



東北大学

報道機関各位



平成 20 年 11 月 17 日
東北大学大学院医学系研究科
財団法人癌研究会癌研究所

細胞老化を抑えるタンパク質を発見
—がんや老化に対する治療標的分子候補同定へ向けて—

がん抑制因子 p53^{注1}は細胞老化（非可逆的な増殖停止）やアポトーシスを誘導することにより、細胞のがん化を抑えます。このたび、東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座生物化学分野の土肥由裕研究員（現・広島大学医歯薬学総合研究科）、井倉毅講師、五十嵐和彦教授のグループは、財団法人癌研究会癌研究所などのグループと共同で、転写因子^{注2}Bach1（バック1）が p53 と結合し、その働きを阻害することにより、細胞老化を抑えることを発見しました。細胞老化は個体の老化とも密接に関係することから、Bach1 は、がんや老化をコントロールする上で新しい治療標的となる可能性が考えられます。この発見は米国の学術誌 Nature Structural & Molecular Biology 誌（ネイチャー構造分子生物学誌）の電子版に 11 月 16 日 18 時（英国グリニッジ標準時間）に発表されます。

【研究内容】

我々の体を構成している細胞は、分裂を繰り返しながら増殖しますが、その分裂回数を一定の範囲に制限する仕組みがあります。この仕組みの一つは「細胞老化」と言われ、これが幹細胞^{注3}などで生じると組織・臓器の再生能力が低下することから、細胞老化は個体の老化の一因ともなっていると考えられます。一方、細胞老化は、遺伝子に変異が蓄積した細胞が増殖することを防ぎ、がん化を抑制する重要な仕組みともなっています。細胞老化は、p53 という転写因子が働くことにより生じます。p53 は、細胞老化に関わる遺伝子を発現させることにより細胞の増殖停止を促し、細胞老化を誘導することが知られています（図 1 左）。またこの作用により、p53 は異常細胞の増殖を防ぐがん抑制因子としても働いています。しかし、細胞老化の前後で p53 の働きが調節される分子機構は長年不明でした。

今回、東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野（五十嵐和彦教授）のグループは、財団法人癌研究会癌研究所（野田哲生所長）、独立行政法人理化学研究所基幹研究所（吉田稔室長）のグループとの共同研究により、転写因子 Bach1 が p53 と結合してその働きを抑え、細胞老化を抑制することをマウスでの遺伝子破壊実験^{注4}やタンパク質ネットワーク解析などにより明らかにしました。Bach1 遺伝子を欠損する細胞は、野生型の通常細胞と異なり p53 が容易に活性化し、速やかに細胞老化に至りました。すなわち、Bach1 は p53 の働きを阻害することにより、細胞老化のブレーキとして働くことが証明

されました (図右)。細胞老化が「がん抑制」としての機能を併せ持つことを考えると、**Bach1** は、老化を抑制するのみならずがん化を促進する役割を持っている可能性があります。また、個体の老化に対しても **Bach1** がブレーキ役として働いている可能性があります。今回の発見は細胞老化やがん化を理解する上で重要なものであり、この研究をさらに進めることにより、がんや老化に対する治療標的分子が同定され、新しい診断や治療法につながることも期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 (特定領域研究「遺伝情報デコード」、「遺伝情報システム異常と発がん」および基盤研究 B)、東北大学医学系グローバル COE プログラム「Network Medicine 創生拠点」、上原記念生命科学財団研究助成金、武田科学振興財団研究助成金、財団法人病態代謝研究会研究助成金により支援されました。

【参考図】

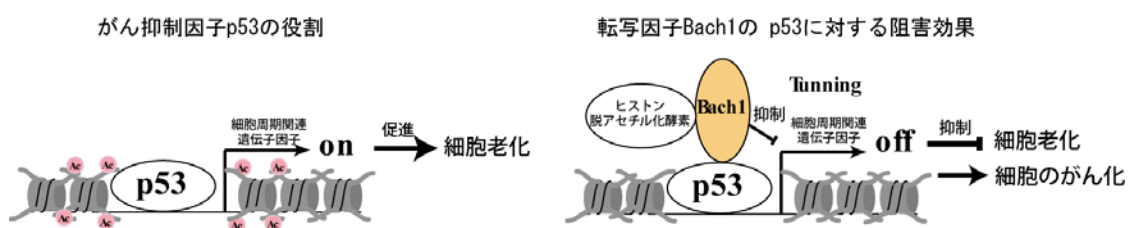


図 1 : 左 がん抑制因子 p53 の役割
右 転写因子 Bach1 の p53 に対する阻害効果

細胞が酸化的ストレスや DNA 損傷などのストレスに曝されると、転写因子 p53 が細胞内に蓄積する。p53 は一群の遺伝子 (ストレス応答に関与するもの、細胞周期停止に関わるもの、細胞死 (アポトーシス) に関わるものなど) の発現を活性化する。すなわち、p53 は、これら標的遺伝子 DNA の近傍に結合し、その転写を促進する。その結果、これら遺伝子由来のタンパク質が合成され、それらが働き、細胞増殖の停止 (細胞老化) や細胞死を引き起こす (左)。転写因子 **Bach1** は、標的遺伝子が形成するクロマチン^{注5}上で p53 と結合し、ヒストン脱アセチル化酵素^{注6}を動員し、p53 による転写の活性化を抑制する。そして細胞老化を抑える (右)。細胞老化の抑制は、細胞のがん化を促進すると考えられる。

Ac: ヒストンのアセチル化

野生型細胞



Bach1 ノックアウト細胞



図2 酸化ストレスによる老化の誘導とその阻害

老化した細胞では、SA-beta ガラクトシダーゼ活性が上昇する。その活性を組織学的に検討することにより老化細胞が青く染色されることが知られている。野生型マウスの細胞は、酸化ストレス下で *Bach1* による p53 の働きが阻害されているため老化が抑制された状態となり、青く染色される細胞の割合が少なくなる。一方、*Bach1* ノックアウトマウスの細胞は、*Bach1* による p53 の抑制が解除され、より老化が進行し、青く染色されるものが増加する。

用語解説

注1 p53 様々なストレスに対して誘導される転写因子。細胞周期や細胞死に関連する遺伝子の発現を制御する。ヒトがんの多くで p53 遺伝子に変異が生じて活性が失われている。p53 タンパク質による細胞老化やアポトーシスの誘導が消失することが、がん化の原因の一つとされている。p53 遺伝子は、いわゆる「がん抑制遺伝子」に分類される。

注2 転写因子 遺伝子の近傍に結合し、その遺伝子の発現 (RNA への転写) を調節する一群のタンパク質。遺伝子のスイッチの本体。

注3 幹細胞 体を構成する様々な細胞を産み出す大元の細胞。皮膚や脳、肝臓などの組織や臓器にはそれぞれの幹細胞が存在し、未分化な状態を維持しながら増殖し、必要に応じて分化した細胞 (皮膚細胞、神経細胞、肝細胞など、それぞれ固有の働きを持つ細胞) を産み出す。

注4 遺伝子破壊実験 DNA の相同組換えにより特定の遺伝子に変異を導入すること。この手法を用いて特定の遺伝子が破壊されたマウスを作製することにより、その遺伝子の機能を調べることができる。(M. Capecchi 教授らがこの技術開発により 2007 年ノーベル医学生理学賞受賞)

注5 クロマチン 真核生物の DNA とヒストンタンパク質から成る高次構造のこと。DNA はヒストンタンパク質の周辺に糸巻き状に巻き取られて細胞内に収納されている。遺伝子が転写される際には、この糸巻き状の構造が緩むことが必要である。この際、ヒストンタンパク質へのアセチル基付加がクロマチン構造弛緩の引きがねとなる。(クロマチン構造の発見等により R. Kornberg 教授が 2006 年ノーベル化学賞受賞)

注6 ヒストン脱アセチル化酵素 クロマチンを構成しているヒストンタンパク質のアセチル基を取り除く酵素。アセチル基が除かれたクロマチンは凝集し、遺伝子発現が抑えられる。本研究に参加した吉田稔博士は、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤 Trichostatin A を発見した。本研究でもこの阻害剤を活用した実験が行われた。

論文題目

“Bach1 inhibits oxidative stress-induced cellular senescence by impeding p53 function on chromatin”

邦訳 「Bach1 はクロマチン上で p53 機能を阻害することにより酸化ストレス応答性細胞老化を抑える」

(米国分子生物学誌 Nature Structural & Molecular Biology 誌電子版 (11 月 16 日に発行 : 英国グリニッジ標準時間) に先行掲載)

お問い合わせ先

東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野

教授 五十嵐和彦 (いがらし かずひこ)

講師 井倉 毅 (いくら つよし)

電話 022-717-7596

FAX 022-717-7598

報道担当

東北大学大学院医学系研究科 広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話 022-717-7908

FAX 022-717-7923

Email: f-nagami@mail.tains.tohoku.ac.jp