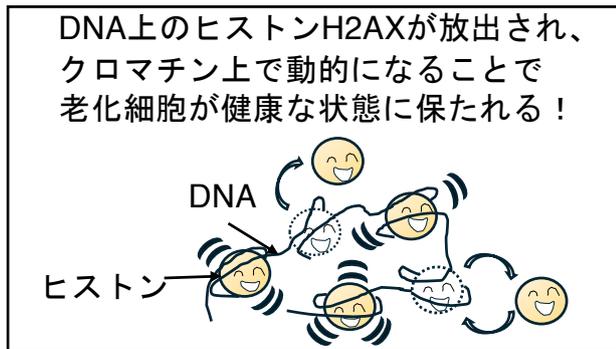


悪玉老化細胞を見分けて健康老化へ

—悪玉老化細胞抑止のメカニズム—

概要

老化した細胞には、健康な状態を維持している善玉老化細胞と疾患を促す悪玉老化細胞があります。この悪玉老化細胞の抑止が健康寿命の維持に重要です。今回、京都大学大学院生命科学研究科附属放射線生物研究センター、ゲノム生物学講座、クロマチン動態制御学分野、井倉毅准教授、同井倉正枝研究員、同ゲノム維持機構学分野 古谷寛治講師らの研究グループは、アセチル化によってクロマチンから放出された動的ヒストンH2AXが、老化細胞の過剰蓄積を抑止していることを見出しました。細胞老化のマーカであるH2AXのリン酸化による γ H2AX fociの形状のバラツキに着目した老化細胞の質を見極める機械学習解析により、この過剰な老化細胞が悪玉化していることを明らかにしました。過剰老化細胞抑制の仕組みとして、アセチル化依存的な動的H2AXは、タンパク質分解に関与する分子シャペロンVCP/p97を活性化し、リン酸化H2AXに直接結合し、 γ H2AX fociの形状に影響を与えるMDC1タンパク質の存在量が過剰にならないように調節することにより老化細胞の悪玉化を抑止していることが示されました。本研究成果は、2026年1月6日に米国の国際雑誌「Molecular and Cellular Biology」にオンライン掲載されました。



健康老化！



加齢性疾患へ…



提供：井倉研

1. 背景

超高齢化社会の今、健康寿命の延伸は極めて重要な事柄です。老化は、避けることのできない生命のイベントであり、老化した細胞は、細胞の増殖が停止した状態を示すことからがん抑制としての機能がある(善玉老化細胞)。一方で老化細胞が、過剰に蓄積すると、がんやアルツハイマー病などの神経変性疾患などの加齢疾患を引き起こす原因となることが知られています(悪玉老化細胞)。加齢に伴い蓄積する老化細胞の悪玉化を如何に抑制するのかを明らかにすることが健康寿命の維持にとって極めて重要です。

細胞老化のマーカーとしてクロマチン (*1) 構成蛋白質であるヒストン H2AX (*2) のリン酸化が知られています。このリン酸化は、蛍光免疫組織学的解析(*3)により細胞核内でドット状の構造体 (γ H2AX foci) (*4) として観察されます。この γ H2AX foci の蛍光シグナルは、そのサイズや輝度においてバリエーションに富んでいました。我々は、このバリエーションの中に善玉か悪玉かを見分ける γ H2AX foci のパターンがあるのではないかと考えました。

これまで我々は、リン酸化された H2AX が、ヒストンアセチル化酵素 TIP60 によるアセチル化 (*5) を介して、クロマチンからの放出が促され、シグナル因子のように振る舞うことを報告してきました。この H2AX のアセチル化を細胞内で抑制し、この放出を阻害するとがんシグナルが亢進すると同時に老化した細胞が過剰に蓄積することがわかりました(図 1)。このことから、TIP60 による H2AX のアセチル化が、老化細胞の過剰蓄積を抑制している可能性があります。H2AX のアセチル化を

阻害した際の γ H2AX foci の蛍光シグナルのパターンは、アセチル化を阻害していないもの比べても人の目では、全く区別が付きませんが、機械学習 (*6) は、その違いを見分けることが可能です。従って、老化細胞の質を γ H2AX のフォーカスのパターンから判定できるようになる機械学習解析を立ち上げ、H2AX のアセチル化を阻害したときに観察される過剰蓄積した老化細胞が、悪玉化しているか、否かについて検証することにしました。そして、H2AX のリン酸化に直接結合し、蛋白質分解系の制御を受けることが知られている MDC1 蛋白質に着目し(図 2)、H2AX のアセチル化を阻害した時の γ H2AX foci の蛍光シグナルパターンの機械学習解析結果をもとに TIP60 による H2AX のアセチル化と MDC1 の分解制御との関係を探ることで老化細胞の悪玉化を抑制するメカニズムに迫りました。

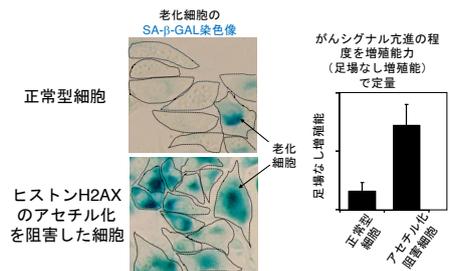


図 1: ヒストンH2AXのアセチル化を阻害するとがんシグナル亢進すると同時に老化細胞が過剰蓄積した。

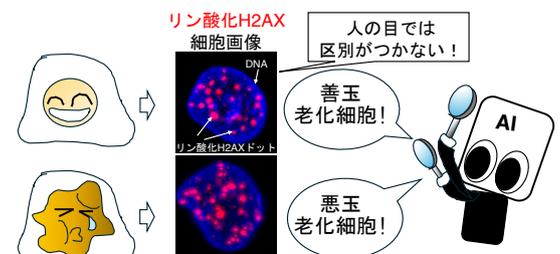


図 2: 老化細胞のリン酸化されたヒストンH2AXのドット状の蛍光シグナル画像から老化細胞が「善玉」か「悪玉」かを見分ける機械学習システムを確立し、老化細胞の悪玉化を抑制するメカニズムに迫る!

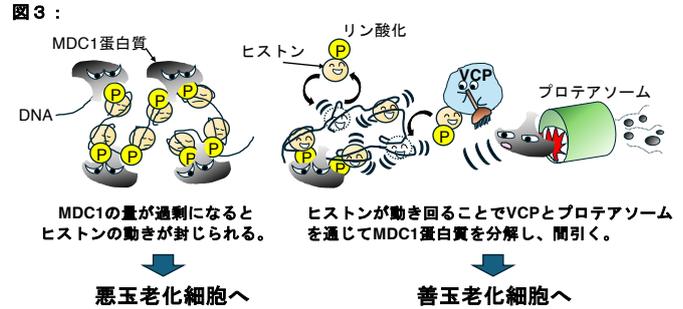
2. 研究手法・成果

1) TIP60 と直接結合し、細胞内で TIP60 による H2AX のアセチル化をより効率的に行い、H2AX のクロマチンからの放出を促進する作用のあるヒストンシャペロン (*7) として FACT を同定しました。TIP60 と FACT との結合ドメインをマッピングし、TIP60 と結合できない FACT の変異体を作製しました。この FACT の変異体を細胞に発現させると細胞老化が亢進することを明らかにしました。この FACT 変異体を使用することによりアセチル化 H2AX の動的変化の細胞老化制御における意義を明確に探ることができるようになりました。

2) 我々は、細胞の老化に伴う γ H2AX foci のパターンから老化した細胞の質を見分けることができる機械学習

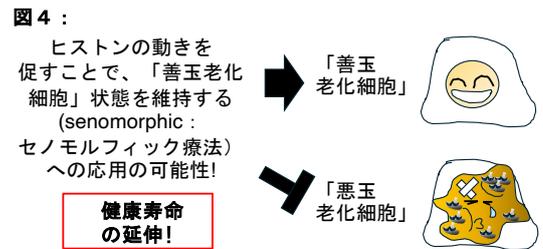
解析を立ち上げ、FACT の変異体を細胞に発現させた時に確認される、過剰蓄積した老化細胞が、悪玉老化細胞であることを γ H2AX foci のパターンの機械学習解析で明らかにしました。これによりアセチル化依存的な H2AX の動的変化が、老化細胞の悪玉化を抑制していることが示されました。

3) H2AX のアセチル化を担う TIP60 複合体のプロテオミクス解析により、タンパク質分解に関与する分子シャペロン (*8) VCP/p97 が含まれていることを明らかにしました。TIP60-FACT 複合体によるアセチル化依存的な H2AX の動的変化は、この VCP/p97 のリン酸化を介して酵素活性を高め、ユビキチン化 (*9) された MDC をプロテアソームに誘導して分解を促す作用があることを明らかにしました。MDC1 の細胞内分子数がタンパク質分解系によって過剰にならないようにすることが、善玉老化細胞の維持には必要であることが示唆されました(図 3)。



3. 波及効果、今後の予定

老化細胞を取り除き、健康寿命の延伸を目指すセノリティック療法が知られていますが、今回の研究成果は、老化細胞を取り除くのではなく、アルツハイマーなどの加齢疾患を引き起こすような悪玉老化細胞を抑制し、善玉老化細胞を誘導、維持するセノモルフィック療法に貢献できるものです(図 4)。また γ H2AX foci のパターンから老化細胞の質を見極める機械学習は有効ですが、判定効率を上げるための情報をさらにインプットし、個体レベルで老化の質を判定できるようにさらに精練されたものにする必要があります。将来は、この機械学習モデルをさらに発展させて老化細胞の質を予測できるようにすることが目標です。



4. 研究プロジェクトについて

文部科学省科学研究費・基盤 B R2-4 年度「放射線障害応答の多様性を規定する動的クロマチン制御を介した NAD 代謝ネットワーク (20H04336)」、同 R6-8 年度「細胞老化の stochastic 制御に着目した放射線発がんリスク回避の分子機構解明 (24K03083)」、および放射線災害・医科学研究拠点との共同研究。

<用語解説>

- 専門用語は、必要に応じてここで用語解説をしてください。図等を掲載することも可能です。
- 各用語には初出順にしたがって注番号を振ってください。
- *1 **クロマチン**： 染色体 DNA がヒストンなどのタンパク質と結合して形成される構造であり、細胞の核の中でゲノム DNA が折り畳まれた状態のこと。
- *2 **ヒストン H2AX**： DNA を折りたたむ役割を果たすヒストンタンパク質、ヒストン H2A バリエーションの一つ。
- *3 **蛍光免疫組織学的解析**： リン酸化 H2AX など特定の細胞内因子を認識する抗体に蛍光標識を付加させ、その抗体を用いて標的因子が細胞内のどこに位置するかを同定する実験手法。蛍光免疫染色ともいう。

*4 γ H2AX foci：リン酸化された H2AX が細胞核内の DNA 損傷が生じた場所に集積し、蛍光免疫染色法により可視化した際にドット状のシグナルとして細胞核内に観察される構造体。

*5 **アセチル化**：ヒストンなどのタンパク質に小さな化学修飾（アセチル基）が付加されること。

*6 **機械学習**：多数のデータから特徴や規則性を自動的に見つけ出し、人の目では判別できない違いを見分ける計算手法。

*7 **ヒストンシャペロン**：ヒストンが DNA（クロマチン）に結合したり、外れたりする過程を補助し、ヒストンの動きや交換を制御するタンパク質。

*8 **分子シャペロン**：タンパク質の構造や状態を監視し、必要に応じて分解系へ導くタンパク質。

*9 **ユビキチン化**：タンパク質にユビキチンと呼ばれる小分子を付加し、分解などの処理対象として識別する仕組み。

<研究者のコメント>

ゲノム DNA を細胞核内に収納する役割を担っているクロマチンの構成タンパク質であるヒストン H2AX がなぜ動的になる必要があるのか？ 長年取り組んできたこの課題に今回、ようやくその解決の糸口が見えてきました。ヒストン H2AX は動的になることで老化細胞が悪玉化するのを抑制し、健康寿命の維持に貢献することがわかり、とても嬉しく思います(井倉 毅)。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Acetylation-Dependent Histone H2AX Exchange Suppresses Pathological Senescence via MDC1 Degradation (アセチル化依存的なヒストン H2AX の交換反応は、MDC1 の分解を介して病的老化を抑制する)

著者：井倉正枝、古谷寛治、堀越保則、田代聡、白木琢磨、井倉毅

掲載誌：Molecular and Cellular Biology

DOI：https://doi.org/10.1080/10985549.2025.2596729