

近年、老化細胞が個体における加齢性変化や、発がんのみならず、様々な生命応答に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。老化細胞は恒久的増殖停止を主徴とすることから、がん防御に中心的役割を果たすと考えられる。一方、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（SASP）、組織微小環境に影響を与えて慢性炎症場を形成し、がん発症を促進する可能性も示唆されているが、老化細胞による SASP 誘導の詳細についてはよく分かっていない。我々は、SCF-Fbxo22-KDM4A 複合体が p53 のユビキチン化・分解を促進することで、老化細胞の SASP 誘導に必須の役割を果たしていることを明らかにした。興味深いことに、Fbxo22 の発現は p53 により制御を受けており、老化誘導初期には p53-Mdm2 ループが、老化誘導後期には p53-Fbxo22 ループが p53 活性を厳密に制御することで、老化細胞の様々な形質が誘導されることが示された。今後、SCF-Fbxo22-KDM4A 複合体を標的とした、SASP 誘導阻害剤を開発し、新たなコンセプトのがん予防法・治療法の開発を目指したい。

細胞老化誘導過程における p53 の二相性制御と SASP 誘導

