

細胞の老化防止メカニズムを発見！

横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科の博士後期課程3年の高氏裕貴氏、藤井道彦准教授、鮎澤大名誉教授らの研究グループは細胞老化の特徴に着目し、細胞質のタンパク質合成を制限することにより細胞老化を抑制するメカニズムを発見しました。

本研究成果は、Nature Publishing Group『Scientific Reports』（2016年1月5日オンライン版）に掲載されました。

☆研究成果のポイント☆

タンパク質合成を制限すると、

- ・ 老化誘導剤の存在下でも細胞老化が起こらない。
- ・ 細胞老化により分裂を停止した細胞が増殖を再開する。
- ・ 細胞の分裂寿命が顕著に延長する。

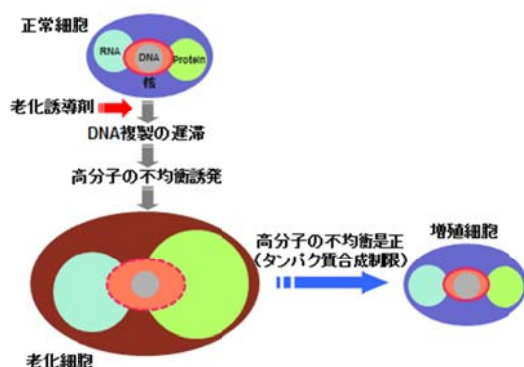
【研究の背景】

動物細胞は種々の老化ストレス(注1)に曝されると、肥大化・扁平化をとまなつつ細胞増殖を停止し、最終的に分裂能力を失います。これは「細胞老化」と呼ばれる現象です。近年、細胞老化は生物個体の老化の原因の一つであることが明らかになりつつあります。例えば、老化したマウスには老化した細胞が多く存在しますが、老化細胞を選択的に除去することで、マウスの老化が遅くなることが報告されています。つまり、細胞老化の抑制は個体老化の防止につながることを期待されます。さらに、老化細胞を若返らせることができれば、個体レベルでの若返りも現実味を帯びます。

【本研究の内容】

研究グループは、細胞老化の共通の特徴であるDNA複製(注2)の遅滞と細胞の肥大化・扁平化に着目し、「細胞老化の不均衡増殖モデル」(図1)を細胞老化の普遍的モデルとして提唱しています。細胞はさまざまな障害を受けるとDNA複製を停止させます。この状態が長く続くと、タンパク質の過度な蓄積が起こり、細胞膨張と核膨張が起こります。次いで核膜とヘテロクロマチン複合体の崩壊が起こり、分裂能力の喪失や老化特異的遺伝子の発現が誘導されるというモデルです。本研究グループはヒト正常およびがん細胞を用いた解析から、細胞質タンパク質合成の制限(正常な増殖には影響しない)が細胞の種類(動物種や組織)に関係なく不均衡増殖を解消し、細胞老化を抑制することを見出しました。この制限はヒト正常細胞の分裂寿命を顕著に延長しただけではなく、細胞老化により分裂を停止した細胞の増殖を再開させることができました(図2)。さらに、タンパク質合成の制限が個体の老化に及ぼす影響を、モデル生物である線虫 *C. elegans* を用いて調べました。タンパク質合成の制限は、線虫の平均寿命および最大寿命を延長させ、個体レベルでの老化防止にも有効である可能性が示されました。

細胞老化の不均衡増殖モデル (図1)



タンパク質合成の制限による細胞老化の抑制 (図2)

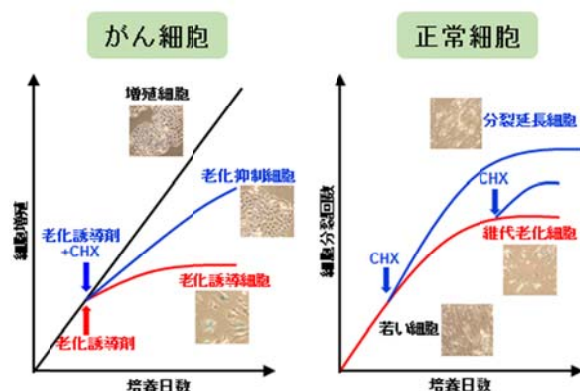


図1. 細胞老化の不均衡増殖モデル

細胞は種々の障害を受けると DNA 複製を停止させる。このときタンパク質と RNA の合成が継続し、高分子合成の不均衡が誘発される。タンパク質の蓄積により細胞は膨張し、核膨張が起こる。核膨張は核膜構造変化を引き起こし、老化遺伝子の誘導や分裂能力の喪失を起こす。

図2. タンパク質合成制限による細胞老化の抑制

左図：がん細胞（HeLa）は老化せず増殖するが、老化誘導剤を投与すると数日で細胞老化形質を示す（細胞の肥大化・扁平化、老化マーカー発現、分裂停止など）。しかし、老化誘導剤と共に細胞質タンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミド(CHX)をごく微量投与すると、細胞はほぼ正常に増殖を続けた。

右図：ヒト正常線維芽細胞(TIG)は培養を続けると老化する（継代老化）。シクロヘキシミド(CHX)をごく微量投与すると、分裂寿命を顕著に延長しただけではなく、分裂を完全に停止した老化細胞の増殖が再開した。青い細胞は老化マーカーが発現していることを示す。

【今後の期待】

今後の課題は、細胞質タンパク質合成の制限により、ヒトなどの高等動物の老化防止を実現できるかどうかです。そのためには、細胞質タンパク質合成をターゲットとした老化抑制剤の探索や開発を進める必要があります。また、タンパク質の摂取制限などの栄養学的見地からも老化防止の可能性を検討することも重要になるでしょう。これらの研究は、横浜市と神奈川県が提唱している「健康長寿／健康寿命 日本一」の施策に貢献するかもしれません。

用語説明

(注1) 老化ストレス：細胞老化を誘導するさまざまな有害因子のこと。物理的（損傷や放射線など）、化学的（老廃物や薬物など）、生物的（生体機能の不均衡など）に分類できる。細胞は老化ストレスに曝されると、細胞老化に到る一連の生体反応を引き起こす。

(注2) DNA複製：生物の形や働きは遺伝子によって規定されるが、遺伝子の化学物質はDNAである。細胞は分裂する前に、DNA全体をコピーし、2倍に増やす。細胞分裂の際に、DNAを一組ずつ新しい細胞へ分配する。このDNAを2倍に増やす作業を「DNAの複製」という。

お問い合わせ先
(本資料の内容に関するお問合せ) 公立大学法人横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科 准教授 藤井 道彦 Tel:045-787-2213 E-mail: mifuji@yokohama-cu.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 研究推進課長 竹内 紀充 Tel 045-787-2019 E-mail:sangaku@yokohama-cu.ac.jp