

**【目的】**近年の研究により、細胞老化は恒久的な増殖停止を介して、発がん防御機構として働くだけでなく、SASP と呼ばれる炎症性サイトカインを中心とした生理活性因子の発現・分泌を介して、個体老化も促進すると考えられている。しかし、恒久的な増殖停止や SASP を制御する機構は不明な点が多い。本研究では、老化細胞で発現が上昇する転写因子 TFE3、およびそのファミリー遺伝子 TFEB の発現制御、およびその機能解析を目的とした。

**【方法】**筆者らによる RNA-seq を用いた網羅的遺伝子解析により、Fbxo22 ユビキチンリガーゼが TFE3、および TFEB の発現制御に関わる可能性が示唆された。そこで、RNAi 法を用いて、老化細胞における Fbxo22 の発現抑制を行い、TFE3、および TFEB の発現に与える影響を解析した。さらに、その制御機構を解明するために、プロモーター解析、Fbxo22 によるユビキチン化アッセイ、および免疫沈降法による相互作用の解析を行った。また、RNAi 法により、TFE3、および TFEB の発現抑制が細胞老化に与える影響を解析した。

**【結果】**老化細胞における Fbxo22 の発現抑制の結果、TFE3 ではなく、TFEB の発現が特異的に抑制されることが分かった。また、その制御機構として、Fbxo22 が転写抑制因子 NcoR と複合体を形成した KDM4B を分解することで、Myc 依存的な転写を制御することも明らかになった。さらに、老化細胞における TFEB の発現抑制により、SASP の主要な構成因子の発現が抑制されることを見出した。

Fbxo22 ユビキチンリガーゼによる TFEB 発現制御メカニズム

