

老化細胞研究プロジェクトチーム

(1) 構成員

プロジェクトリーダー

杉本 昌隆

流動研究員

川岸 裕幸

研究生

津川 貴行

(2) 平成23年度研究活動の概要

老化細胞研究プロジェクトチームでは、分子生物学・細胞生物学的見地から、生命の基本単位である細胞レベルでの老化現象について研究を行っている。

ヒトを含む哺乳動物の殆どの体細胞は限られた分裂寿命を持ち、ある一定の回数分裂を行った後に細胞老化と呼ばれる恒久的な細胞増殖停止状態に陥る。細胞老化には、これまでに p53 や RB を始めとする複数の癌抑制タンパク質が関与しており、生体において細胞老化は極めて重要な癌抑制機構として機能することが明らかになっている。一方で、個体の老化現象に細胞老化がどのように関与するのかについてはわかっていなかった。しかしながら近年、細胞老化が加齢に伴って生じる生体機能の変化に関与する可能性が指摘され、改めて細胞老化と個体老化との関連が注目を浴びている。

本プロジェクトチームでは、①細胞老化のメカニズム、および②細胞老化の生体における役割（特に加齢に伴って生じる変化における役割）の2点に

ついて解析を行っている。

①細胞老化に関わる分子メカニズムについて

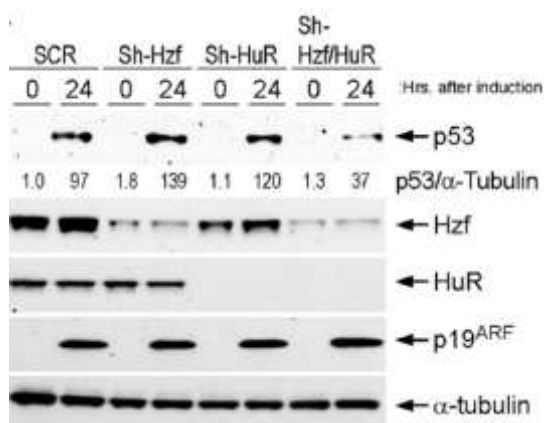
細胞老化には p53 を中心とした細胞周期チェックポイント機構の活性が重要な役割を担っている。我々が使用するモデル動物であるマウスにおいては、恒常的なストレスが癌抑制タンパク質 ARF を誘導し、その結果 p53 が活性化されて細胞老化が起こることが明らかになっている。p53 は転写因子であり、下流の様々な標的遺伝子の発現を誘導することにより細胞周期を停止させることが知られている。

我々は以前に p53 の標的因子として HZF を同定した。HZF は特定の mRNA に結合してその転写後制御に関わる RNA 結合タンパク質である。HZF は p53 を介した正常な細胞周期チェックポイント機構の活性に必要であるが、そのメカニズムについては明らかではなかった。

HZF の作用する分子機構について明らかにするために、細胞内から HZF タンパク質複合体を精製し、HZF と相互作用する分子について質量分析により解析した。その結果、HZF は細胞内で様々な RNA 結合タンパク質と相互作用していることが明らかになり、中でも HuR と呼ばれる RNA 結合タンパク質は HZF と強い相互作用を示した。HuR は細胞増殖に関わる RNA 結合タンパク質であり、細胞老化との関連も以前から指摘されている。さらに HuR は p53 mRNA に結合してその転写後発現制御

に参与することが報告されているが、我々の解析結果から HZF と HuR は p53 mRNA 上で複合体を形成し、ストレスに応答した p53 mRNA の細胞内局在の制御を行っていることが明らかになった (図)。また HuR は、p53 や HZF に依存しない経路においても細胞老化を制御することが示唆され、引き続き解析を行っている。

図 HZF と HuR による p53 発現制御 (Nakamura et al., MCB 2012 より)



②生体における細胞老化の役割

生体において細胞老化は癌抑制機構として機能していることは知られているが、個体の老化 (エイジング) 現象にどのような寄与をなすかについては不明である。しかしながら、ヒトにおいても老齢個体の組織では老化細胞の蓄積が認められており、加齢に伴う組織機能の低下に細胞老化が関与する可能性が指摘されている。

我々は、老化細胞が加齢現象にどのような役割を持つのか明らかにすることを目的とし、新たなモデルマウスの作製を開始した。

我々がモデル動物として使用するマウスにおいては、細胞老化とともに ARF 遺伝子の発現が上昇することが培養細胞を用いた実験から明らかになっている。マウス生体内においても ARF の発現が加齢と共に変化するかについて調べたところ、様々な組織において ARF 遺伝子の発現は加齢と共に著しい上昇を示した。また ARF タンパク質の発現を免疫組織染色により調べたところ、老齢個体の組織では ARF タンパク質を発現する細胞が多く認められた。これらの結果から、ARF 遺伝子は生体においても老化細胞のマーカーとして利用できることが確認できた。そこで次に ARF 遺伝子発現制御領域を含む約 80kb の人工染色体を用いて老化細胞の機能を調べるための外来遺伝子を挿入したトランスジェニックベクターを作製した。平成 23 年度終了までに同ベクターを用いたトランスジェニックマウスの作製を開始し、トランスジーンを持つ複数のファウンダーマウスラインを得た。以降、引き続きトランスジェニックマウスのラインの選別を行い、目的に合致したマウスラインの樹立を行い、生体における老化細胞の役割について解明を目指す。

参考文献

- Sugimoto, et al., **Mol Cell Biol**, 26: 502-512, 2006.
- Kawagishi, et al., **EMBO J**, 27: 1481-1490, 2008

研究業績（老化細胞研究プロジェクトチーム）

I. 論文発表

1. 原著

Nakamura H, Kawagishi H, Watanabe A, Sugimoto K, Maruyama M, and Sugimoto M:

Cooperative role of RNA-binding proteins, Hzf and HuR in p53 activation.

Mol Cell Biol, 31: 1997-2009, 2011.

2. 総説

該当無し

3. 著書、Chapters

杉本昌隆（日本語共訳）： 遺伝情報の発現制御（David S. Latchman 著、五十嵐和彦、深水昭吉、山本雅之 監訳），177-200. メディカル・サイエンス・インターナショナル 2012.

4. その他

該当無し

5. 新聞・報道,等

該当無し

5. 特許申請、取得状況

該当無し

II. 学会・研究会等発表

1. シンポジウム、特別講演

該当無し

2. 国際学会発表

Kawagishi H and Sugimoto M

RNA-binding protein HuR suppresses cellular lifespan by repressing the translation of *ARF* mRNA.

SALK symposia, 8 月 13 日, La Jolla, CA, USA

3. 国内学会発表

Kawagishi H, Nakamura H, Tsugawa T and Sugimoto M

HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor.

第 34 回日本分子生物学会年会, 12 月 14 日, 横浜

4. その他、セミナー等

該当無し

III. 公的研究費

1. 厚生労働省

杉本昌隆, (分担) 30 万円

厚生労働省科研費 難治性疾患克服研究事業

自己免疫性リンパ球増殖症候群 (ALPS) およびその類縁疾患の実態調査および
病態病因解析

2. 文部科学省

杉本昌隆, (代表) 120 万円 (総額 120 万円)

文部科学省科研費 若手研究 (B)

脂肪細胞特異的 mRNA 翻訳制御機構の解明とインスリン感受性調節における
役割

3. 財団、その他

杉本昌隆, (代表) 100 万円 (総額 100 万円)

ひと・健康・未来研究財団

細胞老化制御における RNA 調節機構の役割