

長寿医療研究開発費 平成22年度 総括研究報告  
(Web 公開用、未発表データは非掲載)

老化細胞の生理学的・病理学的役割に関するプロジェクト (22-19)

主任研究者 杉本 昌隆 国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム  
(プロジェクトリーダー)

研究要旨

ヒトを含む哺乳動物の体細胞は限られた分裂寿命を持ち、やがて細胞老化と呼ばれる恒久的な増殖停止状態に陥る。細胞老化は生体において癌に対する防御機構として機能することが知られている。また細胞老化を起こした細胞は、加齢と共に生体内において蓄積が認められ、個体の老化現象にも深く関与する可能性が指摘されている。細胞老化を起こした細胞はただ増殖を停止しているだけでなく、様々な液性因子を分泌し、周辺環境に影響を与えることが知られており、このような現象が加齢に伴う組織機能の低下に関与する可能性が考えられる。

本研究では生体における老化細胞の役割について知見を得、これら老化細胞と加齢に伴う組織機能低下の関連について明らかにすることを目的とする。

主任研究者

杉本 昌隆 国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム  
(プロジェクトリーダー)

分担研究者

なし

#### A. 研究目的

ヒトを含む哺乳動物の細胞は、ストレスを受けると細胞老化と呼ばれる恒久的な細胞増殖停止状態に陥る。細胞老化は癌抑制機構として重要な役割を持つことが知られているが、最近では癌以外の疾患においてもその関与が指摘され始めている。細胞老化を起こした細胞 (Senescent cell) は、加齢と共に生体内において複数の組織で蓄積が認められるが、このような細胞は、ただ増殖を停止しているだけでなく様々な液性因子を放出して周辺の細胞機能に影響を与えることが近年の報告により示されている。これらのことから、組織中における Senescent cell の蓄積が、加齢に伴う様々な組織機能の低下に貢献している可能性が考えられる。近年の報告では、2型糖尿病などの代謝系疾患では脂肪組織中に Senescent cell が蓄積することが原因となることが示唆されている。

本研究では、生体において Senescent cell の加齢に伴う組織機能低下に対する寄与を明らかにし、組織機能の低下を改善する上で Senescent cell が有効な創薬ターゲットとなるか検証を行う。

#### B. 研究方法と結果

本年度は第一段階として、加齢に伴い生体内でも細胞老化遺伝子の発現が上昇することを確認した。この発現制御領域を用いてモデル動物 (マウス) 樹立のためのトランスジェニックベクター構築を行った。

(倫理面への配慮)

必要とされた遺伝子サンプル、動物の取り扱いは「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規則による生物多様性の確保に関する法律」に則り、また動物実験に関しては動物愛護上の配慮を踏まえ、本研究所の倫理委員会で承認を受けた後に動物実験ガイドラインに則って実施した。

#### D. 考察と結論

本年度は生体の複数の組織において細胞老化遺伝子の発現が加齢と共に上昇することを確認した。ベクター構築に当たり、この細胞老化遺伝子の発現制御領域を利用することにより、Senescent cell 特異的にトランスジーンを発現することが可能であると期待される。

#### E. 健康危険情報

該当無し

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawagishi, H., Nakamura, H., Maruyama, M., Mizutani, S., Sugimoto, K., Takagi, M., and **Sugimoto, M.** ARF suppresses tumor angiogenesis through translational control of VEGFA mRNA. *Cancer Res.* *70*, 4749-4758, 2010.
- 2) 川岸裕幸、丸山光生、高木正稔、**杉本昌隆** 癌抑制・細胞老化因子 ARF が引き起こす血管新生抑制及び疾患との関わり 基礎老化研究 *34*, 19-21, 2010
- 3) Nakamura, H., Azusa, A., Maruyama, M., and **Sugimoto, M.** Production of Rat Monoclonal Antibodies Against RNA-binding Protein, Hzf. *Hybridoma* *29*, 7-11, 2010.

2. 学会発表

- 1) Nakamura, H., Kawagishi, H., Watanabe, A., Maruyama, M., **Sugimoto, M.** Post-transcriptional regulation of the p53 tumor suppressor. *Molecular Genetics of Aging*, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, 2010
- 2) **Sugimoto, M.** Post-transcriptional regulation of the p53 pathway. 日本基礎老化学会第 33 回大会 シンポジウム 2010 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし