

## 老化細胞の機能発現を明らかにするヌクレオーム解析

University of Cambridge,  
Cancer Research UK Cambridge Institute  
半田 哲也

### 研究経過・成果

細胞老化は発がんの危険性のあるさまざまなストレスにより誘導され、細胞の増殖を不可逆的に停止することでがんの抑制機構として働いている。一方、細胞が老化すると慢性炎症反応や発がんを誘導する作用を示す分泌性タンパク質が高発現する SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) と呼ばれる現象が報告され、老化細胞の蓄積が個体レベルでの加齢性疾患の要因となり、SASP が誘導する組織微小環境における慢性炎症部位ががん発症の源になっている可能性が示唆されている。SASP の誘導を制御することで細胞老化の負の側面を防ぐことが可能であると考えられるが、その誘導機構はほとんど明らかになっていない。

老化細胞の機能発現を制御するクロマチン構造を明らかにするために、がん遺伝子の高発現によって誘導される細胞老化において、リンカーヒストン H1 バリエーション群に着目し解析を進めた。ChIP-seq によるクロマチン局在解析と、Hi-C 法によるクロマチン間相互作用解析データを統合し、老化細胞では H1 バリエーションが転写制御に重要な特徴的なクロマチン構造を形成している可能性が示唆された。今後は、その形成機構に加えて、機能的意義、特に SASP 発現との関係に着目して解析を進めていく。

がんの化学療法で起こる細胞老化 Therapy Induced Senescence; TIS は、抗がん剤の治療抵抗性、ならびに SASP を介して周辺組織に病態を引き起こすことから、その制御機構の理解は重要な課題である。TIS における SASP 誘導機構を明らかにするために、肺癌、肝がん、大腸がん由来の複数のがん細胞と、対応してよく使用される複数の抗がん剤を用いて TIS の誘導効率を検討した。効率よく TIS が誘導される条件において RNA-seq 解析を行った結果、クロマチン構造に影響するエピゲノム制御関連遺伝子の発現変動など重要な知見が得られた。現在、Hi-C 解析を進めており、TIS におけるクロマチン構造変化と遺伝子発現制御の関係を明らかにする。TIS では細胞ごとにヘテロな表現型を示すことが知られており、単一細胞レベルでの解析が必要である。単一細胞かつ同一の細胞からのトランスクリプトーム、エピゲノム解析を計画しており、新たに実験系を立ち上げている。さらに、顕微鏡観察による細胞ごとの表現型と紐付けされたクロマチン間相互作用解析を可能にする新規実験系を立ち上げ中である。統合的な単一細胞解析を通して、TIS 誘導機構をクロマチン制御レベルで明らかにする。