

細胞創傷治癒 –その分子機構と老化との関連–

河野恵子 (名市大院・医)

この世に最初の細胞が生まれた時、そこには遺伝情報をコードする核酸と、それを包み込む膜があったという。そうであれば、膜に与えられた損傷を修復する「細胞創傷治癒」の仕組みは、地球上に生命が誕生したその瞬間から必要とされたであろう。ウニやヒトデ、あるいは哺乳類の培養細胞を用いたこれまでの細胞創傷治癒研究によって、細胞膜が損傷を受けると傷の周りにアクチンや微小管、Rho 型 GTPase などが集まり、細胞質分裂とよく似た仕組みで修復されること (Sonnemann and Bement, *Annu Rev Cell Dev*, 2011)、この機構に欠損があるとデュシェンヌ型筋ジストロフィー症を発症すること (Bashir et al., *Nature*, 1998) などが明らかになっているが、分子機構の全貌を俯瞰するには至っていない。その一因は、細胞創傷治癒に関与する因子の網羅的同定が未だなされていないことである。

科学史上にいくつも例があるように、ある現象に関与する因子を網羅的に同定するには、酵母は極めて強力なツールとなり得る (細胞周期における Hartwell や Nurse、小胞輸送における Sheckman、そしてオートファジーにおける Ohsumi らの成果等)。そこで本研究では、出芽酵母の強力な遺伝学を背景に、ポストゲノム時代のツールを駆使して、細胞創傷治癒に関与する因子の網羅的同定を試みた。

まず、出芽酵母にも他の真核生物と類似した、局所的な損傷を修復する機構が存在するかどうかを検討するために、細胞表層の微細な領域にレーザーで損傷を与え、ライブセルイメージングでタンパク質の局在変化を観察するレーザーダメージ実験系を確立した。この実験により出芽酵母細胞にも高等真核細胞と同様の細胞創傷治癒機構が存在することを示した (Kono et al., *Cell*, 2012)。さらに娘細胞への細胞極性と傷への細胞極性は競合しており、娘細胞に局在する極性制御タンパク質がプロテアソームにより分解されることが細胞創傷治癒機構の開始に必要なことを明らかにした。

次に、細胞創傷治癒に関与する遺伝子を網羅的に取得する目的で、出芽酵母の必須遺伝子の mRNA 量を低下させた DAmP ライブラリー、非必須遺伝子を破壊した破壊株コレクションを用いて、計 6032 株 (全 ORF 6275 の 96%) についてスクリーニングを行った。その結果、細胞創傷治癒に関与する因子として 109 の遺伝子が同定され、それらは 37 の生物学的プロセスのグループに分類された。興味深いことに、この 37 の機能グループは、SGD データベース (<http://www.yeastgenome.org/>) 上の「Replicative lifespan (複製寿命、一つの細胞が分裂できる回数)」の維持に必要な遺伝子群 (119 遺伝子、43 の機能グループ) と、半数以上に当たる 24 の機能グループが重複していた。このことは細胞創傷治癒と細胞老化との間に未知の深い関わりがあることを示唆している。

細胞創傷治癒と複製老化との緊密な関係を説明するには、次のような仮説が考えられる。出芽酵母は「母細胞から娘細胞が出芽する」という分裂様式をとるため、新たな細胞膜の合成は主として娘細胞で行われる。従って、細胞創傷治癒機構に欠損があると、通常の増殖の過程で母細胞が受ける損傷（物理的障害や多様な環境ストレスによる障害）を修復できず、母細胞の死は早まり、結果として一つの母細胞から生じる娘細胞の数も少なくなると予想される（複製寿命の短縮＝早期老化の誘導）。

この可能性を検討するために、細胞に損傷を与える条件の下で複製寿命を測定したところ、コントロールの 1/3 程度に短縮しており、細胞膜に損傷を与えると細胞老化が早まることが示唆された。この結果とその他の結果から、細胞膜への損傷が細胞老化の重要な一因である可能性が示唆された。

今後は、酵母の遺伝学という強みを活用し、出芽酵母における細胞創傷治癒と細胞老化（複製寿命短縮）との関連を詳細に解析するとともに、その過程で得られた知見や新規技術を高等真核生物に応用して、進化的に保存された老化の分子機構を追求したい。将来的には、デュシェンヌ型筋ジストロフィー症、プロジェリア（早老症）等の治療法の開発や、ガンに対する防衛機構としての細胞老化の誘導に繋がる可能性のある、細胞老化の分子基盤解明の一助となる知見を得ることを目指したい。