



中西 真 教授
Makoto NAKANISHI

研究分野：細胞分子生物学・分子腫瘍学

研究内容：私たちの細胞は、常に紫外線などの様々なゲノムストレスに曝されています。ゲノムストレスは遺伝情報に損傷をもたらしますが、細胞はこれらに対して適切に反応することで、がん化することを防いでいます。私たちは、細胞が持つがん化を防ぐ仕組みを理解し、これを利用した革新的ながん治療法や予防法の開発を目指して研究を進めています。

1989年 自治医科大学医学部助手
1992年 同講師
1993~1995年 ベイラー医科大学博士研究員
1997年 国立長寿医療研究センター 室長

1999年 名古屋大学医学部助教授
2000年 同教授
2016年 東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野教授

老化を制御する仕組み

細胞老化誘導機構

今から50年以上も前に、ヒトの正常な体細胞は培養皿で継代をくり返すと最終的に不可逆的な細胞増殖の停止をひき起こすことがはじめて示されました。研究が進むにつれRas遺伝子などのがん遺伝子の活性化、酸化ストレス、DNA損傷などによっても細胞老化が誘導されることも明らかになりました。近年の研究により、老化細胞をマウス個体から人工的に除去すると加齢性変化が遅れ、寿命が延長することが示されたことから、細胞老化は加齢にともなう病態に深く関与することがわかってきました。

私たちは、老化細胞の誘導を制御する分子基盤を明らかにする目的で、FUCCI (fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator) 系とよばれる細胞周期の動的な変化を生細胞イメージングにより観察する方法を応用することにより、細胞老化過程における細胞周期の変化を1細胞レベルで解析しました。その結果、がん遺伝子のストレスを含めたすべての細胞老化の過程において、多くの細胞が細胞周期のG2期における一時的な細胞周期の停止ののち、通常は起こるべき細胞分裂をすることなくG1期に進行することを見出しました。分裂期を回避して4倍体のG1期細胞となり、不可逆的に細胞周期を停止します(図1)。この分子基盤として、G2期において活性化されたp53タンパク質が、細胞分裂期の進行を制御する様々なタンパク質の分解を促進し、またそれらの発現を強く抑制することで、分裂期回避を誘導していることもわかりました。現在、これらの知見を利用して細胞老化を促進するマウスを作製し個体老化に与える影響を解析しています。

老化細胞維持機構

老化細胞は様々な炎症性サイトカインや増殖因子を分泌しており、これをSenescence Associated Secretory Phenotype (SASP)と呼んでいます。SASPがどのような生理的意義を持っているのかまだ分かっていませんが、加齢個体において慢性炎症場の形成を促進し、がん発症に関わっていることが示唆されています。これまでSASPの誘導には、p53が抑制的に機能していることが知られていましたが、詳しい分子機構はわかっていませんでした。私たちは、老化細胞特異的に発現する因子が、老化細胞維持過程でp53を負に制御してSASPを誘導していると考え、この因子の同定を試みました。その結果、Fbxo22というF-boxたんぱく質遺伝子がメチル化しているp53をユビキチン化・分解誘導することで、SASP誘導を制御していることを明らかにしました(図2)。面白いことに、Fbxo22ノックアウトマウスは、メチル化p53の蓄積により細胞増殖が抑制されるため、正常やヘテロマウスに比較して約半分の大きさでした。現在、このノックアウトマウスのがん発症や加齢性変化、寿命などについて解析を進めています。

図1 分裂期回避による細胞老化誘導

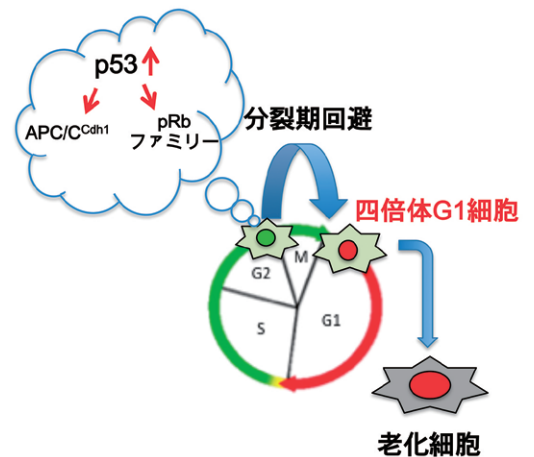


図2 老化形質確立に至る分子経路

