

細胞老化の癌と老化における役割の解明とその制御

近年、癌は日本人の死因のトップになってきています。この原因として主に食生活や生活環境の変化が挙げられますが、寿命の延長も主な要因の一つと考えられます。100年前に比べ日本人の平均寿命はほぼ倍の長さになっています。癌の発症率は年齢と共に高くなる傾向にあるため、平均寿命の延長と共に、癌の発症率が高くなることはいわば当然のこととも言えます。では、なぜ老化とともに癌の発症率が高くなるのでしょうか？老化と癌化はどのような関係にあるのでしょうか？我々はこの謎を解く鍵の一つが「細胞老化」にあると考え、細胞老化の分子機構とその生体内での役割の解明を目指した研究を行っています。これらの研究を通して癌を含めた加齢性疾患の効果的な予防法や治療法の開発に貢献できればと願っています。

(1) 細胞老化による癌抑制機構の解明

私たちの身体を構成する細胞は異常を感知すると増殖を停止する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、癌抑制機構として生体の恒常性維持に寄与している。我々は世界に先駆けて癌抑制遺伝子である $p16^{INK4a}$ が細胞周期のストップパーであるRBを活性化することで細胞老化を誘導することを明らかにしてきた (Hara *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 1996; Sugimoto *et al.*, *Genes & Dev.* 1999; Ohtani *et al.*, *Nature* 2001; Ohtani *et al.*, *J. Cell Biol.* 2003; Maehara *et al.*, *J. Cell Biol.*, 2005; Takahashi *et al.*, *Nat. Cell Biol.* 2006; Imai *et al.*, *Cell Rep.* 2014)。現在、この作用機序が発癌過程でどのように破綻するのかを明らかにしようとしている。

(2) 細胞老化関連分泌現象(SASP)の解明と調節方法の探索

細胞老化は様々な炎症物質を分泌するSASPと呼ばれる現象を伴う。SASPは本来、傷ついた組織の修復に寄与しているが(Demaria *et al.*, *Dev. Cell* 2014)、過度に働くと癌を含む炎症性疾患の発症を促進する副作用があることが明らかになりつつある。我々はSASPの誘導にG9a/GLP(ヒストンメチル化酵素)の分解が関与していることを見出しており(Takahashi *et al.*, *Mol. Cell* 2012)、SASPの調節を可能にする方法の探索を行っている。

(3) 細胞老化の生体内での役割の解明

我々は生体内で起こる細胞老化反応をリアルタイムに可視化出来るマウス(細胞老化イメージングマウス)の開発に成功している(Ohtani *et al.*, *PNAS* 2007; Yamakoshi *et al.*, *J. Cell Biol.* 2009)。現在、これらのイメージングマウスと様々な遺伝子改変マウスと組み合わせた実験を行うことで細胞老化の生体内での役割を解き明かそうとしている(Sato *et al.*, *Nat. Commun.* 2015; Takahashi *et al.*, *Nat. Commun.* 2017; Takasugi *et al.*, *Nat. Commun.* 2017; Okuma *et al.*, *Nat. Commun.* 2017)。

(4) 肥満に伴い発癌を引き起こす腸内細菌の探索とその制御

我々は細胞老化イメージングマウスを用いることで、肥満に伴い増加した腸内細菌の代謝産物が肝星細胞にSASPを起こさせることで肝癌の発症を促進することを明らかにしている(Yoshimoto *et al.*, *Nature* 2013)。

現在、肥満に伴い増殖し、SASPを引き起こす腸内細菌の同定を試みており、更に、同様のメカニズムがヒトの肥満に伴う肝癌の発症にも関わっているかどうかをヒトの臨床サンプルを用いて解析している。もし、ヒトでも同様の現象が確認されたら、腸内細菌を標的とした発癌リスク評価方法の開発や癌の予防法開発につなげて行く。

連絡先:
大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野
教授 原 英二
E-mail: ehara@biken.osaka-u.ac.jp
TEL: 06-6879-4260
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/molmicro/>