

老化細胞を標的としたアポトーシス誘導は化学療法や加齢による組織恒常性の異常を回復する

Targeted apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging.

Baar MP, Brandt RM, Putavet DA, et al. Cell. 2017 ; 169 : 132-47.

細胞の DNA 損傷が修復されなかった場合, 細胞機能を損ない, 疾患を助長し, 加齢を加速させる。多くの場合, 老化細胞は細胞周期から逸脱し, senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる永続的な炎症促進性形質を獲得する。そして, 慢性的な SASP により, 加齢や加齢関連疾患が加速すると考えられている。個体老化は老化組織の蓄積と関連づけられており, 逆に老化細胞を除去することで加齢を遅らせることができるかもしれない。著者らは, 老化細胞がどのようにアポトーシスを回避するかという問題に取り組むと同時に, 加齢による組織恒常性の喪失を, 老化細胞の除去により緩和できるかを検討した (図 1)。

■ FOXO4は老化細胞で上昇し, 細胞生存性を維持する

まず, 老化細胞の生存に必要な分子を見出すために, 通常のヒト線維芽細胞株 IMR90と, それらに電離放射線 (IR) で細胞老化を誘導したものに RNA シークエンスを行った。一般的にアポトーシス抵抗性と考えられている老化細胞で, 予想とは逆にアポトーシス誘導遺伝子の発現上昇とアポトーシス抑制遺伝子の低下がみられた。このことから, 老化細胞はアポトーシスに陥る寸前でありながら, 死の実行は抑制されている状態だと考えられた。そこで著者らは, 上記からアポトーシス関連の転写因子をピックアップし, そのなかで老化細胞の生存に関する既報のない FOXO4に注目した。IR による老化誘導では, FOXO4は mRNA, タンパク質ともに段階的な増加を示した。さらに, shRNA により FOXO4遺伝

子発現を阻害した上で老化誘導したとき, ミトコンドリアサイトクロム C 放出や BAX/BAK 依存性 caspase 3 活性化といったアポトーシスに関連した現象が誘導されることを示した。また, 老化誘導した後に FOXO4を抑制したとき, 老化細胞選択的に生存性の低下を認めた。これら事実から, FOXO4は傷害後にアポトーシスを抑制することで, 老化した細胞の生存性を維持することが示唆された。

■ 老化細胞において FOXO4-DRI は PML/DNA-SCARS を阻害し, 活性化 p53を放出する

臨床応用のため, 著者らは, FOXO4機能に構造的に干渉できる化合物を設計することにした。

老化に際して promyelocytic leukemia (PML) 体が損傷部である DNA-SCARS へ融合し, SASP 現出を調節することが報告されている。老化誘導後に FOXO4は徐々にユークロマチン領域に集合し (FOXO4 foci), それらは高解像度構造化顕微鏡下で DNA-SCAR に隣接した PML 体内部に観察された。DNA-SCAR に局在する p53は活性化され (pSer15-p53), 核外に放出されることで内因性アポトーシスを誘導する。観察上, FOXO4は pSer15-p53と隣接していたが, 実際に p53に結合してアポトーシスを阻害することで, 老化細胞の生存性を維持しているのだろうか。FOXO が p53と相互作用するドメインはすでに同定されており, 著者らは, その一部を含む細胞透過性ペプチドをデザインした。D-retro inverso (DRI) 法は, 通常の L-アミノ酸