を通して、癌を含む様々な加齢性難治疾患の発症機構の解明と、その効果的な診断法、予防法、治療法の開発に貢献することを目指している。目標達成に向け本年度は以下の4つの研究を行った。(1) 細胞老化に伴う SASP 因子の発現誘導機構の解明。(2) 未知の SASP 因子の同定。(3) SASP 因子の生理作用及び作用機序の解明。(4) 肥満に伴う DCA 産生菌を標的とした新しい癌の診断・予防法の開発。

### 研究概要及び進捗状況および研究結果:

#### (1) 細胞老化に伴う SASP 因子の発現誘導機構の解明 (担当:原)

昨年度、我々は細胞老化と SASP 因子の発現に必要な修復不可能な DNA 損傷が起こる分子メカニズムの解明を目指し、薬剤(4-ヒドロキシタモキシフェン)を投与することで簡単に細胞老化を誘導できるシステムを構築した<sup>8)</sup>。本年度はこの細胞システムと様々な細胞内シグナル伝達因子に対する阻害剤ライブラリー又は RNAi ライブラリーを組み合わせることで SASP 因子の発現誘導に必要な分子の探索を行った。その結果、老化細胞では AKT シグナルが活性化している状況下で Rb が活性化されることでフォークヘッド転写因子である FoxO3a と FoxM1 の機能が同時に低下し、SOD2 の発現が維持できなくなると活性酸素種(ROS)の産生が更新し、SASP の誘導に必要な修復不可能な DNA 損傷が起こることを見出した<sup>8)</sup>。

#### (4) 肥満に伴う DCA 産生菌の増加を標的とした癌の診断・予防法の開発(担当:原)

加齢と同様、肥満も発癌のリスクファクターとして知られている。このため、我々は、肥満によっても細胞老化が起こるのではないかと考え、肥満マウスを用いて検討を重ねた。その結果、肥満マウスの腸内ではデオキシコール酸(DCA;2次胆汁酸)産生菌が増えることで増加したDCAが肝臓の星細胞に細胞老化を引き起こすことを見出した<sup>4)</sup>。更に細胞老化を起こした肝星細胞は SASP を介して周囲に存在する肝実質細胞の発癌を促進することを明らかにした<sup>4)</sup>。また、ヒトの臨床サンプルを用いた解析から、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を伴う肝癌患者の病理組織の約3割に SASP を起こした肝星細胞が認められたことから同様のメカニズムがヒトでも起こっている可能性が示唆された<sup>4)</sup>。これらの研究結果は今後、肥満したヒトの血中 DCA 濃度や糞便中の DCA 産生菌の量を測定することで NASH 肝癌の診断や発症リスクの予想に役立つ可能性があると、同時に DCA 産生菌の増殖を抑制する食品素材等を開発することで肥満に伴う肝癌の発症リスクを抑える癌予防法の開発につながる可能性を示唆している。

### 今後の見通し:

SASP 誘導機構の詳細が明らかにされることで SASP を制御する方法の開発へとつながることが期待される。また、現在、(i)ヒトの臨床サンプル(検便)を用いて、肥満によって増加する DCA 産生菌(腸内細菌)の種類及び量を測定するための効果的な方法の探索を行うと同時に、(ii)肥満によって増える DCA 産生菌の単離培養を試みており、これらの研究を通して、NASH 肝がんの効果的な予防法の開発につながることを期待される。

### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### 論文詳細情報(国際)

1. Hosokawa, Hiroyuki; Tanaka, Tomoaki; Suzuki, Yutaka; Iwamura, Chiaki; Ohkubo, Shuichi; Endoh, Kanji; Kato, Miki; Endo, Yusuke; Onodera, Atsushi; Tumes, Damon John; Kanai, Akinori; Sugano, Sumio; Nakayama, Toshinori. Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013, 110(12), 4691-4696. (DOI: 10.1073/pnas.1220865110)
2. Miyanaga, Akihiko; Shimizu, Kumi; Noro, Rintaro; Seike, Masahiro; Kitamura, Kazuhiro; Kosaihiro, Seiji; Minegishi, Yuji; Shukuya, Takehito; Yoshimura, Akinobu; Kawamoto, Masashi; Tsuchiya, Shinichi; Hagiwara, Koichi; Soda, Manabu; Takeuchi, Kengo; Yamamoto, Nobuyuki; Mano, Hiroyuki; Ishikawa, Yuichi; Gemma, Akihiko. Activity of EGFR-tyrosine kinase and ALK inhibitors for *EML4-ALK*-rearranged non-small-cell lung cancer harbored coexisting *EGFR* mutation. *BMC Cancer*. 2013, 13, 262. (DOI: 10.1186/1471-2407-13-262)
3. Sato, Teruyuki; Kaneda, Atsushi; Tsuji, Shingo; Isagawa, Takayuki; Yamamoto, Shogo; Fujita, Takanori; Yamanaka, Ryota; Tanaka, Yukiko; Nukiwa, Toshihiro; Marquez, Victor E.; Ishikawa, Yuichi; Ichinose, Masakazu; Aburatani, Hiroyuki. PRC2 overexpression and PRC2-target gene repression relating to poorer prognosis in small cell lung cancer. *Sci. Rep.* 2013, 3, 1911. (DOI: 10.1038/srep01911)
4. Yoshimoto, Shin; Loo, Tze Mun; Atarashi, Koji; Kanda, Hiroaki; Sato, Seidai; Oyadomari, Seiichi; Iwakura, Yoichiro; Oshima, Kenshiro; Morita, Hidetoshi; Hattori, Masahira; Honda, Kenya; Ishikawa, Yuichi; Hara, Eiji; Ohtani, Naoko. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013, 499(7456), 97-101. (DOI: 10.1038/nature12347)
5. Hosokawa, Hiroyuki; Tanaka, Tomoaki; Kato, Miki; Shinoda, Kenta; Tohyama, Hiroyuki; Hanazawa, Asami; Tamaki, Yuuki; Hirahara, Kiyoshi; Yagi, Ryoji; Sakikawa, Ikue; Morita, Atsushi; Nagira, Morio; Poyurovsky, Masha V.; Suzuki, Yutaka; Motohashi, Shinichiro; Nakayama, Toshinori. Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2013, 110(46), 18626-18631. (DOI: 10.1073/pnas.1311100110)
6. Mikawa, Takumi; Maruyama, Takeshi; Okamoto, Koji; Nakagama, Hitoshi; Leonart, Matilde E.; Tsusaka, Takeshi; Hori, Kousuke; Murakami, Itsuo; Izumi, Taisuke; Takaori-Kondo, Akifumi; Yokode, Masayuki; Peters, Gordon; Beach, David; Kondoh, Hiroshi. Senescence-inducing stress promotes proteolysis of phosphoglycerate mutase via ubiquitin ligase Mdm2. *J. Cell Biol.* 2014, 204(5),

729-745. (DOI: 10.1083/jcb.201306149)

7. Ono, Hiroshi; Motoi, Noriko; Nagano, Hiroko; Miyauchi, Eisaku; Ushijima, Masaru; Matsuura, Masaaki; Okumura, Sakae; Nishio, Makoto; Hirose, Tetsuro; Inase, Naohiko; Ishikawa, Yuichi. Long noncoding RNA *HOTAIR* is relevant to cellular proliferation, invasiveness, and clinical relapse in small-cell lung cancer. *Cancer Med.* Advance Publication. (doi: 10.1002/cam4.220)
8. Imai, Yoshinori; Takahashi, Akiko; Hanyu, Aki; Hori, Satoshi; Naka, Kazuhito; Hirao, Atsushi; Ohtani, Naoko; and Hara, Eiji. Crosstalk between the Rb-pathway and AKT signaling forms a quiescence-senescence switch. *Cell Rep.* (in press)

### (3-2) 知財出願

- ① 平成 25 年度特許出願件数 (国内 1 件)
- ② CREST 研究期間累積件数 (国内 3 件)