

【目的】近年、老化関連疾患の発症の原因として「細胞老化」が注目されている。老化細胞を体内から除去できるように遺伝子改変したマウスにおいて心血管疾患や認知症といった老化関連症状の改善および寿命の延長が見られたことから、体内の老化細胞を除去することが老化関連疾患の有効な治療法となる可能性が示されている。現在、老化細胞に細胞死を誘導することで体内から除去する薬剤の探求が盛んに行われているが重篤な副作用が発生することなどから実用化には至っていない。この課題を克服するためには、老化細胞で特異的に働いている生存維持メカニズムを阻害し、細胞死を誘導するための標的因子の同定が必要である。そこで本研究では、我々が独自に同定した老化細胞特異的な遺伝子である *LY6D* を標的とした老化細胞除去法の開発の基盤となる実験を行う。我々は現在までに、*LY6D* が老化時に発現上昇し *Src Family Kinase* (SFK) および *Ras* を介してエンドサイトーシスの一種であるマクロピノサイトーシスを誘導することを見出している。マクロピノサイトーシスは *Ras* 変異がん細胞において周囲の細胞外液を大量に取り込むことにより細胞の生存に必要な栄養分の補充を行っていることが報告されている。老化細胞はがん細胞と同様に高い代謝活性を持ち、生存に多量のエネルギーを必要とすることが知られているため、老化誘導に伴うマクロピノサイトーシスを阻害した際の細胞生存率の変化を解析する。また、*LY6D* がマクロピノサイトーシスを誘導する詳細な分子メカニズムも解析する。

【方法】*LY6D* がマクロピノサイトーシスを誘導する分子メカニズムについて、*Ras* 変異体を発現させた細胞における空胞形成率を調べた。また、*LY6D* が細胞膜上で相互作用する因子を同定するため、エピトープタグを付加した *LY6D* を細胞に過剰発現させた後、タグ抗体で免疫沈降を行い質量分析に供した。さらに、*LY6D* が誘導するマクロピノサイトーシスと細胞生存との関連を調べるため、*LY6D* をノックダウンした老化細胞における細胞生存率を測定した。

【結果】*LY6D* は SFK-Ras-PI3K 経路を活性化することでアクチンの重合を促進し、マクロピノサイトーシスを誘導することが明らかとなった。また、*LY6D* と細胞膜上で相互作用する因子として 30 種類の候補タンパク質を同定した。さらに、老化細胞は *LY6D* が誘導するマクロピノサイトーシスにより細胞外液中の物質を取り込み、栄養源として用いることで低栄養状態での生存を維持していることが明らかとなった。

LY6D によるマクロピノサイトーシス誘導のモデル図

