



報道関係者 各位

老化細胞の発生に関わるタンパク質の同定に成功

-加齢疾患発症を抑制する医療技術の開発へ期待-

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）粘膜エコシステム制御分野の小田司助教，佐々木伸雄教授の研究グループは、同大学保健学研究科，医学系研究科との共同研究で，加齢疾患（がんや生活習慣病）の発症に関わる**老化細胞***¹の発生メカニズムに関する新たな発見をしました（図1）。本研究の成果は，加齢に伴う老化細胞の増加を抑え，健康寿命の延伸を可能とする医療技術の開発につながる可能性があります。

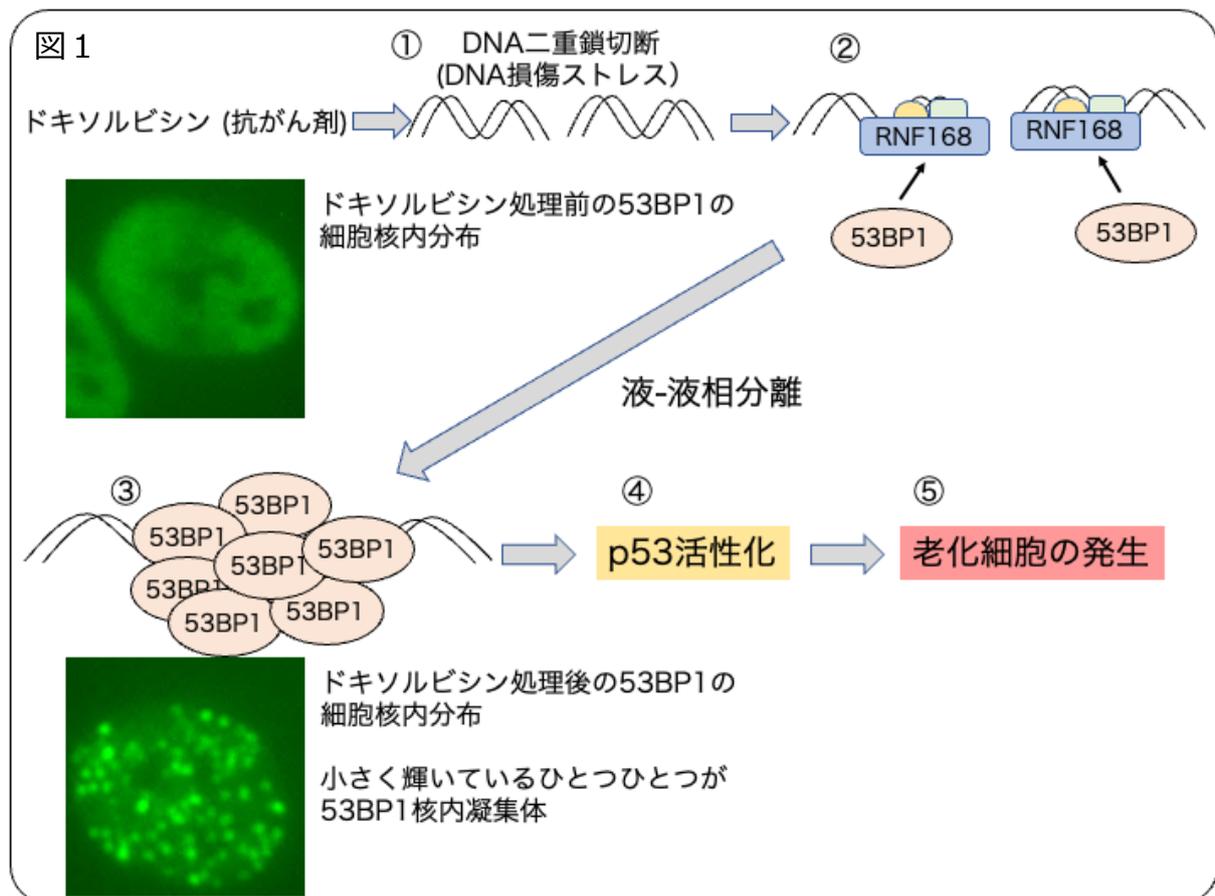


図1. ① ドキソルビシンを細胞に加えるとDNA二重鎖に切断が生じる。② 切断部位にRNF168が集まり，そこに53BP1が結合する。③ 多くの53BP1が集まると液-液相分離をおこし53BP1核内凝集体が形成される。④ 53BP1核内凝集体がp53を活性化する。⑤ 活性化p53は細胞老化を誘導する。

1. 本件のポイント

- **53BP1**^{*2}が老化細胞の発生に必要であることを発見.
- 老化細胞の発生には、**液-液相分離**^{*3}による53BP1の細胞核内凝集体の形成が必要であることを発見.
- 53BP1核内凝集体が**p53**^{*4}を活性化し、老化細胞を発生させることを証明.

2. 本件の概要

日本人の平均寿命は、男性81.5歳、女性87.6歳（2022年）ですが、自立的な生活を送れる健康寿命はこれより男性は8年、女性は12年ほど短くなっています。この主な原因はがんや生活習慣病などの加齢疾患によるものです。したがって、加齢疾患の発症を抑えることは「個人の生活の質」や「社会保障制度」を維持する上で重要な課題となっています。

近年、加齢疾患の発症に老化細胞が関与していることが明らかになってきました。老化細胞は、体の内外からのストレスで正常細胞が増殖を停止した状態で、創傷の治癒やがん細胞の発生を防ぐ役割を持つと考えられています。しかし、老化細胞は加齢とともに体内に蓄積していくので、ヒトの寿命が長くなると、老化細胞から放出される様々な液性因子が体の組織に負の影響を与え、加齢疾患を発症させると考えられています（図2）。実際に遺伝子改変マウスを使った実験で老化細胞を除去すると、加齢疾患の発症が抑えられ健康寿命が延びることが複数の研究室から報告されています。このような理由から、世界中で老化細胞を除去できる薬剤の開発が精力的に進められています。

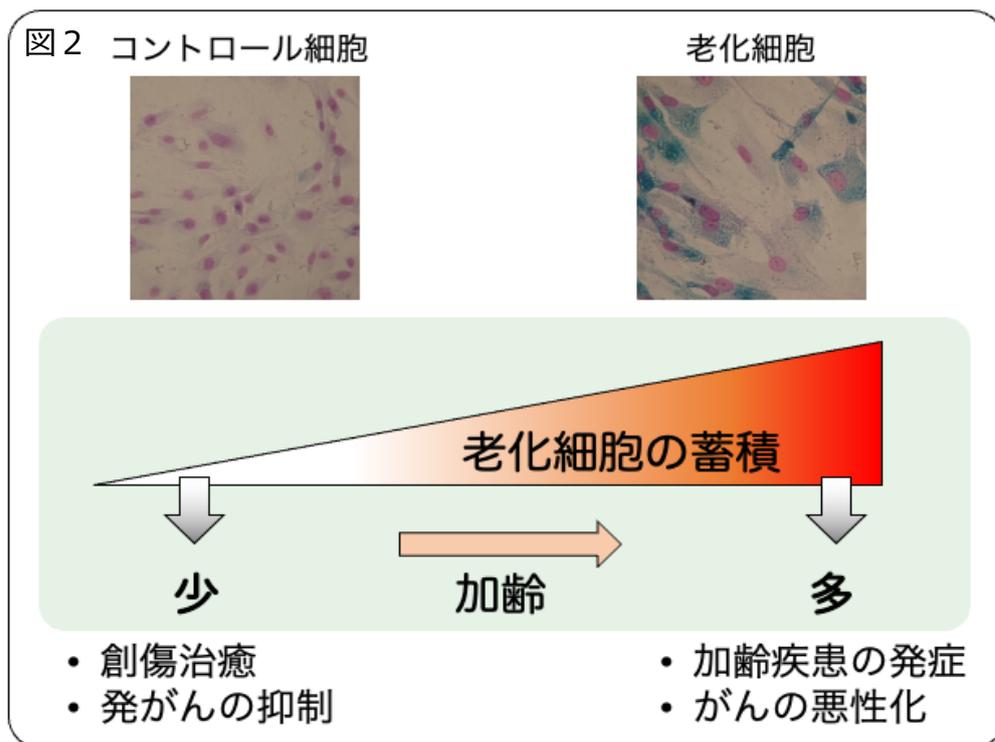


図2. 上段左はコントロールの細胞。上段右は老化細胞。淡紫色は細胞核を示す。青色は、老化細胞で特異的に見られる酵素（老化細胞マーカー）の存在を反映している。下段：もともと老化細胞は、創傷治癒や発がんの抑制など生

体の恒常性維持に必要であった。しかし、近代になりヒトの寿命が延びると、加齢に伴って蓄積した老化細胞の負の面が加齢疾患の発症やがんの悪性化として表れていると考えられる。

細胞老化の発生にはがん抑制遺伝子として知られるp53が関与することが知られていますが、その活性化のメカニズムについては不明な点が多くありました。本研究ではp53に結合する53BP1というタンパク質に着目し、老化細胞の発生との関連を調べました。

1) まずRNAi^{*5}の手法で53BP1を任意に抑制できる細胞を作製しました。抗がん剤である**ドキソルビシン**^{*6}で細胞にDNA損傷ストレスを与えると老化細胞が発生しました。一方、53BP1を抑制してからドキソルビシンで処理すると老化細胞の発生は抑えられました。このときp53の活性化も抑制されていました。

2) 53BP1は核内に存在しているタンパク質です。ドキソルビシンで処理するとDNA損傷部位に集まり、53BP1核内凝集体を形成します。この核内凝集体は、近年注目を浴びている液—液相分離というメカニズムで形成されます。そこで、老化細胞の発生に53BP1核内凝集体が必要か調べました。1,6-ヘキサジオールと呼ばれる液—液相分離阻害剤で53BP1核内凝集体形成が損なわれた細胞では、p53の活性化と老化細胞の発生が抑えられました（図3）。

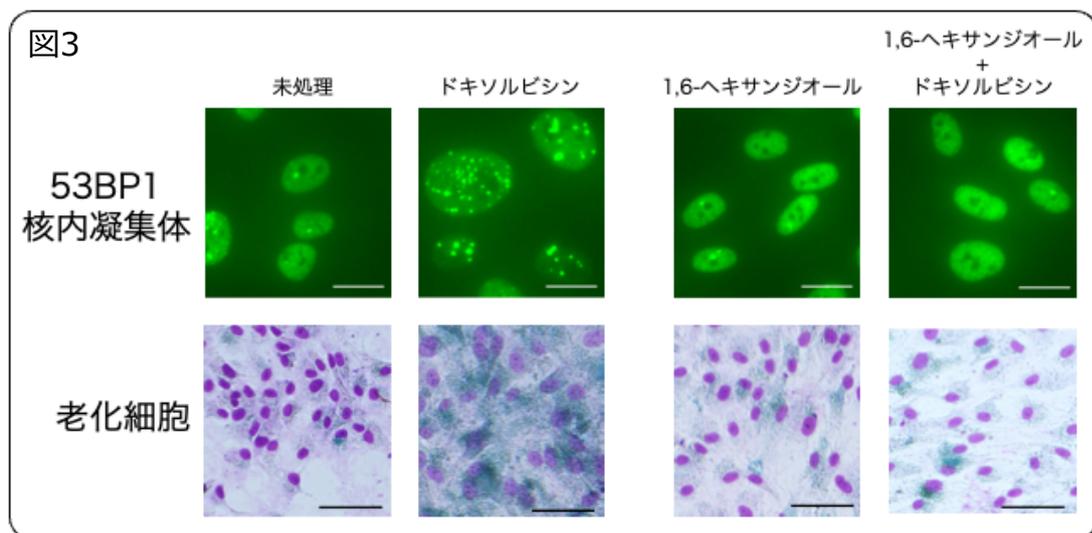


図3. 上段：未処理の細胞では53BP1核内凝集体は0-2個ほどである。ドキソルビシンでDNA損傷ストレスを与えると、液—液相分離により多くの53BP1核内凝集体が形成される。しかし、液—液相分離阻害剤1,6-ヘキサジオールを加えるとドキソルビシンによる53BP1核内凝集体形成は抑えられる。下段：53BP1核内凝集体形成と一致して、ドキソルビシンを加えると老化細胞（青色）が多く発生し、1,6-ヘキサジオールを同時に加えると老化細胞の発生が抑えられる。淡紫色は細胞核を示す。

3) 1,6-ヘキサジオールは液—液相分離の阻害剤ですから、53BP1以外の凝集体形成も抑える可能性があります。53BP1核内凝集体が老化細胞の発生に必要であることを確認するために、53BP1核内凝集体形成に必要なRNF168というタンパク質を抑制した細胞を用いて実験をおこないました。

予想通り，RNF168を抑制した細胞では53BP1凝集体の形成が抑えられ，またp53の活性化，老化細胞の発生も抑えられていました。

3. 本研究の社会的意義

老化細胞は加齢疾患発症の原因と考えられています。そのため老化細胞を特異的に殺す薬剤の開発が世界中で精力的に進んでいます。本研究は，老化細胞の発生に53BP1核内凝集体が関わっていることを明らかにしました。53BP1核内凝集体の形成を制御することでできれば，老化細胞の発生を抑え，加齢疾患の発症を遅らせて健康寿命を延ばせる可能性があります。

4. 本研究への支援

本研究は，日本学術振興会，日本医療研究開発機構(AMED)，科学技術振興機構(JST)，武田科学振興財団からの研究助成金の支援を受けて おこなわれました。

5. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/?research_result=%e5%8a%a0%e9%bd%a2%e7%96%be%e6%82%a3%e3%81%ae%e7%99%ba%e7%97%87%e3%81%ab%e9%96%a2%e3%82%8f%e3%82%8b%e8%80%81%e5%8c%96%e7%b4%b0%e8%83%9e%e3%81%ae%e7%99%ba%e7%94%9f%e3%83%a1%e3%82%ab%e3%83%8b%e3%82%ba

6. 論文詳細

論文名: DNA damage-induced cellular senescence is regulated by 53BP1 accumulation in the nuclear foci and phase separation

論文著者: 小田司^{1, *}, 後藤七海², 笠松哲光², 半田寛³, 齋藤貴之², 佐々木伸雄^{1, *}

(1. 群馬大学生体調節研究所粘膜エコシステム制御分野, 2. 群馬大学大学院保健学研究科検査技術科学専攻, 3. 群馬大学大学院医学系研究科血液内科学. *: 責任著者)

掲載誌

Cell Proliferation

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.13398>

7. 用語解説

*¹老化細胞---正常な細胞は細胞分裂の回数は有限である(50~60回)。老化細胞は分裂限界に達した細胞で炎症性サイトカインなどさまざまな液性因子を放出する。分裂限界に達する前の細胞でも活性酸素や放射線，化学物質などのストレスにより老化細胞が生じる。

*²53BP1---p53に結合するタンパク質として同定された。これまでDNAの二本鎖切断の修復に関わることが知られていた。

*³液—液相分離---二つの液体が混ざり合わずに2相に分離する現象のこと。細胞内でもタンパク質や核酸が液—液相分離で周囲と異なる液相をつくり、細胞内で液滴を形成することが知られている。細胞内でさまざまな役割を担っている。

*⁴p53---がん抑制遺伝子として知られているTP53遺伝子からつくられるタンパク質。細胞周期、DNA修復、アポトーシスなどの制御に関与する。多くのがんで高頻度にTP53遺伝子に変異が認められる。

*⁵RNAi---RNA interference (RNA干渉)。短い二本鎖RNAを細胞に導入することにより、標的転写産物を分解して遺伝子の発現を抑えること。

*⁶ドキシソルビシン---抗がん剤の一種。細胞のDNA二本鎖に結合して、DNAを切断したり、転写を抑えることにより細胞を殺す。低濃度では細胞を殺さずに老化細胞を誘導することが知られている。

【本件に関するお問合せ先】

(研究に関すること)

群馬大学 生体調節研究所 粘膜エコシステム制御分野

助教 小田 司 TEL:027-220-8832 E-mail:toda@gunma-u.ac.jp

教授 佐々木 伸雄 TEL:027-220-8830 E-mail:nosasaki@gunma-u.ac.jp

(報道に関すること)

同研究所 庶務係

係長 富澤 一未 TEL:027-220-8822 E-mail:kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp