

Title	熱ショック転写因子HSF1の抑制による細胞老化の誘導機構
Author(s)	小田, 司
Citation	癌と人. 2012, 39, p. 38-39
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20229
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

熱ショック転写因子 HSF1 の抑制による細胞老化の誘導機構

小田 司*

人間の細胞をとりだして試験管内で培養すると、細胞は分裂して増殖していきます。ところが、この分裂は無限に続くことは無く、ある回数で止まります。面白いことに、止まるまでの分裂回数は、若い人から取った細胞では長く、年配の人から取った細胞では短くなります。これは、細胞の分裂回数に一定の限界（人間で60～70回）があることを示しています。また、限界に達して分裂ができなくなった状態を「細胞老化」、そのような細胞を「老化細胞」と呼びます。加齢とともに人間の体には老化細胞が蓄積し、これが様々な老化現象の原因と考えられています。最近、ネズミを使った実験で、老化細胞を取り除くと、加齢に伴う病気や症状が緩和されることが分かりました。

ところが、細胞老化の原因は加齢だけでなく、活性酸素やさまざまな化学物質などでも引き起こされます。なかでも、がん研究において注目されているのは「がん遺伝子」の活性化で引き起こされる細胞老化です。がん遺伝子とは、がんを引き起こす遺伝子で、その多くはDNAに突然変異が生じていたり、細胞の中で過剰な働きをしていたりします。しかし、臨床的に問題となるがんの発生には、一つのがん遺伝子の活性化では無理で、多種類のがん遺伝子が必要です。事実、患者さんのがん細胞から様々ながん遺伝子が見つかります。これらのがん遺伝子を特殊な細胞（既に幾つかの遺伝子変異がおきている細胞）に入れると異常な細胞増殖がみられます。ところが体からとりだした正常細胞に入ると、不思議なことに増殖が止まり、細胞老化が起きるのです。これは生体が持つ発がん防御機構ではないかと考えられています。もし、DNA変異などで生体内の正常細胞のがん遺伝子が活性化すると細胞老化が起こります。する

と、がん遺伝子の活性化した細胞の増殖が止まります。増殖が止まれば、その細胞に新たながん遺伝子の活性化はおこらないと考えられているのです。この防御機構を何らかのメカニズムで突破して、幾種類もの活性化したがん遺伝子を持つ細胞が、がん細胞として臨床的に問題になると考えられています。実際、前がん病変部には老化細胞が多くみられ、発がん防御機構として働いていることが分かります。

HSF1というタンパク質は、がん細胞の発生や増殖に必要なことが知られています。また、HSF1の量が多い乳がんは予後が悪いことが報告されています。最近、私達はHSF1の量を抑制すると細胞老化がおこることを見いだしました。HSF1の発現抑制による細胞老化は正常細胞だけではなく、がん細胞でもおこります。この細胞老化がどのようなメカニズムでおきるか調べたところ、p53と呼ばれるがん抑制に関わるタンパク質が増えていました。他にも、細胞老化と関連する既知のタンパク質や未知のタンパク質の量が変化していることが分かりました。これらの知見は細胞老化が引き起こされるメカニズムの解明に多に役立つと信じています。

今のところ、HSF1量を抑制すると、正常細胞にも細胞老化が引き起こされます。もし、がん細胞だけでHSF1量を抑制、あるいは活性を阻害することができれば、がん細胞のみに細胞老化を誘導するという新しいがん治療が可能になるかもしれません。HSF1の発現量や活性は、正常細胞よりも、がん細胞で高いことが知られています。この特性をうまく利用することが鍵になると思います。今後も本研究をさらに発展させて、細胞老化の分子メカニズムの解明、細胞老化誘導によるがん治療法の開発に邁進した

いと考えております。

最後になりましたが、大阪癌研究会により一般研究助成を賜りましたことで、本研究を円滑に遂行することができました。この場をかりまして深謝しますとともに貴財団の今後益々のご

発展を心より祈念いたします。

* 群馬大学生体調節研究所 遺伝子情報分野
平成 22 年度一般学術研究助成金交付者