

審査の結果の要旨

氏名 周 翔宇

細胞は、有糸分裂を繰り返すことによるテロメアの短縮、DNA 傷害性の物理化学的ストレスへの曝露、がん遺伝子の活性化などに応答して、自らの細胞周期を不可逆的に停止させることが知られている。この現象は細胞老化 (Cellular senescence) と呼ばれる。細胞老化は、生体において細胞がストレスを受けた際に細胞分裂を停止させる腫瘍抑制機構として働くほか、炎症性サイトカインを含む様々な因子の分泌を伴うことにより、状況に応じて多様な生理的役割を持つと考えられている。

細胞老化を引き起こした細胞 (老化細胞) は、加齢に伴い増加することや、老化関連疾患の病変部位に蓄積することが知られており、細胞老化の個体老化への関与が従来示唆されてきた。近年、成体マウスにおいて細胞老化マーカーである p16 を発現する細胞を薬剤誘導性に除去することによって、加齢に伴う様々な機能低下が緩和し、健康寿命が延伸することが示され、細胞老化が個体老化の一因となることが明らかになった。これにより、老化細胞選択的に細胞死を誘導すること (Senolysis) が個体老化や老化関連疾患の新規治療戦略の有力候補と考えられるようになった。現在、senolysis を引き起こす化合物 (Senolytics) の探索が盛んに行われており、幾つかの senolytics については、マウスに投与することにより加齢に伴う機能低下を緩和することが報告されている。しかし、既存の senolytics の多くは予測に基づいて範囲を限定した探索により同定されたものであり、senolysis の詳細な分子機構も明らかになっていない。そのため、senolysis における標的となる「老化細胞特異的な生存維持機構」の全体像は不明であるが、これを明らかにすることは新たな senolysis の手法を確立する上で大きな意義があると考えられる。

以上の背景に基づき、本研究は、老化細胞特異的な生存維持因子を網羅的に同定することを目的として行われた。申請者は、研究目的を達成するための手法としてゲノムワイド siRNA スクリーニングを採用し、網羅的な探索を行った。以下に本研究における主要な成果をまとめる。

1. 老化細胞特異的な生存維持因子を同定するためのゲノムワイド siRNA スクリーニング系を構築した。
2. 約 18,000 個のヒト遺伝子の中から、老化細胞特異的に生存維持に働く遺伝子の候補を 10 個同定した。
3. 複数の細胞老化誘導モデルに共通した老化細胞特異的な生存維持因子として *CHMP2A* 遺伝子を同定した。
4. 老化細胞において、*CHMP2A* が核小体に集積することを示した。

申請者は、ヒト線維芽細胞である IMR90 細胞 (正常細胞) およびそれに対して DNA 傷害性の薬剤であるドキソルビシンを処置することにより細胞老化を誘導した細胞 (老化細胞) のそれぞれにおいて、発現抑制により生存度が低下する遺伝子を high-throughput かつ高精度に検出可能なスクリーニング系を構築することに成功した。そして、構築したスクリーニング系を用いて、発現抑制により老化細胞選択的に生存度が低下する遺伝子を同定した。これらの遺伝子のうち、*CHMP2A* 遺伝子は *HRAS*^{G12V} の過剰発現によって誘導した老化細胞においても生存に必要であることが確認された。さらに、細胞老化により *CHMP2A* の細胞内局在が変化し、核小体に集積することを見出し、*CHMP2A* が核小体における機能を介して老化細胞の生存に寄与する可能性を示唆した。

本研究において網羅的探索の手法として用いられた siRNA スクリーニング系は、綿密な条件検討の結果、十分な精度を持つことが確認されたものであり、これを用いて最終的に老化細胞でのみ生存維持に必要な遺伝子を同定するに至ったことから、研究目的が十分に達成されたと判断できる。本研究は、老化細胞特異的な生存維持因子をゲノムワイドに探索した初めての研究であり、スクリーニングの結果は既存の *senolytics* の作用機序の解明や新たな *senolysis* の手法の確立に貢献するという点で価値があると考えられる。また、老化細胞特異的な生存維持因子として同定された *CHMP2A* は、細胞内の様々な生体膜のリモデリングに関わるタンパク質複合体である ESCRT-III の構成因子として知られるが、これまでに ESCRT-III と細胞老化または核小体との関連は報告されていない。老化細胞における *CHMP2A* の機能解析を行うことで、老化細胞のみが持つ新たな生存維持機構のみならず、ESCRT-III の新規機能も明らかになりうるという点で、本研究の結果は生物学的に興味深く発展性がある内容であると言える。

以上より、本論文は博士 (薬科学) の学位請求論文として合格と認められる。