

腫瘍微小環境での細胞老化における脂質代謝の役割

(公財) がん研究会がん研究所

山内 翔太

研究目的

細胞老化は、前がん細胞の増殖を防ぐがん抑制機構として知られている。一方で、腫瘍微小環境中の老化細胞は、抗腫瘍免疫を抑制することでがんの進展に関与しており、近年、治療標的として注目されている。しかしながら、生体内における細胞老化の誘導メカニズムには、いまだに不明な点が多い。老化細胞の蓄積に加えて、腫瘍微小環境中の栄養状態も、がんの悪性化との関連が報告されている。特に高脂肪食は、がんの発生と悪性化を促進することが知られている。我々は、脂肪酸酸化の活性化がヒストン修飾を介して細胞老化を誘導することを発見した (Yamauchi, S. et al., *Sci. Adv.*, 2024)。そこで、本研究では腫瘍微小環境での細胞老化誘導における脂肪酸酸化の役割を明らかにし、新たながん予防法や治療法の開発につなげることを目的とした。

実施内容

脂肪酸酸化を抑制することで、腫瘍微小環境における老化細胞の蓄積やがん進展が抑制されるかをノックアウトマウスを用いて明らかにするために、脂肪酸酸化関連酵素の flox マウスを作成した。現在、肝細胞特異的なノックアウトマウスを得るために、albumin-Cre マウスとの掛け合わせを進めている。

発がんモデルとしては、高脂肪食と発がん物質を組み合わせた肝腫瘍モデルを検討した。また、肥満の影響をできるだけ排除して、脂質代謝の役割を調べるモデルとして、ケトジェニックダイエット(高脂質低糖質食)の使用も検討した。ケトジェニックダイエット摂取により、肝臓において細胞老化が誘導されるか、その細胞種も含めて免疫染色で調べた。また、発がん物質との組み合わせで、肝腫瘍が形成されることがわかった。

脂肪酸酸化の基質であるオクタン酸や、脂肪酸酸化関連酵素の転写を促進する薬剤であるフェノフィブラートをヒト正常線維芽細胞に加えると、細胞老化が誘導されることを報告している。この脂肪酸酸化による細胞老化誘導に必要な遺伝子をゲノムワイド CRISPR スクリーニングにより網羅的に同定した。具体的には、ヒト正常線維芽細胞に CRISPR ライブラリーを導入し、各細胞で一遺伝子ずつノックアウトしたのち、オクタン酸またはフェノフィブラートを加えた。多くの細胞が増殖を停止する中、細胞老化を回避した細胞は増殖を続ける。このような細胞に導入された CRISPR sgRNA 配列を次世代シーケンシングにより同定した。こうして得られた新規細胞老化誘導遺伝子の機能解析を進めることで、代謝と細胞老化をつなぐ新たなメカニズムの発見につながることが期待される。