

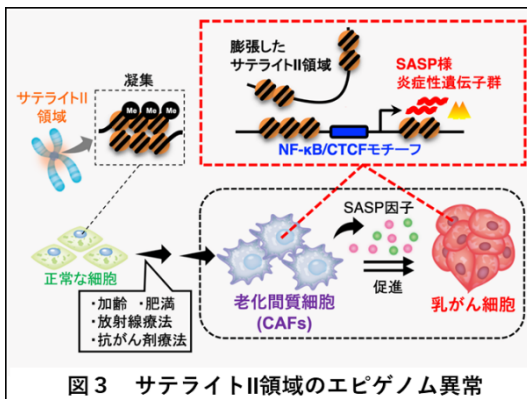
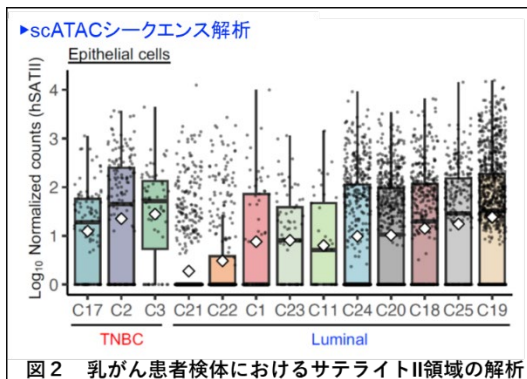
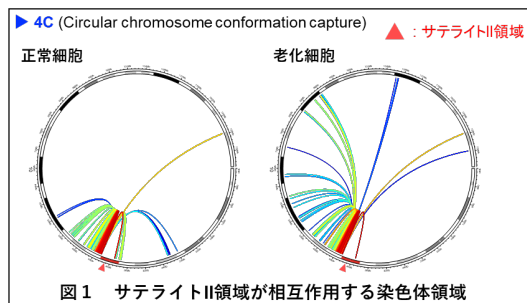
# 加齢性疾患制御を目指した創薬研究

<https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/senescence/index.html>

細胞老化は加齢・肥満などの内因性ストレスや放射線・化学療法などの外因性ストレスによって誘導され、遺伝子変異をもった細胞の増殖を抑制する重要ながん抑制機構として機能する一方で、加齢に伴い体内に蓄積した老化細胞が、炎症性蛋白質などを高発現し周囲に分泌する SASP

(senescence-associated secretory phenotype)を介して、さまざまな加齢性疾患の発症や病態の悪化に関与することが明らかとなってきた。老化細胞が SASP をおこすには、ゲノム上のペリセントロメアの反復配列領域(サテライト II 領域)におけるクロマチンの構造変化とその領域から転写される non-coding RNA(サテライト II RNA)の発現が重要である(Miyata *et al.*, PNAS, 2021)。この染色体構造の異常とサテライト II RNA の高発現は、加齢性疾患の発症を促す炎症性遺伝子群の発現と染色体不安定性を誘導することから、加齢性疾患制御の標的としての可能性を探るために、老化細胞を用いてエピゲノム解析を行った。その結果、細胞老化の過程ではゲノムのサテライト II 領域がオープンになり、他の染色体上の NFkB や STAT 結合領域との相互作用が増加することで、炎症性遺伝子の発現誘導に関わることが明らかとなった(図1)。このエピゲノム異常は多くのがん細胞や間質の老化細胞でもおこっており、乳がん患者検体を用いた DNA-FISH 解析や single cell ATAC シークエンス解析の結果からも、炎症性遺伝子との相関を明らかにした(図2)

(Miyata *et al.*, PNAS, 2023)。また、hSATII RNA が細胞外小胞に取り込まれて周囲の細胞に炎症形質を伝搬する責任因子として、YBX1(Y-box binding protein 1)を同定し、YBX1 が CAFsで高発現しており、患者の予後不良と相関することから、YBX1 による hSATII RNA の伝搬が、がんの悪性化に寄与していることが示唆された(Chiba *et al.*, IJMS, 2023)。このようなエピゲノム異常と hSATII RNA の高発現は老化細胞や多くのがん組織でも認められたことから、がんをはじめとする加齢性疾患の治療標的候補として特許を出願した(図3)。



高橋 暁子

公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化研究部 部長  
NEXT-Ganken プログラム がん細胞社会成因解明プロジェクト  
プロジェクトリーダー

専門分野 腫瘍生物学(細胞老化)

akiko.takahashi@jfcr.or.jp

