

がん抑制遺伝子による細胞と個体老化の制御

The regulation of cellular senescence and aging by tumor-suppressor gene

佐藤 正大¹ / 大谷 直子³ / 原 英二^{4,5} / 西岡 安彦²

Seidai Sato Naoko Ohtani Eiji Hara Yasuhiko Nishioka

徳島大学大学院医歯薬学研究所呼吸器・膠原病内科学分野助教¹ / 教授²

東京理科大学工学部応用生物科学科腫瘍医科学分野教授³

公益財団法人がん研究会がん研究所がん生物部部長⁴

大阪大学微生物病研究所遺伝子生物学分野教授⁵

SUMMARY

がん抑制遺伝子として知られる $p16^{INK4a}$ はさまざまなストレスにตอบสนองして発現し、細胞周期のストッパーであるRBを活性化させることで不可逆的な増殖停止である細胞老化を誘導する。一方、 $p16^{INK4a}$ は老齢マウスの組織幹細胞で高発現しており、組織幹細胞に細胞老化を誘導することで個体老化を促進しているのではないかと推測されてきた。この仮説を証明する最も直接的な方法は $p16^{INK4a}$ の機能を阻害した場合に個体の最大寿命が延長することを示すことであるが、 $p16^{INK4a}$ を欠損したノックアウトマウスはさまざまな組織にがんを発症して早期

に死亡するため、 $p16^{INK4a}$ と個体老化との関係については依然として不明なままであった。そこで筆者らのグループは、ヒト早発性老化症候群のモデル動物である *klotho* マウスを用いて $p16^{INK4a}$ の個体老化への関与を証明しようと試みたところ、がん抑制遺伝子 $p16^{INK4a}$ は、転写因子E2Fを介して抗老化遺伝子 α -*klotho* の発現を抑制的に調節し、個体老化を制御しているという新たなメカニズムが見出された。本稿では、がん抑制遺伝子による個体老化の制御機構について、最新の発見を交えて概説する。

KEY WORDS

- ◆細胞老化
cellular senescence
- ◆個体老化
aging
- ◆がん抑制遺伝子
tumor-suppressor
gene
- ◆ $p16^{INK4a}$
 $p16^{INK4a}$
- ◆ α -*klotho*
 α -*klotho*

The $p16^{INK4a}$ tumor suppressor has an established role in the cellular senescence of stem/progenitor cells, which is thought to contribute to organismal aging. However, since $p16^{INK4a}$ knockout mice die prematurely from cancer, whether or not $p16^{INK4a}$ truly reduces longevity remains unclear. To better understand the issue, a short-lived mouse strain with accelerated-aging phenotypes was utilized. Here, mutant mice homozygous for a hypomorphic allele of the α -*klotho* aging-suppressor gene (*kl^{kl/kl}*) were demonstrated as showing accelerated aging phenotypes that are rescued by $p16^{INK4a}$ ablation. Surprisingly, this was due to the restoration of α -*klotho* expression in *kl^{kl/kl}* mice and did not occur when $p16^{INK4a}$ was ablated in α -*klotho* knockout mice (*kl^{-/-}*), suggesting that $p16^{INK4a}$ is an upstream regulator of α -*klotho* expression. Indeed, $p16^{INK4a}$ represses α -*klotho* promoter activity by blocking the function of E2F. These results, together with the observation that the expression levels of $p16^{INK4a}$ are inversely correlated with those of α -*klotho* throughout aging, indicate that $p16^{INK4a}$ plays a previously unrecognized role in down-regulating α -*klotho* expression during aging. In this review, recent findings regarding the regulation of cellular senescence and aging by tumor-suppressor genes are summarized.

はじめに

ヒトの正常組織から体細胞を採取し *in vitro* で培養すると、最初はよく増殖するが、ある一定の細胞分裂を繰り返した後に増殖を停止し、以後はいかなる増殖刺激にも反応しなくなる。この現象は細胞老化 (cellular senescence)、あるいは分裂寿命 (replicative senescence) と呼ばれ、細胞の分裂可能回数を制限することで不必要な細胞分裂、すなわちがん化を防いでいるのではないかと考えられてきた¹⁾²⁾。一方、細胞の分裂可能回数が細胞提供者の年齢とある程度逆相関することから、細胞老化は「個体老化の基礎機構」

として働いている可能性も考えられるようになった。すなわち、細胞老化はがん抑制と個体老化の両方に関与する細胞反応である可能性が高いと考えられるようになり、その分子メカニズムの解明を目指した研究が盛んに行われるようになった。

がん抑制遺伝子を介した細胞老化の誘導機構

Messenger RNA (mRNA) を破壊せずに採取しほかの細胞に導入する技術が確立された後、lung embryo fibroblast の老化細胞から採取された mRNA を正常細胞に導入する