

178 細胞老化における染色体不安定性誘導メカニズムの解明

高橋 暁子

細胞老化は細胞に加わるさまざまな発がんストレスによって誘導され、細胞の増殖を不可逆的に停止することでがん抑制機構として働いていることが知られている。その一方で、加齢に伴い体内に蓄積した老化細胞が炎症性蛋白質を高発現し、それらを細胞外へと分泌する SASP (Senescence associated secretory phenotype) という現象を起こすことで、周囲の組織に炎症や発がんを促す負の側面があることも近年明らかになってきた。私たちは、加齢に伴う発がん頻度の上昇には、炎症性蛋白質以外にも染色体不安定性を誘導する因子が関与している可能性があるのではないかと考え研究を行った。そして、さまざまな老化細胞分泌因子の解析を行った結果、通常はクロマチン構造をとり安定的に守られているはずのゲノム DNA が、老化細胞では断片化し、分泌膜小胞 (エクソソーム) に包まれて細胞外へと分泌していることを見出した。さらに、エクソソームに包まれて細胞外へと分泌された DNA 断片は、周囲の細胞に取り込まれることで DNA 損傷応答やインターフェロン応答を引き起こし、染色体不安定性を誘導する新たな SASP 因子として機能することが明らかとなった。

細胞質内の MVE (multi-vesicular endosomes) とエクソソームの免疫電子顕微鏡写真

