

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域： 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域
2. 研究開発課題名：細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御
3. 研究開発代表者： 原 英二（国立大学法人大阪大学 微生物病研究所）
4. 研究開発の成果

未知のSASP因子の探索及びその生理作用の解明ぬについて：

細胞老化に伴い分泌される新規 SASP の同定を試み、幾つか新規の分泌因子の同定に成功した。中でも原らは分泌膜小胞として知られるエキソソーム子は細胞老化を起こすと 30~50 倍分泌量が多くなると同時に、組成も大きく変化することを見出した。質量分析計を用いた解析により、特に蛋白質 X は細胞老化の原因となる DNA 損傷シグナルを受けると修飾を受け、エキソソームに格納されやすくなることを見出した。更に、蛋白質 X を多く含む老化細胞が分泌するエキソソームをある種のがん細胞に投与すると細胞増殖が促進されることが分かり、老化細胞が分泌するエキソソームはがんの進展に関与している可能性があることが分かった。現在、エキソソームに含まれる蛋白質 X ががんを含めた加齢性疾患の診断マーカーや治療（予防）のための分子標的になりうるかどうかについて原、田中、石川らがマウスや臨床サンプルを用いて検討中である。一方、近藤らは炎症を引き起こす新規 SASP 因子（Y）を同定している。トランスジェニックマウスを用いた解析により Y が加齢に伴う炎症性疾患の発症に関与している可能性が示唆されたため、現在、Y を加齢性疾患の診断マーカーとして使えないかどうか臨床サンプルを用いた検討を行っている。

加齢性疾患の診断、予防、治療法開発に向けた分子標的の探索について：

原と石川らはヒト NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）を素地とする肝がん患者の手術切除サンプル（がん病変部）を用いた病理組織の解析により、全患者の約 30%において SASP が起きていることを見出した。更にそれらの患者ではこれまで NASH 肝がんの発症に必要なステップと考えられていた線維化の程度が低いことが分かった。更にそれら線維化の程度が低い NASH 肝がんの患者は高齢者に多くみられるため、SASP による肝がんの発症には肥満だけでなく加齢も関係しており、線維化とは異なるメカニズムでがん化が促進されている可能性が強く示唆された。現在、SASP が見られる患者サンプルを用いて肝がんを含めた加齢性疾患の診断マーカーや治療や予防のための分子標的の探索を行っている。