

分子細胞生物学セミナー

細胞老化におけるエピジェネティックな 遺伝子発現制御機構

高橋 暁子 博士

公益財団法人がん研究会がん研究所がん生物部
主任研究員

6月5日（金）16:00～17:30

北キャンパス シオノギ棟 1階 会議室

細胞老化は、発がんの危険性のある様々なストレスにより誘導される不可逆的な増殖停止状態であり、これまでアポトーシスと並ぶ重要ながん抑制機構の一つと考えられてきた。しかし、アポトーシスとは異なり細胞老化をおこしても細胞が直ぐに死滅するわけではないため、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は生体内に長期間存在し続け、加齢とともに体内に蓄積していくことが知られている。また、近年の研究により老化細胞は炎症や発がんを促進する様々な分泌性タンパクを高発現する SASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象を起こしていることも明らかになって来ており、老化細胞が体内に蓄積すると、SASP 因子を介して炎症や発がんを引き起こす副作用があることが明らかになりつつある。しかし、老化細胞が何故 SASP を起こすのかについては不明な点が多い。我々は最近、老化細胞で SASP がおこるメカニズムの解明を目指して研究を行なった結果、老化細胞では DNA 損傷応答により Histone3-Lysine9 (H3K9) のジメチル化酵素である G9a と GLP が、ユビキチンリガーゼの一つである APC/CCdh1 によってポリユビキチン化され分解されることで、H3K9 のジメチル化レベルが低下し、SASP 因子をコードする遺伝子の発現が上昇することを見出し、報告してきた (Takahashi *et al.*, Mol. Cell, 2012)。さらに我々は、G9a と GLP の発現が低下している老化細胞では、クロマチンリモデリングがおこり、通常はヘテロクロマチン構造によって強固に発現が抑制されている non coding RNA の発現が上昇することを見出した。正常な細胞にこの non coding RNA を高発現させると細胞分裂の異常がおこり染色体数が倍加して、がん細胞様の形質を獲得したことから、細胞老化が起こると SASP を介して周囲の細胞のがん化を促進するだけでなく、老化細胞自身の染色体不安定性を誘発することで、がん化の危険性が亢進する可能性が考えられる。現在我々は、細胞老化に伴う DNA 損傷応答が引き起こすエピゲノムの変化が染色体不安定性を誘導する分子機構を明らかにすることで、加齢に伴い発がん頻度が上昇するメカニズムの解明とその制御を目指した研究を行っている。