

## 総説

# DNA 損傷応答と細胞老化, 個体老化

DNA damage-induced senescence and aging

城村 由和

Yoshikazu Johmura

中西 真\*

Makoto Nakanishi

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\*)

Class

専門医向け ★★★★★

### Key Words

- 細胞老化
- DNA 損傷応答
- p53
- 細胞周期
- SASP

### Summary

The inability of cultured human cells to proliferate indefinitely, ending in cellular senescence, was first described by Hayflick. Subsequently, several lines of evidence revealed that cellular senescence was also triggered by diverse genotoxic stimuli including telomere dysfunction, activated oncogenes, reactive oxygen species (ROS), and DNA damage, all of which ultimately activate DNA damage responses. Senescent cells show various specific characters such as durable cessation of cell proliferation, resistance to apoptosis, and secretion of various proinflammatory cytokines and growth factors (Senescence Associated Secretory Phenotype: SASP). Accumulation of senescent cells in aged body is now believed to play a critical role in acceleration of carcinogenesis as well as in aging-related changes in various organs resulting from tissue microinflammation induced by SASP. In this review, we focus on the mechanisms underlying induction of durable cessation of proliferation and SASP, and discuss about the relation between senescence and the onset of progeria syndromes.

### はじめに

今から50年以上前に米国のヘイフリック博士は、ヒトの正常細胞を試験管のなかで培養すると、ある一定回数分裂の後(分裂寿命)に増殖を停止し、その細胞は長期間にわたり生存することを見出した<sup>1)</sup>。この増殖を停止した細胞を、老化細胞と名付けた。老化細胞は、如何なる外的刺激に対しても反応せず、二度と増殖を再開しない。老化細胞に至るこの一定の分裂回数は、細胞の種類(線維芽細胞や血管

内皮細胞など)により規定されるのではなく、細胞が得られた動物の種により規定される。興味深いことに、細胞の分裂回数は得られた動物の寿命と強い正の相関を示すため、細胞老化は個体の加齢性変化や寿命に重要な役割を果たしていると考えられる。最近になり、個体内における老化細胞の蓄積が、動脈硬化や2型糖尿病などの老年病<sup>2)-4)</sup>や、寿命そのものを制御する実験結果が示された<sup>5)</sup>。一方、細胞老化は分裂寿命のみならず、DNA 損傷やがん遺伝子活性化、さらには酸化的

ストレスなどによっても誘導されることが明らかとなった。このように、老化細胞はさまざまなゲノムストレスにより誘導され、恒久的増殖停止を特徴とするため、発がん防御機構の一端として機能することが示唆されはじめた。実際、個体内において老化細胞はがん組織にはほとんど存在せず、前がん病変において高頻度で同定される。ところが最近になり、老化細胞が分泌するさまざまな炎症性サイトカインや増殖因子が、周囲の組織に微小炎症を誘導することで、細胞非自律的に発が