
【演題 3】

老化細胞での細胞死誘導

東京大学医科学研究所

教授 中西 真 (なかにし まこと)

勤務先：

東京大学医科学研究所癌防御シグナル分野

〒108-8639 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

学歴・職歴：

昭和 60 年 3 月 名古屋市立大学医学部卒業

平成 元年 3 月 名古屋市立大学大学院医学研究科修了 医学博士

平成 元年 4 月 自治医科大学医学部生化学講座助手

平成 4 年 4 月 同講師

この間 平成 5 年から 7 年アメリカ、ベイラー医科大学分子
ウイルス部門 リサーチアソシエート

平成 8 年 4 月 国立長寿医療研究センター老年病研究部室長

平成 10 年 7 月 名古屋市立大学医学部助教授

平成 12 年 9 月 同教授

平成 14 年 4 月 名古屋市立大学大学院医学研究科教授

平成 28 年 4 月 東京大学医科学研究所癌・細胞増殖部門、
癌防御シグナル分野教授

現在に至る。

学位：

医学博士

所属学会：

日本分子生物学会、日本癌学会、日本生化学会

専門分野：

分子腫瘍学

受賞歴：

平成 12 年度 日本生化学会奨励賞

老化細胞での細胞死誘導

細胞老化は様々なゲノムストレスにより誘導され、恒久的細胞増殖停止を特徴とする細胞応答で、個体内においてがん防御機構として機能していると考えられている。一方、老化細胞は様々な炎症性サイトカインや増殖因子を分泌することで組織微小環境に慢性炎症場を形成し、非細胞自律的ながん化を促進する可能性が示唆されている。最近、老化細胞の蓄積が動脈硬化などの老年病や加齢性変化の発症、寿命の決定に重要な役割を果たしていることが報告された。実際、加齢個体から遺伝子改変技術を用いて老化細胞を除去すると、様々な老年病の発症が抑制されて健康寿命が延長することが報告された。しかしながら、個体の中でどのような時期に、どのような臓器・組織において老化細胞が出現し、蓄積していくのかについては、個体において老化細胞を検出する方法がないためこれまで全く不明であった。我々は、個体内での老化細胞の同定と単離法の確立、さらには1細胞レベルでの解析が、老化細胞による個体老化の制御を理解する上で必須と考え、老化細胞を蛍光標識(tdTomato)でき、かつジフテリア毒素(DT)投与により除去できるマウスモデルを作製した(図1)。

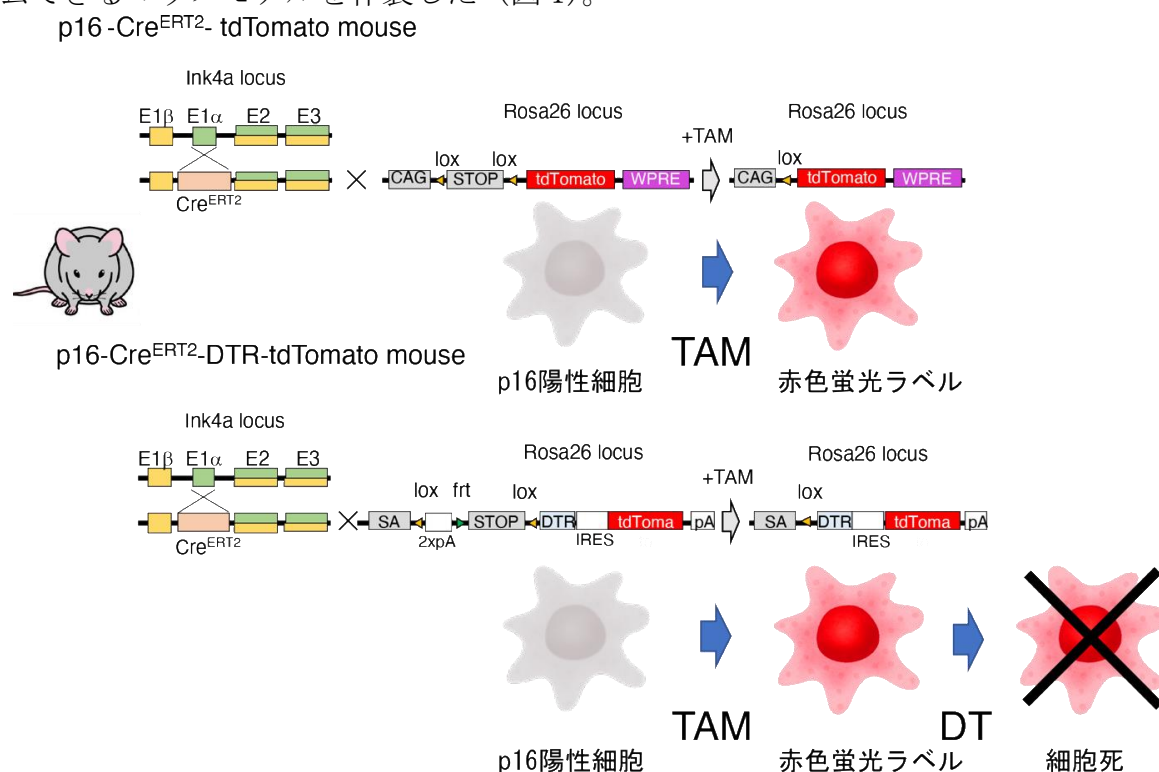


図1 老化細胞可視化・除去モデルマウス

このマウス個体において老化細胞は、肝臓、腎臓、肺、心臓、消化管、脳など解析した全ての臓器で同定され、加齢に伴い蓄積することが示された。また老化細胞は個体内においても長期間にわたり分裂しないことが明らかとなった。さらに、老化細胞の1細胞トランスクリプトーム解析を行ったところ、肝臓、腎臓においては様々な細胞種において老化細胞が同定されたが、とりわけ肝臓では肝類洞壁内皮細胞に、腎臓では近位尿細管、あるいは遠位尿細管上皮細胞に多く同定された。興味深いことにこれらの老化細胞は生じた細胞種に依存して不均一な性質を持っていたが、それぞれが異なる加齢性変化と関連することが分かった。さらに、本モデルマウスに非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を誘導した後に、老化細胞を DT で除去すると顕著に脂肪化や炎症細胞浸潤が改善された (図 2)。

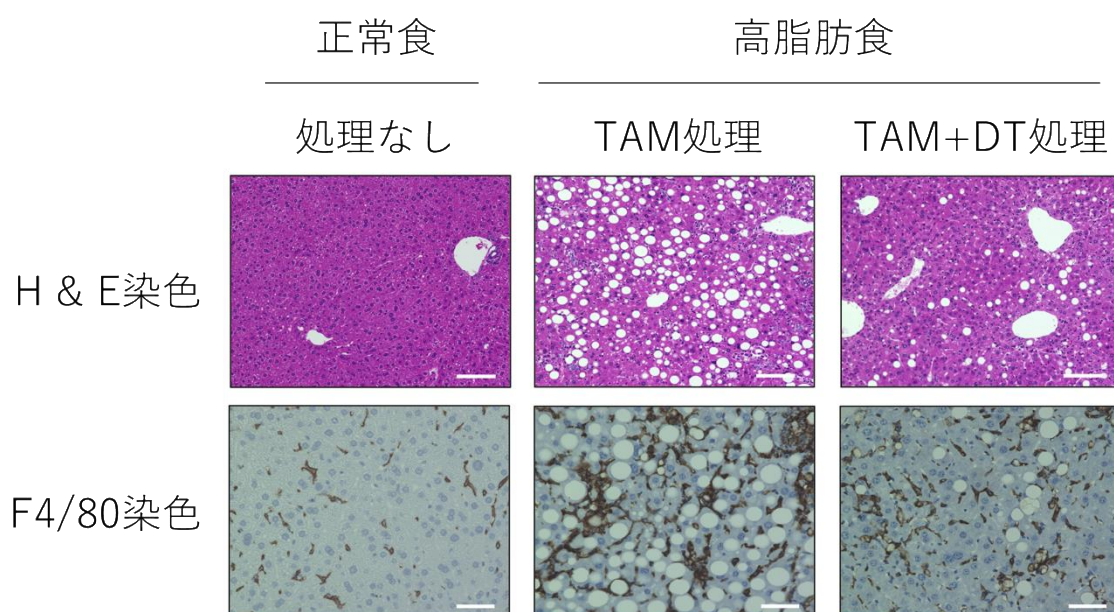


図 2 老化細胞除去による NASH 病態の改善

以上のことから、個体の加齢性変化の多様性は、体内の老化細胞の多様性と密接に関連しており、これらが加齢性変化のみならず肥満などの異常炎症病態を引き起こしていることが示唆された。

さらにこれらの結果から、体内から老化細胞を特異的に除去することが様々な加齢性変化を予防・改善できると考え、老化細胞を特異的に除去する薬物の開発に着手した。まず老化細胞特異的な生存に関わる遺伝子をゲノムワイドなスクリーニングにより同定し、これらを標的とした老化細胞除去活性を持つ低分子化合物の同定を試みた。興味深いことに、同定した遺伝子のいくつかは細胞内代謝に関連するもので、老化細胞は若い細胞と比較して非常にユニークな代謝経路を利用していることがわかった。これらの代謝経路は老化細胞特有の形質発現に重要な

役割を果たしており、この経路を阻害すると老化細胞特異的に致死を誘導した。加齢個体にこの代謝経路の阻害剤を投与すると、様々な加齢性変化が顕著に改善した。本講演では個体内での老化細胞の動態とそれらの性質、さらには老化細胞固有の代謝経路について概説し、個体老化における老化細胞の役割や、なぜ老化細胞は特有の代謝経路を利用しなくてはならないのかの分子基盤について報告する。さらには、最近樹立した個体内で細胞老化誘導を制御可能なマウスシステムについても紹介したい。

1) Omori S et al. Generation of a p16 reporter mouse and its use to characterize and target p16^{high} cells in vivo. *Cell Metab* 32, 1-15 (2020)