

研究助成 2017 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

| | |
|--------------|---------------------------------------|
| 所 属 | 国立大学法人 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター |
| 氏 名 | 松平竜之 |
| 研究テーマ | <i>in vivo</i> における細胞老化の解析と細胞老化誘導系の樹立 |

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】

「細胞老化」は、放射線や紫外線等のストレス源によって細胞が修復不可能な DNA 損傷を受けることにより、増殖を不可逆的に停止させる現象として認知されている。近年、細胞老化を起こした細胞「老化細胞」が周囲に炎症性サイトカインなどを放出することで、周囲の細胞のがん化を促進することが報告されている。多くのがんの発症率は加齢とともに増加することから、加齢に伴う発がん増加と細胞老化の関係性を明らかにすることは肝要である。しかしながら、加齢に伴い生体内に老化細胞が蓄積することが、発がんや各種加齢性疾患をどのようにして招くのかについては、未だ十分に解明されていない。その理由として、*in vivo* において細胞老化を誘導できるような系が十分に確立されてないこと、またマウスを用いた系では発がんや自然老化まで時間がかかりすぎるなどが挙げられ、これらは既存の研究手法の大きな問題点である。

【研究方法】

本研究では、上記の問題点を解決するための足がかりとして、以下の 2 つの研究を進めた。

1. 生体内で細胞老化を誘導できるような遺伝子改変マウスの作製
2. 発がんや自然老化までの時間が短いモデル生物において、細胞老化を切り口とする解析の妥当性の評価

【結果】

1. *in vivo* において細胞老化を誘導するために、Tamoxifen 投与依存的に細胞周期抑制遺伝子 p16 を過剰発現できるマウスを作製しその評価を行った。本マウスでは、狙い通り全身の臓器において Tamoxifen 依存的に p16 を過剰発現しただけでなく、体毛再生の抑制や握力の低下なども観察された。
2. 現在判明している脊椎動物の中で最も寿命が短い African turquoise killifish（平均寿命 3～5ヶ月）の皮膚より線維芽細胞を樹立し、種々のストレスで細胞老化が誘導されるか否かを調べた。DNA 損傷を与える薬剤 Doxorubicin などで処理することで、ヒトの線維芽細胞と同様、細胞増殖の不可逆的な停止や SA-β-gal 陽性の細胞が観察された。加えて、細胞周期抑制遺伝子や炎症性サイトカイン遺伝子の発現上昇が認められ、本モデル生物においてもヒトやマウスと同様、細胞老化が生じることが示唆された。

【今後の方針】

1. 表現型のさらなる同定やそのメカニズム解析、細胞種特異的な細胞老化誘導マウスの作製およびその解析
2. Killifish 生体内での老化細胞の蓄積の観察、Killifish 近縁種から樹立した線維芽細胞との比較

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2018年9月11日 国内学会 口頭発表 | 学会名: Protein Island Matsuyama 2018 若手の会（愛媛） 発表者名: ○Tatsuyuki Matsudaira, Tohru Ishitani, Eiji Hara et al. 演題: Research on cellular senescence using one of the shortest-lived vertebrates: the African turquoise killifish |
| 2 | 2018年9月12日 国際学会 ポスター発表 | 学会名: Protein Island Matsuyama 2018 (Ehime) 発表者名: ○Tatsuyuki Matsudaira, Tohru Ishitani, Eiji Hara et al. 演題: Research on cellular senescence using one of the shortest-lived vertebrates: the African turquoise killifish |
| 3 | 2019年9月24日 国際学会 ポスター発表 | 学会名: 2019 Cold Spring Harbor Asia Conference STEM CELLS, AGING & REJUNENATION (China, Suzhou) 発表者名: ○Tatsuyuki Matsudaira, Eiji Hara et al. 演題: Cellular senescence in the shortest-lived vertebrates, the African turquoise killifish |
| 4 | | |
| | | |
| | | |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 2020年 秋以降 | The African turquoise killifish の細胞老化に関する論文の投稿 Aging Cell 等を予定 |
| 2 | 2020年11月2-5日 | マウス個体における細胞老化誘導に関する研究についての学会発表 International Cell Senescence Association 2020 Conference |
| 3 | | |
| 4 | | |