

課題番号 32

ポリアミンによる細胞老化制御機構の解明

[1] 組織

代表者：辻 竣也

(山口大学大学院医学系研究科)

対応者：小笠原 康悦

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

朝霧 成孝

(山口大学大学院医学系研究科)

本田 健

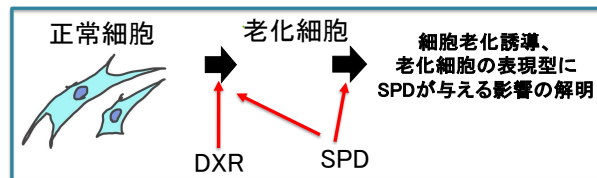
(山口大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

炎症反応はウイルス・細菌感染時に引き起こされるのみならず、老化でも誘導されることが知られている。そのような炎症反応が加齢とともに体内のあらゆる臓器で慢性的に生じることで、さまざまな加齢性疾患が引き起こされると考えられる。このような加齢性の炎症反応を起こす原因の一つに、細胞老化を起こした細胞の蓄積が知られている。細胞老化とは、分裂限界やさまざまな発がんの危険性のあるストレスに晒された細胞に生じる不可逆的な細胞周期の停止現象であり、細胞周期チェックポイント因子である p16^{INK4a} や p21^{CIP1} などの働きで誘導される。細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は体内から除去され難く、加齢とともに蓄積することが、多種の臓器で認められる。さらに、老化細胞の病理学的な重要性は、細胞周期の停止だけではなく、炎症性サイトカインやケモカインなどの分泌因子の放出にある。この様な老化細胞の蓄積や炎症を抑制する薬剤、物質の発見、開発は、健康寿命の延伸に寄与できることが多く報告されており、世界的に注目を集めている。

最近、生体内ポリアミンの 1 種、スペルミジンが、マウスや線虫などの最大寿命を延長させることが報告され、世界的に注目が集まっている。その作用機序として、オートファジーの活性化、疲弊 T 細胞の若返りが知られている。しかしながら、個体老化の一因とされている老化細胞への効果は明らかになっていない。そこで本研究ではスペルミジンが老化細胞に与える影響の検討を行うことを目的とした。



上図は研究概要を示す。正常な細胞をドキソルビシン (DXR) による DNA 損傷で細胞老化を誘導し作製した老化細胞 (D-sen.) に対し、スペルミジン (SPD) を投与し、細胞に与える影響を検討する。

以下、研究活動状況の概要を記す。

東北大学加齢医学研究所 小笠原康悦先生は免疫、炎症のスペシャリストであり、老化細胞の炎症反応を引き起こすシグナルに関して、ディスカッションを重ね、研究を進行している。また、進行状況のご報告のため、小笠原康悦先生にご足労いただき、今後の研究を進める道筋を見出すことができた。さらに、老化細胞にスペルミジンを投与し細胞から回収した RNA サンプルをシーケンスにかけ、その解析をご依頼し、重要な知見を得ることができている。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、細胞老化誘導をスペルミジンがブロックできるかを検討した。細胞老化は炎症箇所では TNF などのサイトカインで誘導されることが知られているが、生理的な自然老化では DNA ダメージの蓄積が大きな要因であるとされている。そこで初めに、DNA ダメージを与える薬剤であるドキソルビシンで細胞老化を誘導する際にスペルミジンを加え、細胞老化誘導へ影響があるのかを検討した。残念ながら、スペルミジンを細胞毒性がないさまざまな濃度で投与しても、細胞老化誘導はブロックできなかった。このことから DNA ダメージ応答 (DDR) シグナルへスペルミジンは影響していないことが示唆された。

第 2 に、老化細胞の除去は健康寿命の延伸に寄与することが報告されている。このことから、スペルミジンが老化細胞に細胞死を誘導できるかを検討した。スペルミジンを 30 μ M 以上の濃度で投与すると、正常細胞、老化細胞共に細胞死が引き起こされてしまい、それよりも低濃度で検討しても細胞死は認められなかった。このことから、スペルミジンは老化細胞を除去できないことが示唆された。

以上の結果より、スベルミジンは細胞老化誘導はブロックできず、老化細胞を除去できないことが明らかになった。今後は、スベルミジンがどのように機能しているのかを検討していく予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

高等生物におけるスベルミジンの投与は長寿効果や、様々な臓器において加齢性の機能低下に対する改善効果が立証されており、一方で加齢に伴う体内レベルの減少も明らかになっている。加齢にスベルミジンがどのように関与するのか、生理学的あるいは病理学的な意義について、その解明につながる基礎的知見を得ることが期待できる。

また、受け入れ研究者の小笠原教授とともに大型研究費の獲得に向けて、研究打合せを継続中である。

[4] 成果資料

現在、論文準備中である。