

「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」

平成 24 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

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
 - ・(1) SASP因子の発現誘導機構の解明
 - ・(2) 未知のSASP因子の探索
 - ・(3) SASP因子の生理作用の解析
 - ・(4) 腸内細菌を指標とした癌の診断・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
 - ・(1) 培養細胞を用いた未知のSASP因子の探索
 - ・(2) 腸内細菌を標的とした癌の診断・予防法の開発

(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
 - ・(1) 疾患モデルマウスと臨床サンプルを用いた未知のSASP因子の探索
 - ・(2) 未知のSASP因子の生理作用の解析

(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)

- (1)疾患モデルマウスと臨床サンプルを用いた未知のSASP因子の探索
- (2)未知のSASP因子(分泌型PGM)の生理作用の解析

§ 2. 研究実施の概要

本研究では、細胞老化と疾患との関係を明らかにすることを目的として、細胞老化を起こした細胞（老化細胞と呼ぶ）が分泌する様々な生理活性物質(SASP 因子)の全容解明を目指した研究を推進している。本年度は主に以下の研究成果を得た。

- 1、原らは(米)Buck Institute の Judith Campisi 博士らとの共同研究により、SASP 因子の生理作用を解明するために、薬剤投与により老化細胞を除去し、SASP 因子の分泌を阻止できる遺伝子改変マウスを作製した。このマウスを用いて様々な実験を行った結果、驚いたことにマウスの組織(皮膚)に損傷を与えると損傷部位の線維芽細胞が細胞老化を起こし、SASP 因子を分泌することで、損傷治癒を促進していることを見出した。この結果は本来 SASP 因子は損傷治癒などの組織修復を促進させる目的で老化細胞から分泌され、修復が完了すると免疫細胞により老化細胞が除去されるが(図-1、左図参照)、加齢とともに免疫システムが破綻すると、老化細胞が除去されなくなり SASP 因子が恒常的かつ過剰に働き続けるために癌を含めた加齢性疾患の発症が促進されるようになることを強く示唆している(図-1 右図参照) (Demaria *et al.*, *Developmental Cell* 2014)。

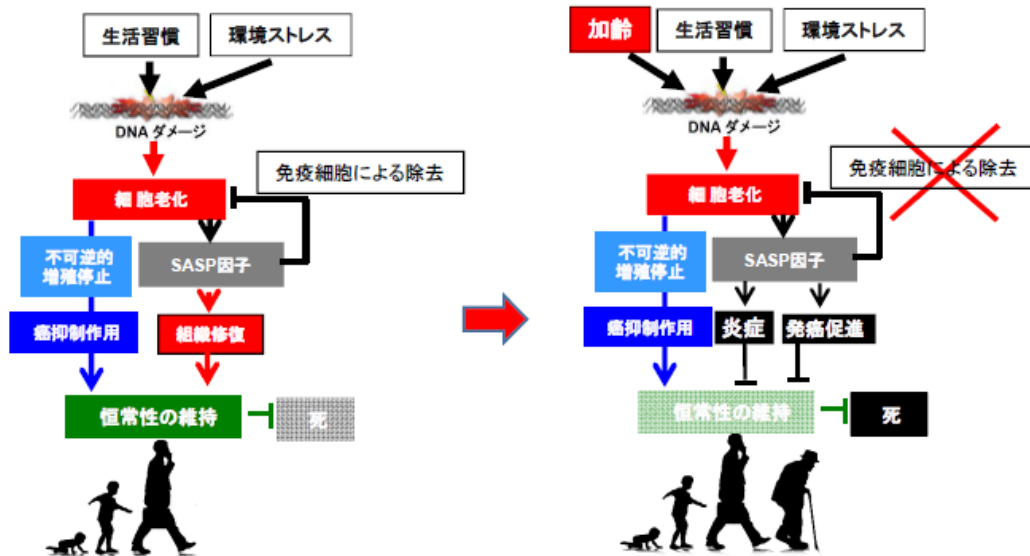


図-1

- 2、原らは細胞老化誘導遺伝子として知られる p16^{INK4a} 遺伝子の機能を解析したところ、p16^{INK4a} が遺伝子には細胞老化を誘導する作用だけでなく、老化抑制遺伝子として知られる α -klotho 遺伝子の発現を抑制することによっても個体老化の進展を促進している可能性を見出した。(Sato *et al.*, *Nature Communications* 2015 in press)

今年度の代表論文

1. Demaria, M., Ohtani, N., Youssef, S.A., Rodier, F., Toussaint, W., Mitchell, J.R., Laberge, R.M., Vijg, J., Van Steeg, H., Dollé, M.E.T., Hoeijmakers, J.H.J., de Bruin, A., Hara, E. and Campisi, J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. **Developmental Cell** 31: 722-733. (2014) (doi:10.1016/j.devcel.2014.11.012.)
2. Sato, S., Kawamata, Y., Takahashi, A., Imai, Y., Hanyu, A., Okuma, A., Takasugi, M., Yamakoshi, K., Sorimachi, H., Kanda, H., Ishikawa, Y., Sone, S., Nishioka, Y., Ohtani, N. and Hara, E. Ablation of the p16^{INK4a} tumour suppressor reverses ageing phenotypes of *klotho* mice. **Nature Communications** (2015) in press