

講座名（専門科目名）	生体防御医学（遺伝子生物学）	教授氏名	原 英二
学生への指導方針	将来独立した研究者になるのに必要な基礎力および応用力を実践を通して身に付けさせる。		
学生に対する要望	研究に対する熱意を持ち、自発的に研究の方向性や実験方法を考える意欲を持ってもらいたい。また、研究活動には他のメンバーとの協調性も重要であることも認識してもらいたい。		
問 合 せ 先	(Tel) 06-6879-4260 (Email) ehara@biken.osaka-u.ac.jp	担 当 者	原 英二
その他出願にあたっての注意事項等	出願前に必ず研究室を訪問し、指導教員から出願することの合意を得ておくこと。 (http://www.jfcr.or.jp/tci/canbio/index.htm)		

「細胞老化の癌と老化における役割の解明とその制御」

近年、癌は日本人の死因のトップになってきています。この原因として主に食生活や生活環境の変化が挙げられますが、寿命の延長も主な要因の一つと考えられます。100 年前に比べ日本人の平均寿命はほぼ倍の長さになっています。癌の発症率は年齢と伴に高くなる傾向にあるため、平均寿命の延長に伴い、癌の発症率が高くなることはいわば当然のこととも言えます。では、なぜ老化とともに癌の発症率が高くなるのでしょうか？老化と癌化はどのような関係にあるのでしょうか？我々はこの謎を解く鍵の 1 つが「細胞老化」にあると考え、主に以下の 4 つの研究を通して細胞老化の分子機構とその生体内での役割の解明を目指した研究を行っています。これらの研究を通して癌を含めた加齢性疾患の効果的な予防法や治療法の開発に貢献することを目的としています。

（1）細胞老化による癌抑制機構の解明

私たちの身体を構成する細胞は異常を感知すると増殖を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、癌抑制機構として生体の恒常性維持に寄与している。我々は世界に先駆けて癌抑制遺伝子である *p16^{INK4a}* が細胞老化を誘導することを明らかにしてきた (Mol. Cell. Biol. 1996; Genes & Dev. 1999; Nature 2001; J. Cell Biol. 2003; J. Cell Biol., 2005; Nature Cell Biol. 2006; Cell Rep. 2014)。現在、この作用機序が発癌過程でどのように破綻するのかを明らかにしようとしている。

（2）細胞老化随伴分泌現象(SASP) の解明と調節方法の探索

細胞老化は様々な炎症物質を分泌する SASP と呼ばれる現象を伴う。SASP は本来、傷ついた組織の修復に寄与しているが (Dev. Cell 2014)、過度に働くとう癌を含む炎症性疾患の発症を促進する副作用があることが明らかになりつつある。我々は SASP の誘導に G9a/GLP（ヒストンメチル化酵素）の分解 (Mol. Cell 2012) 及びゲノム DNA の細胞質への蓄積が関与していることを見出しており (Nature Commun. 2018)、SASP の調節を可能にする方法の探索を行っている。

（3）細胞老化の生体内での役割の解明

我々は生体内で起こる細胞老化反応をリアルタイムに可視化出来るマウス（細胞老化反応イメージングマウス）の開発に成功している (PNAS 2007; J. Cell Biol. 2009)。現在、細胞老化反応イメージングマウスと他の様々な遺伝子改変マウスとを組み合わせた実験を行うことで細胞老化反応の生体内での役割を解き明かそうとしている (Nature Commun. 2015; Nature Commun. 2017)。

（4）肥満に伴い発癌を引き起こす腸内細菌の探索とその制御

我々は最近、肥満に伴い増加した腸内細菌の代謝産物が肝星細胞に SASP を起こさせることで肝癌の発症を促進することを明らかにした (Nature 2013)。現在、肥満に伴い増殖して SASP を引き起こす腸内細菌の同定を試みている。また、同様のメカニズムがヒトでも起こっているかどうかをヒトの臨床サンプルを用いて解析しており、腸内細菌を標的とした発癌リスク評価方法の開発や癌の予防法開発を目指している。

参考文献

1. Tsuji, S. *et al.*, SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to sustained senescence-associated inflammatory response. *Nature Aging*, 2: 115-124 (2022).
2. Okumura, S. *et al.*, Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion. *Nature Commun.*, 12: 5674 (2021).
3. Wakita M. *et al.*, A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nature Commun.*, 11:1935 (2020).
4. Takahashi, A., *et al.*, Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nature Commun.*, 9: 1249 (2018)
5. Okuma, A. *et al.*, p16^{INK4a} and p21^{Waf1/Cip1} promote tumour growth by enhancing myeloid-derived suppressor cells chemotaxis. *Nature Commun.* 8, 2050 (2017)
6. Takasugi, M. *et al.*, Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2. *Nature Commun.* 8, 15728 (2017)
7. Takahashi, A., *et al.*, Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nature Commun.* 8, 15287 (2017).
8. Sato, S. *et al.*, Ablation of the p16^{INK4a} tumour suppressor reverses ageing phenotypes of *klotho* mice. *Nature Commun.* 6, 7035 (2015)
9. Yoshimoto, S. *et al.*, Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499: 97-101. (2013)
10. Takahashi, A. *et al.*, DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C^{Cdh1} in senescent cells. *Mol. Cell* 45: 123-131. (2012)
11. Takahashi, A. *et al.*, Mitogenic signalling and the p16^{INK4a}-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. *Nature Cell Biol.* 8: 1291-1297. (2006)
12. Ohtani, N. *et al.*, Opposing effects of Ets and Id proteins on p16^{INK4a} expression during cellular senescence. *Nature* 409: 1067-1070. (2001)