

老化細胞除去による加齢制御

東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授

なかにし まこと
中西 真

人はなぜ老いるのか？この誰もが経験する生理現象は、科学技術の進歩した現代においてもほとんど理解されておらず、大きな謎となっている。また加齢は発がんの大きなリスクファクターであるが、なぜ高齢者はがんに罹患しやすいのかについても明確な解答は得られていない。最近になり、老化細胞などの炎症誘発細胞が加齢に伴い臓器・組織に蓄積し、微小環境に悪影響を及ぼすことが、機能低下やがんなどの疾患を引き起こすことが分かってきた。しかしながら、これまでの細胞老化研究は主に培養細胞を用いた解析であるため、個体内の老化細胞とはどのような細胞なのか？それらはいつ、どこに存在するのか？また老化細胞の蓄積が個体の加齢性変化を誘導できるのか？老化細胞を個体から効率的に除去できるのか？など多くの疑問が残っている。我々はまず培養細胞系での細胞老化誘導機構を明らかにした。その結果、細胞老化誘導は老化誘導刺激により G2 期特異的に活性化された p53 が細胞周期分裂期回避を引き起こすことが原因であることが明らかとなった¹⁾。次に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投与により除去できるマウスモデルを作製した²⁾。さらに生体内の老化細胞を特異的に除去可能な低分子化合物を同定した³⁾。これらの技術を用いた解析から、老化細胞は加齢に伴い様々な臓器に蓄積すること、この蓄積が個体の加齢性変化を促進すること、さらには加齢個体から老化細胞を除去することで機能低下や老年病を改善できることが分かった。

参考文献

- 1) Johmura et al. Necessary and sufficient role of a mitosis skip in senescence induction. *Mol Cell* 55, 73-84 (2014)
- 2) 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)
- 3) Johmura et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science*, 371, 265-270 (2021)