

【目的】加齢に伴うがんの罹患率の上昇と体内に蓄積してゆく老化細胞の数には正の相関関係が認められ、老化細胞が炎症性蛋白質を分泌する SASP (Senescence-associated secretory phenotype) を介して、発がんやがんの進展に関与していることが明らかになりつつある。老化細胞では、細胞質のゲノム DNA の断片が細胞質核酸センサー経路を活性化することが SASP の誘導に重要であり、DNA/RNA ハイブリッドの過剰産生も自然免疫応答の活性化と SASP を誘導するという知見を得ていたが、なぜ老化細胞ではゲノム DNA 断片や DNA/RNA ハイブリッドのような核酸リガンドが産生されるのか、その分子メカニズムは不明であった。そこで、SASP 誘導の引き金となる核酸リガンドの産生機構と新規核酸センサーの活性化メカニズムを明らかにすることを目的として研究を行った。

【方法】ヒト正常線維芽細胞 (TIG-3) に継代培養もしくは活性化型 Ras 誘導性の細胞老化を誘導する前後の細胞の RNA シークエンス解析から、ゲノム DNA の不安定性と断片化に関わる因子の探索を行った。

【結果】染色体の不安定性と RNA/DNA ハイブリッドの産生に関わる因子として、老化細胞では RNA 分解酵素である RNaseH2 の触媒サブユニットの RNaseH2a の発現が低下していることを見出した。ヒト *RNaseH2a* 遺伝子のプロモーター解析から、細胞老化で転写活性化が低下する E2F 転写因子複合体が結合する配列が複数存在し、E2F 転写因子複合体が *RNaseH2a* 遺伝子の発現誘導に機能していることを見出した。老化細胞では RNaseH2 活性が有意に低かったため、細胞老化誘導前後の細胞のゲノム DNA をアルカリ条件下でアガロース泳動を行うと、老化細胞では DNA 断片の長さが有意に低下しており、多くのリボヌクレオチドがゲノム DNA 中に残存していることが示された。TIG-3 細胞で RNaseH2A のノックダウンを行ったところ、SA- β -Gal 活性の増加と細胞質におけるゲノム DNA 断片蓄積と、各種老化マーカーが確認された。さらに、細胞質核酸センサーである cGAS もしくは STING のノックダウンにより SASP 因子の発現が抑制されたことから、RNaseH2A の発現低下によって核酸リガンドが産生されることが、細胞質核酸センサーの活性化を介して SASP 遺伝子の発現を誘導することが示された。最後に、TCGA データベース解析によって、大腸がん・子宮頸がん・卵巣がんの患者組織において RNaseH2a と E2F1 の発現には強い相関があること、また RNaseH2A の低発現が患者の予後不良に関わることを見出した。

老化細胞における RNaseH2a の発現低下と SASP 誘導のメカニズム

