

腸内細菌による細胞老化の誘導とその発がん制御 における役割

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授

はら えいじ
原 英二

私たちの体を構成する細胞は、発癌の危険性がある異常を感知すると細胞分裂を不可逆的に停止して異常細胞の増殖を防ぐ安全装置を備えている。「細胞老化」はこの安全装置の一つであり、異常を持った細胞が増えて癌化することを防ぐ重要な癌抑制機構として働いている。しかし、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は直ぐに死滅するわけではなく、次第に体内に蓄積していく。また、老化細胞は単に細胞分裂を停止しているだけではなく、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子などを分泌する **SASP (Senescence-associated secretory phenotype)** と呼ばれる現象を伴うことが明らかになってきている。このため、加齢に伴い体内に老化細胞が蓄積することが、慢性炎症を引き起こし、癌を含めた様々な加齢性疾患の発症率が上昇する原因の一つになっている可能性が指摘されている。このため、癌抑制や抗老化の手段の一つとして体内に蓄積した老化細胞を除去する方法の開発が盛んに行われており、既に 20 種類以上の老化細胞除去薬（セノリティックドラッグ）の候補が報告されている。一方、SASP は損傷治癒など生体の恒常性維持に必要な役割を果たしている可能性も報告されている。また、SASP の誘導には自然免疫応答が関与していることを考えると、感染防御にも関与している可能性も考えられる。このため、体内からやみくもに老化細胞を除去することが果たして生体にとって有益なのかどうかについては慎重にならざるを得ない。我々は体内に蓄積した老化細胞を除去するより、生体内で細胞老化が起こる原因を特定し、その原因を取り除く方がより安全かつ効果的である可能性が高いと考えた。そこで細胞老化誘導遺伝子である $p16^{INK4a}$ や $p21^{WAF1/Cip1}$ の発現をマウスの体内でリアルタイムに可視化できるシステムを世界に先駆けて構築し、10 年以上に渡り生体内で細胞老化を誘導する原因物質の特定に努めてきた。今回我々はその一つとして腸内細菌叢の変化に着目し、細胞老化を引き起こす腸内細菌群を同定しその作用機序を明らかにしたので、報告する。将来、細胞老化を誘導する腸内細菌の増殖を抑える食品を開発することにより、ライフステージを通じた癌の予防に貢献できる可能性が期待される。