

熊本大学、細胞老化を防ぐ酵素「NSD2」を発見、老化をコントロールできる時代に向けて

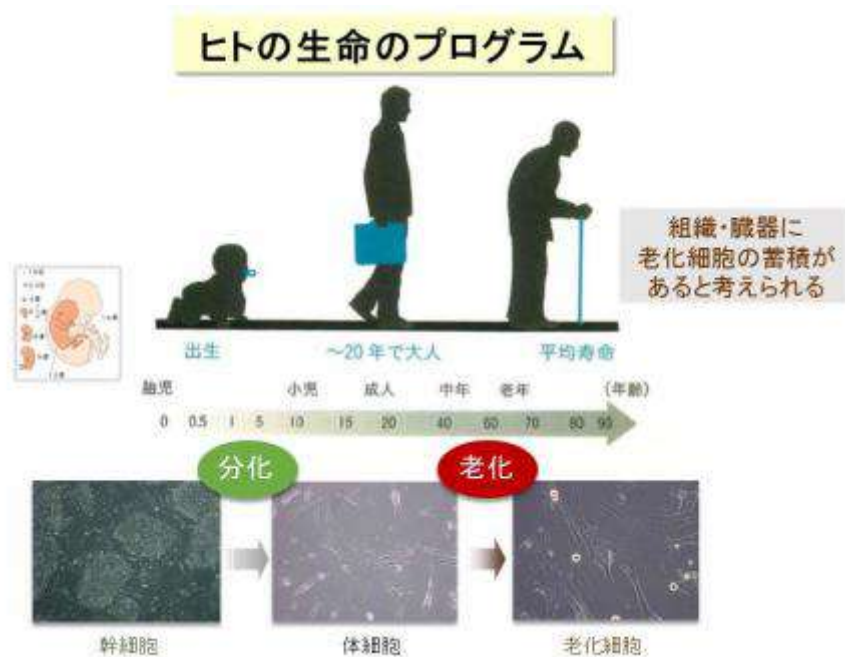
熊本大学発生医学研究所細胞医学分野の中尾光善教授、田中宏研究員、井形朋香研究員らは、網羅的な遺伝子解析を用いて、細胞老化をブロックする酵素「NSD2」とその働きを初めて解明しました。NSD2 は細胞増殖や数多くの遺伝子の働きを調節する酵素です。今回、老化細胞において NSD2 の量が著しく減少すること、また、正常な細胞で NSD2 の働きを阻害すると細胞が速やかに老化することが分かりました。さらに、細胞増殖の過程で NSD2 の量が増加して、増殖を促進する遺伝子群の働きを活発化する役割をもつことも解明しました。

この成果は、NSD2 が減少することで細胞老化が促進されるメカニズムを明らかにしたことから、老化のしくみの解明および制御法の開発、発生過程の病態解明につながることで期待されます。

【研究の内容及び成果】

我が国の高齢化は、世界に類を見ないスピードで進展し、今後も高齢化と平均寿命の延長が予測される中、“健康を維持しながら老いる”ことが重要になっていきます。身体を構成する多くの細胞は、分裂を繰り返して増えると、やがてその機能が低下して増殖を停止します。これを「細胞老化」と呼んで、健康と寿命に関わる重要な要素と考えられています【図 1】。

細胞老化は、放射線や紫外線などの物理的なストレス、薬剤などの化学的なストレスによってゲノム DNA が損傷を受けると促進されることが知られていますが、老化のメカニズムはまだよく分かっていません。細胞老化には良い点も悪い点もあります。細胞ががん化を始めると、細胞老化が生じてがんの発生を防ぐ役割をしています。他方、細胞老化によって多くの病気が起こりやすくなります。したがって、細胞老化は適切に制御されることが重要です。



【図 1】 ヒトの生命のプログラム

私たちの身体及び構成する細胞は老化のプログラムをもつ。

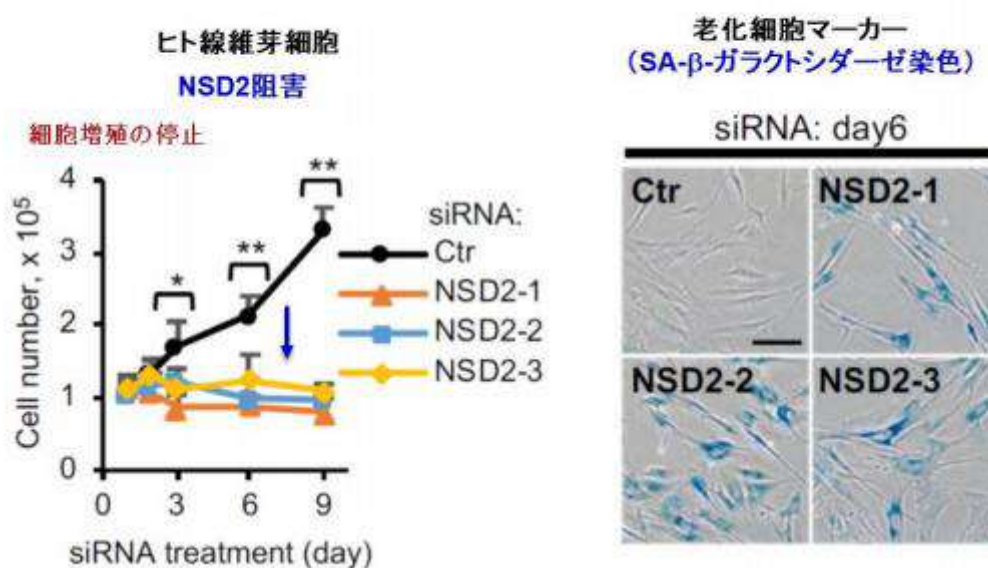
老化細胞自身は増殖能を失いますが、近年、老化細胞がさまざまなタンパク質を分泌して周囲の細胞に働きかけて、慢性的な炎症やがん細胞の増殖をかえって促進することに注目されています。予想される以上に、老化細胞はアクティブに働いていますので、細胞老化は、身体全体の老化の原因になると考えられるようになりました。例えば、老齢マウスの体内には老化細胞が蓄積していきますが、これらを除去すると全身の老化が抑えられるという報告があります。つまり、細胞老化を制御できれば、全身の老化の進度を調節できる可能性があります。

正常な細胞は、数多く分裂して複製した後に増殖を停止します(複製後の老化)。また、がん遺伝子が活性化してがん化が始まると、それを阻止するために老化がおこります(がん遺伝子で誘導される老化)。

本研究グループは、これまでに老化細胞ではミトコンドリアの代謝機能が著しく上昇していること、「SETD8 メチル基転移酵素」が細胞老化を防ぐ酵素であることを報告しており、今回の研究では、「NSD2 メチル基転移酵素」が細胞老化を防ぐ役割をもつことを発見しました。これまで、NSD2 は遺伝子の働きを調節することが報告されており、とりわけ、ゲノム DNA に巻き付くヒストンタンパ

ク質をメチル化して、その近傍の遺伝子の働きを高めると考えられています。しかし、細胞老化との関連性は知られていませんでした。そこで、線維芽細胞において、NSD2 の遺伝子の働きを抑えるノックダウン(RNA 干渉法)を行ったところ、細胞老化が誘導されて、老化細胞の典型的な特徴が現れたことから、NSD2 は細胞老化を防ぐ役割をもつことが分かりました【図 2】。

NSD2阻害による細胞老化の誘導

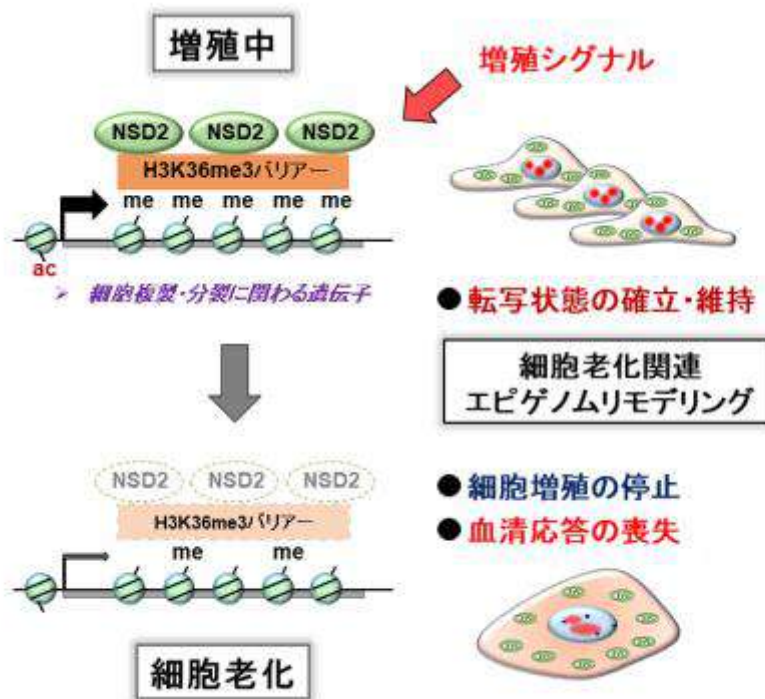


【図 2】 NSD2 阻害による細胞老化の誘導
NSD2 酵素は細胞老化を防ぐ働きをしている。

次に、NSD2 が減少した老化細胞を詳しく調べるために、最新のシーケンサーを用いて、すべての遺伝子発現を網羅的に解析しました。その結果、細胞老化に関わる遺伝子群の発現が増加するとともに、とりわけ、細胞増殖を促進するタンパク質の遺伝子群の働きが低下していました。これらの遺伝子群に位置するヒストンは、増殖中の細胞では NSD2 によってメチル化を受けていますが、NSD2 が減少した老化細胞ではメチル化が低下していました。つまり、NSD2 の減少によって、細胞増殖に関わる遺伝子群の働きが不活性化して、増殖が停止することが示されました。

さらに、血清応答実験により、どのように NSD2 の働きが調節されているのかを検討しました。通常、細胞は血中(正確には血清中)の増殖因子(増殖を促進するタンパク質)が作用することで増殖を行います。一方で老化細胞は増殖を不可

逆的に停止ししており再び増えることはないと予想されます。血清飢餓で前培養した細胞は増殖を停止し、血清を添加すると速やかに増殖を再開します。実験の結果、血清を添加すると NSD2 の量が速やかに増加すること、そして、増殖促進の遺伝子の発現と細胞増殖に NSD2 が必要であることが分かりました。さらに、NSD2 が低下した老化細胞では血清による増殖能を完全に欠いていることが分かりました。つまり、NSD2 は細胞増殖と血清応答を維持することで、細胞老化を防ぐと考えられます【図 3】。



Aging Cell, 2020

【図 3】 NSD2 は細胞老化のプログラムを形成する
 NSD2 によるヒストンのメチル化 (H3K36me3 バリアー) が細胞増殖に関わる遺伝子の働きを促進している。老化細胞では、NSD2 が低下するため、エピゲノムと遺伝子発現の変化が起こり、細胞増殖と血清応答は失われる。

今回の研究成果は、本研究グループが同定した 4 つ目の細胞老化の防御因子になります。NSD2 が細胞老化を防御するという発見を契機として、老化の基本メカニズムを明らかにしたものであり、老化のしくみ解明および酵素の活性を調節した制御法の開発に役立つと期待できます。

論文情報

タイトル: The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase prevents cellular senescence-associated epigenomic remodeling

雑誌: Aging Cell

DOI: <https://doi.org/10.1111/ace1.13173>

URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ace1.13173>

日本語原文

<https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20200624>

文 JST 客観日本編集部