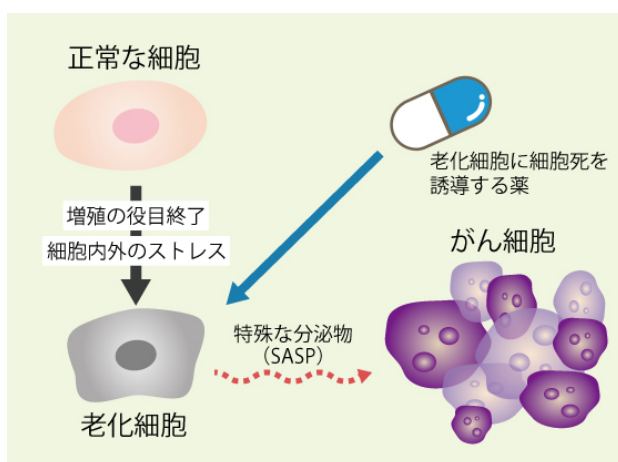


がんにおける細胞の死と老化に関する総説論文を発表 ～がんを促進する老化細胞の選択的な制御法開発に期待～

<概要>

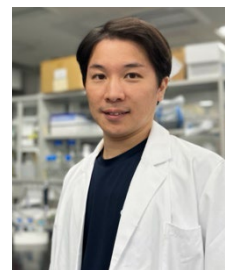
細胞は、個体の発生や加齢の過程で増殖の役目を終えたり、細胞内外のストレスにより DNA が損傷すると、分裂が停止した状態（細胞老化）になることがあります。老化した細胞は特殊な分泌物を排出しており、この分泌物は老化細胞の周辺組織の修復を補助することが知られています。一方で、分泌物の中にはがん細胞の増殖を促進する有害なものも存在することが明らかになってきました。そこで、有害な分泌物を排出する老化細胞を選択的に死滅（細胞死）させる薬や手法の開発が進んでいます。



大阪公立大学大学院医学研究科医化学の清水 康平講師らは、老化細胞に対するさまざまな細胞死のメカニズムや、加齢に伴う変化から、がんにおける細胞死と細胞老化の相互作用に関する最新の知見を詳述する総説論文を発表しました。これにより、老化細胞に効果的な細胞死の解明や、有害な分泌物の排出を阻害する手法の開発が加速することが期待されます。

この総説論文は、2024年11月16日に国際学術誌「Seminars in Cancer Biology」にオンライン掲載されました。

この十数年で新興の細胞死研究は格段に発展を遂げてきましたが、細胞老化や個体老化との関わりはまだ未開拓の領域です。種々の細胞死は、がんや加齢性疾患の予防・治療標的として高いポテンシャルを秘めていると思いますので、本総説が今後の研究発展の一助となれば幸いです。



清水 康平講師

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Seminars in Cancer Biology

【論文名】 The interplay between cell death and senescence in cancer

【著者】 Kouhei Shimizu, Hiroyuki Inuzuka, Fuminori Tokunaga

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2024.11.001>

<研究の背景>

私たちの体を構成する細胞は DNA の損傷を感知すると、不可逆的に細胞分裂を停止させる“老化”と呼ばれる状態に至ることがあります。この細胞レベルの老化である「細胞老化」は、加齢に伴いゲノムに変異を蓄積してきた細胞のがん化を防ぐ、一種のがん抑制機構として考えられてきました。その後、老化細胞はさまざまな生理活性物質の分泌現象（SASP^{※1}）を介して、組織の修復や免疫制御など生体の恒常性維持に寄与する一方で、一部の有害性分泌物は周辺組織に慢性炎症を引き起こし、がんを含む加齢性疾患の発症や悪化を促進するという負の側面も明らかになってきました。遺伝子改変技術により、マウス生体内の老化細胞を選択的に死滅させると、がんの発生や個体老化に伴う臓器の機能低下を抑制することが報告されたことから、近年は老化細胞に細胞死を誘導し、治療標的とする“senolytics^{※2}（老化細胞除去療法）”という概念に基づいて、老化細胞除去薬の開発が精力的に進められています。また、老化細胞には正の側面もあることから、老化細胞は死滅させず、有害な SASP のみを制御対象とする“senomorphics（SASP 阻害療法）”という戦略も検討されています。

<総説の趣旨>

これまでの研究により、老化細胞は古くから知られるプログラム細胞死のアポトーシス^{※3}に対して抵抗性を持つ場合が多いことから、その抵抗性解除が老化細胞除去療法の大きな道標となっていました。一方、近年急速な分子メカニズムの解明が行われている、比較的新しいタイプの炎症誘導性プログラム細胞死（ネクロプトーシス^{※4}、パイロトーシス^{※5}、フェロトーシス^{※6}）については、老化細胞においてどのように制御されているのか、また老化細胞除去療法や SASP 阻害療法に応用可能かなど疑問点が多く、ほとんど理解が進んでいません。本総説では、各種細胞死の分子メカニズムとそれら制御因子の加齢に伴う変化を概説し、がんにおける細胞死と細胞老化の相互作用や病態生理的意義について最新の知見をまとめ、議論しました。

<期待される効果・今後の展開>

本総説では、個体老化に伴い各種細胞死の発生頻度が上昇し、その細胞死シグナルが老化細胞を生み出し、SASP がさらに炎症性細胞死を惹起するという、がんの発症・悪性化において重要な相互作用が存在している可能性について解説しました。老化細胞にも個性（不均一性）があるため、老化細胞がどの組織からどのように生まれてきたのか、どのような特性を持つのか、どの細胞死が要となり得るのかなど、今後プロファイリングを進めていくことで、アポトーシス以外の細胞死経路を標的とした老化細胞除去薬の開発に繋がるのが期待されます。また、炎症性細胞死由来の分泌因子と悪性 SASP 因子には共通項も見出されているため、老化細胞における炎症性細胞死の制御機構が解明されると、SASP 阻害療法への応用展開も期待されます。

<用語解説>

※1 SASP (senescence-associated secretory phenotype) …細胞老化随伴分泌現象と訳される。分泌因子には炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、細胞外マトリクス分解酵素のほか、ROS（活性酸素種）やプロスタグランジン E2（生理活性脂質）など非タンパク質分子も含まれ、生体の恒常性に影響を与える。

※2 senolytics…senolysis (seno=老化、lysis=溶解)、即ち老化細胞除去に基づいた手法や薬剤の総称のこと。

※3 アポトーシス…細胞外から与えられた障害が原因で死滅する壊死（ネクローシス）とは異なり、遺伝的に制御された細胞死の一つ。細胞が修復不能な DNA 損傷を受けた場合、主にアポトーシスによって生体から排除されると考えられている。また、アポトーシスでは細胞膜が破れて中身が拡散することは少ないため周辺組織への影響は小さい。

※4 ネクロプトーシス…遺伝的要因や病原体によってアポトーシス経路が抑制された場合に代替的に起動するプログラム細胞死。プログラムネクローシスとも称される通り、死の様式は壊死に近く、細胞膜が破壊され流出した細胞内容物（DAMPs）が炎症を惹起する。上皮細胞や血管内皮細胞で生じ易いが、がん細胞では抑制されていることが多い。DAMPs のいくつかは個体老化に伴って血中濃度が上昇することが報告されている。

※5 パイロトーシス…病原体感染時にマクロファージなどの貪食細胞や上皮細胞でよく見られる炎症誘導性細胞死。細胞の膨潤と膜の破壊が起こり、IL-18 などの炎症性サイトカインや DAMPs が放出され炎症を誘導する。がん免疫の活性化に寄与する一方で細胞老化の誘導に繋がる場合もある。また、加齢に伴っていくつかのパイロトーシス誘導因子の発現が高まっていることが報告されている。

※6 フェロトーシス…二価鉄に依存し、細胞膜の脂質過酸化と破裂を伴うプログラム細胞死。加齢に伴いさまざまな臓器で鉄の蓄積が観察されるが、加齢に伴うフェロトーシスの増加と関連する可能性が示唆されている。老化細胞にも鉄の蓄積が見られるが、老化組織への鉄の蓄積と加齢に伴う老化細胞の増加の因果関係は未解明である。近年、フェロトーシスを標的とした老化細胞除去療法や抗がん療法が報告されはじめている。

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院医学研究科
講師 清水 康平（しみず こうへい）
TEL : 06-6645-3722
E-mail : shimizu.kouhei@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課
担当：竹内
TEL : 06-6605-3411
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp