

プレスリリース

熱ショック因子 HSF1 による細胞老化の制御機構に新知見  
～DHRS2 を介する p53 経路の調節～

2018.4.11

本研究成果のポイント

- 熱ショック因子 HSF1 は熱ショック蛋白(HSP)の発現を誘導する転写因子として有名である。
- HSF1 は神経変性疾患や発がんに関与する。
- 最近、HSF1 が種々の代謝シグナルによって制御を受けて HSP 以外の転写プログラムを制御する作用に注目が高まっている。
- 従来、HSF1 による細胞老化への影響は HSP レベルの制御を介するとされてきたが、その仕組みは十分明らかでなかった。
- 今回、HSF1 が正常ヒト線維芽細胞において、HSP 発現とは独立して、p53 経路活性化による細胞老化を制御することを明らかにした。
- この作用に、p53 の分解を促進する MDM2 の制御因子として報告されていた DHRS2 の増加が関与することを見出した。
- この発見は、熱ショック反応と細胞老化という代表的ストレス応答の新しい繋がりを明らかにする。
- また、神経変性疾患や発がんの予防・治療に新しい知見を提供する。

## 【趣旨】

急速に高齢化が進む我が国において、がんだけでなく神経変性など加齢性疾患の予防・治療法の重要性が高まっています。「細胞老化」は、種々のストレスに対して細胞が共通して示す反応のひとつで、ストレスによる p53 経路の活性化と、永続的な細胞増殖停止、種々の炎症・免疫活性化因子の分泌を特徴とします。また、発がんや加齢性疾患のいずれにおいても細胞老化が重要な役割を果たすことが明らかになってきました。「熱ショック因子 HSF1」は、熱などによって細胞の蛋白質が変性を受けた時に熱ショック蛋白 (HSP) の発現量を増加させ、これが変性蛋白質の再生修復に中心的な役割を果たします。また、加齢にともなう神経疾患発症や発がんへの関与も明らかにされています。これらの働きも HSP 発現と関連するという考えが主流でしたが、それ以外の新しい側面にも注目が集まっています。今回、私たちは HSF1 の発現抑制が HSP 発現量とは無関係に、DHRS2 を介して MDM2-p53 経路を活性化し、細胞老化を誘導する新しい仕組みを発見しました。これらの知見は、HSF1 が関与する加齢性疾患や発がんにおける細胞老化の新しい病態的意義を解明し、HSF1 や DHRS2 を標的とする予防・治療の開発に役立つことが期待されます。

## 論文発表

本成果は 2018 年 4 月 9 日付けで英国の細胞生物学専門誌「Journal of Cell Science」に掲載されました。また、同誌の Research Highlight に取り上げられる予定です。

論文名 : Acute HSF1 depletion induces cellular senescence through the MDM2-p53-p21 pathway in human diploid fibroblasts (HSF1 の急速な欠乏はヒト二倍体線維芽細胞において MDM-p53-p21 経路を介して細胞老化を誘導する)

論文著者 : Tsukasa Oda, Takayuki Sekimoto, Kiminori Kurashima, Mitsuaki Fujimoto, Akira Nakai, Takayuki Yamashita\* (\*責任著者)

## 【研究の背景】

「細胞老化」は 1961 年にレオナルド・ヘイフリック博士が提唱した言葉です。彼は正常細胞が分裂を繰り返すと、やがて分裂(増殖)を永続的に停止する現象を「細胞老化」と命名しました。のちに、これはテロメアと呼ばれる染色体の断端 DNA が分裂の繰り返しにより短くなり、やがて p53 経路を活性化して起こることが分かりました。さらに、テロメア短縮だけでなく、DNA 損傷や、発がん遺伝子の活性化などを含む様々なストレスが p53 経路を活性化して細胞老化を誘導することが示されました。細胞老化の重要な作用のひとつはがんの抑制です。また、細胞老化と加齢の因果関係を証明する研究が 2016 年に報告されました。この研究では、薬剤によって老化細胞を除去できるマウスを作成し、コントロールと比べて腎臓などの種々の組織や臓器における老化が遅延し、寿命延長が見られることが示されました。

HSF1 は熱ショック反応、すなわち熱などによって蛋白質の構造が変化を受けた時に熱ショック蛋白(HSP)の増加を引き起こす主要因子です。興味深いことに、線虫やハエにおいて HSF1 遺伝子を欠損する個体は寿命が短くなります。この作用は HSP の減少による変性蛋白の蓄積によるとされています。逆に、多くのがんでは HSF1 の発現が増加し、逆に HSF1 を欠損するマウスで発がんが抑制されます。これは、がん細胞では蛋白質の質・量に異常が生ずるので蛋白変性ストレスが高まるため、熱ショック反応と同様に HSF1 が活性化を受けて HSP が増加すると考えられています。一方、HSF1 による細胞増殖の制御作用は HSP と独立することを示唆する報告も増加してきました。このような状況で、正常線維芽細胞における HSF1 の抑制が細胞老化を促進するとの報告が他の研究グループからなされましたが、その仕組みは十分明らかではありませんでした。

## 【研究成果】

私たちは、まず、いくつかのヒト正常線維芽細胞で HSF1 の抑制が細胞老化を誘導することを確認しました。また解析に適した実験系として、薬剤処理によって容易に再現性をもって HSF1 発現抑制にともなう細胞老化を誘導する線維芽細胞を作成しました(図 7)。この実験系において、様々な HSP の発現への影響を解析しましたが、いずれの HSP も先行研究に示唆されたような発現量の低下を示しませんでした。また、報告されたような p38MAPK 経路の関与も見出せませんでした。一方、p53 は増加し、これ阻害すると細胞老化は抑制されました。これらの結果は、HSF1 阻害による細胞老化が p53 の活性化に依存することを示唆します。

p53は平常時にはMDM2という分子に依存して分解を受けることによって低いレベルを維持していますが、様々なストレスは何らかの仕組みでMDM2依存性の分解を抑制してp53レベルを増加させて活性化することが知られています。私たちはHSF1抑制によるp53の増加も同様の仕組みによることを見出しました。次に、その分子メカニズムの手がかりを得るために、遺伝子発現を広範に解析し、その中でMDM2活性の制御因子についてのデータを抽出しました。その結果、2010年にMDM2阻害因子として報告されたDHRS2という分子の遺伝子発現がHSF1抑制後に著明に増加することが分かりました。最後にshRNAを用いてDHRS2の発現を抑制すると、HSF1抑制によるp53の増加、細胞老化の誘導が半分ほどに抑制されました。これらの結果は、DHRS2がHSF1の効果の一部を仲介することを示唆します。

以上をまとめますと、HSF1抑制がHSPではなく、MDM2-p53経路を介して細胞老化を誘導し、この作用にDHRS2の発現増加が関与することが明らかとなりました。これは従来の考え方をくつがえす発見です(図)。

### 【今後の展望と社会的意義】

今回の研究はヒト正常線維芽細胞を用いて行いましたが、他の種類の正常細胞やがん細胞において同様の仕組みが働くのか？他のストレスとの相互作用はどのようなのか？などを解明する必要があります。私たちはヒト上皮系細胞においてはHSF1抑制単独による細胞老化誘導効果は弱いですが、活性化発がん遺伝子があると相乗的に老化を誘導するという予備的な結果を得ています。また、DHRS2が他のストレスによるp53活性化にどの程度関与するのも重要な問題です。さらに疾患モデルマウスにおいて個体レベルでの検討を行うことによって、加齢性疾患やがんにおけるHSF1、DHRS2の役割を解明し、新しい治療開発につながることを期待されます。

