

# 12

## 老化した細胞から分泌されるシグナル伝達物質

私たちの体細胞は、分裂するごとに染色体 DNA 末端のテロメアが短縮する。テロメアの短縮が進むと細胞は分裂寿命を迎え分裂することができない状態である細胞老化を引き起こし、老化細胞になる。細胞老化は、テロメアの短縮以下にもがん遺伝子の活性化など種々の細胞へのストレスによっても引き起こされる。

興味深いことに老化した細胞は、ただ存在しているだけではなく、種々のシグナル伝達物質などを分泌していることがわかってきた。その現象を SASP（サスプ：細胞老化関連分泌現象, senescence-associated secretory phenotype）と呼ぶ。老化細胞から分泌されるシグナル伝達物質を SASP 因子と呼び、炎症を引き起こす炎症性サイトカイン、免疫細胞などを引き寄せる走化性因子ケモカイン、増殖因子や細胞外基質たんぱく質分解酵素などさまざまなシグナル伝達物質や生理活性因子が分泌される。細胞老化や SASP は、初期胚発生、損傷治癒の促進やがんの抑制など、生体にとって有益な作用が確認されている。しかし、老化細胞は加齢とともに体内に蓄積することが明らかになっている。皮膚においては、線維芽細胞が老化するとコラーゲンの合成・分泌が減少する。さらに、老化した細胞から分泌された細胞外基質たんぱく質分解酵素がコラーゲンの分解を促進し、コラーゲン繊維が減少することで、皮膚のたるみやしわの一因となると考えられている。このように、老化細胞が蓄積すると恒常的に SASP 因子を分泌し続け、慢性炎症を惹起し、がんの進展や種々の加齢性疾患の発症を促進するなど生体にとって有害な作用を示すようになる。

近年、生体から老化細胞を除去（senolytics）および SASP を抑制（senomorphics）する老化細胞を標的とした治療法（senotherapy）によって、フレイリティや老年性疾患の発症を予防・改善することがわかってきた。動物を用いた研究において、タマネギやブロッコリーなどに含まれるポリフェノールの一種であるケルセチンやフィセチンは、単独もしくは抗がん剤ダサチニブとの併用投与で選択的に老化細胞を除去することによりフレイリティや種々の加齢性疾患の予防・改善効果があることがわかっている。このように世界中で senolytic 薬、senomorphic 薬の開発が進められている。また、ケルセチンやフィセチンのように食品に含まれる天然物にも効果があることから、食の面からも人の健康をサポートできるようになるかもしれない。

### 文 献

1. Micco, R., V. Krizhanovsky, D. Baker, and F. d'Adda di Fagagna, 2021, "Cellular senescence in ageing: From mechanisms to therapeutic opportunities," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2): 75–95.
2. 杉本昌隆・三河隆太, 2021, 「老化細胞除去マウスと senolytic 薬」『実験医学』 37(11): 1755–1760.