

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名
異常細胞排除機構を利用した先制医療法の開発

Development of pre-emptive medical methods using the mechanism of abnormal cell
elimination

研究期間
令和 2 年 10 月 ～ 令和 6 年 9 月

報告年月
令和 6 年 12 月

研究代表者
東京科学大学 総合研究院 難治疾患研究所 院長・教授
仁科 博史

Institute of Integrated Research, Director General
Medical Research Laboratory, Professor
Institute of Science Tokyo
Hiroshi Nishina

概 要

成果報告の概要

組織・臓器が各種ストレスを受けると、正常な細胞集団の中に、傷害を受けた細胞や遺伝子変異した細胞、老化細胞など異常細胞が生じる。若くて健康な組織・臓器は、これら異常細胞を排除する能力（**異常細胞排除能**）と、周辺に存在する正常細胞の増殖による空いた空間を埋める能力（**代償性細胞増殖能**）を有している。異常細胞を排除し、適切な細胞数を保つことは、組織・臓器が長期間正常に機能する上で必須である。申請者らは、成体マウス肝臓や哺乳動物培養細胞を用いて、「リン酸化シグナル Hippo-転写共役因子 YAP 経路が異常細胞の排除を誘導すること」を発見し報告してきた（*Nature* 2015; *Sci Rep* 2016; *Nat Commun* 2017; *Cancers* 2018; *Biochem Biophys Res Commun* 2021; *Cancer Science* 2022）。異常細胞が出現する初期段階で異常細胞を排除することができれば、組織・臓器の生理機能を失うことなく、疾患のリスクを軽減し、健康寿命の延伸に繋がると期待される。我が国の高齢化の進展状況を鑑みると、健康寿命の延伸を達成するためには、「異常細胞排除機構の解明とそれを利用した先制医療法の開発」は重要課題である。しかしながら、これら分子機構については未解明な点が多い。本研究では、**異常細胞排除を誘導する「細胞排除シグナル」の分子機構の解明と、空いた空間を埋める「代償性細胞増殖」に必要な分子機構の解明**を目指した。

その結果、細胞排除時には、1) 細胞の形態や運動を制御するアクチン線維が関与するが、アクチン線維の伸長や短縮を制御する Rho GEF や Rho GAP 遺伝子が発現誘導されること、2) 異常細胞を貪食するマクロファージを誘引するケモカイン遺伝子の発現も誘導されることを見出した。また、3) 核内の DNA とタンパク質からなるクロマチンの開放状態（オープンクロマチン）が誘導され、クロマチン構造を制御する転写因子 CTCF や、YAP と結合する転写因子 TEAD が結合することが示唆された（論文準備中）。しかしながら、未だ細胞膜から核に至る「細胞排除シグナル」の実態は不明のままである。また、4) 肝細胞増殖について興味深い知見を得た。申請者は既に、成熟神経細胞特異的にストレスキナーゼ MKK7 を欠損した *Mkk7^{lox/lox} Synapsin I-Cre (Mkk7cKO)* マウスを作出し、本マウスが加齢依存的（6 ヶ月齢と 10 ヶ月齢の比較）に軸索輸送能の異常が観察されること、筋萎縮と運動能の低下（サルコペニア様表現型）が誘導されことを報告している。本マウスに肝障害を加えると、6 ヶ月齢に比較比較して 10 ヶ月齢マウスでは、自立神経から分泌される神経伝達物質の量が低下し、肝細胞増殖能が低下し、致死となることを見出した。本研究成果は、肝臓内の自律神経が、肝細胞増殖、肝再生に果たす必須な役割を示唆する（論文準備中）。