

【目的】 細胞老化は、細胞の異常な増殖を防ぐことを通じて、極めて重要ながん抑制メカニズムとして機能している。いったん細胞老化が誘導されると、p53 標的遺伝子や老化関連分泌表現型（Senescence-Associated Secretory Phenotype : SASP）因子をコードする遺伝子（SASP 遺伝子）などのゲノム上に分布する多くの遺伝子の転写が活性化される。これらの細胞老化に関与する遺伝子は、総称して老化遺伝子と呼ばれる。ゲノム広範に分布する老化遺伝子の活性化に加えて、老化細胞では、ゲノムの 3 次元構造（3D ゲノム構造）の再編成が起こることが知られている。しかし現時点では、老化細胞に形成される 3D ゲノム構造の詳細やその形成機構、および老化細胞に特異的な 3D ゲノム構造と老化遺伝子活性化の関連性は、殆ど理解されていない。これらの問題を解決する足掛かりとして、本研究は、ヒト老化細胞の 3D ゲノム構造と転写プロファイルに加えて、細胞核に含まれるタンパク質組成を決定することを目的に遂行された。

【方法】 ヒト肺組織由来の線維芽細胞（IMR-90）において、がん遺伝子誘発性老化（Oncogene-Induced Senescence : OIS）を誘導し、老化細胞の 3D ゲノム構造と転写プロファイルを *in situ* Hi-C と RNA-seq ゲノミクス法を用いて解析した（下図を参照）。また、OIS 誘導後の老化細胞から核を抽出し、質量分析により含まれるタンパク質の変化を定量的に解析した。

【結果】 *in situ* Hi-C 実験によって、老化細胞に形成される 3D ゲノム構造を高解像度で決定することが出来た。その結果を新たなアルゴリズムで解析し、遺伝子のプロモーター領域とエンハンサー領域間の相互作用を網羅的に推定することが出来た。また、RNA-seq 実験によって、老化遺伝子の転写活性化が検出できた。更には、3D ゲノム構造と老化遺伝子の転写活性化の関係性を調べたところ、興味深いことに、遺伝子のプロモーター領域が複数のエンハンサーと相互作用しており、その相互作用の数が転写活性化に寄与していることが推察された。加えて、質量分析により、218 種類のタンパク質が老化細胞の核内で増加しているという興味深い結果も得られた。これらのタンパク質には老化細胞に特異的な 3D ゲノム構造形成に関与していることが推察されるものが含まれていた。

ヒト老化細胞の 3D ゲノム構造、転写プロファイル、核内タンパク質組成の解析

