

## 助成対象研究の紹介文

### 細胞老化機構の理解と応用

金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授 宮成 悠介

細胞老化は、遺伝子発現の異常が蓄積することによって、顕在化する。多くの生物種において細胞老化には、Histone タンパク質量の低下が付随する(*Dang W, Nature, 2009, Ni, Z. Aging Cell 2012*など)。H2A/H2B/H3/H4 などの Histone タンパク質はゲノム DNA に結合し、転写や複製などの様々なゲノム機能を制御するための基盤分子である。その発現量の変化は、遺伝子発現の破綻を伴った細胞老化の原因の一旦と考えられる。しかしながら、老化によって、なぜヒストン量が低下するのか？ Histone 量と老化の因果関係はあるのか？それらの詳細は、全く明らかになっていない。細胞老化に関与する遺伝子は複数報告されているが、中でも転写因子 TFDP1 の発現を抑制すると細胞老化が誘導される(*Maehara.K.JCB.2005, Ohdaira.H.Cell.Bioch.Func 2015*)。

TFDP1 がどのように細胞老化に寄与するかは、これまで明らかになっていなかったが、最近になって申請者は、TFDP1 が Histone 遺伝子群の転写制御に関わるマスター因子であることを見出した(*Nature Genetics.2024*)。TFDP1 を抑制すると、Histone 量が減少し、細胞老化が誘導される。このことは、TFDP1 が老化に付随する Histone の低下に関与することを強く示唆している。

本研究では、①TFDP1、②Histone、③細胞老化という、これまで独立していたピースを繋ぎ合わせ、クロマチンレベルでの老化誘導機構の解明にチャレンジする。さらに、その研究結果を応用展開することで、アンチエイジングのための新たなアプローチを提案する。



#### 【実用化が期待される分野】

日本だけでなく、世界で高齢化が急速に進行している。日本の 65 歳以上の人口は 29% (2021 年) から 38% (2050 年) になるとの政府推計があり、差し迫る社会問題である。本研究による、細胞老化の理解、さらにはアンチエイジング技術の開発は、加齢性疾患への応用、さらには健康寿命を延ばし、高齢者の生活の質の改善や医療費の削減など、その波及効果は極めて大きい。