

2019年7月

<海外文献紹介>

L1 drives IFN in senescent cells and promotes age-associated inflammation

Marco De Cecco, et al.

Nature. 566: 73-78 (2019)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30728521>

今回ご紹介させて頂く論文は、ゲノム不安定性が細胞老化の DAMPs および SASP の誘導基盤であり、レトロトランスポゾン (LINE1) の発現がその誘導起点となっていることを証明した論文です。

まず、著者らは、ヒト胎児肺から樹立された線維芽細胞をもちいて、分裂停止期に入った細胞 (SEN entry)、その後8週間 (SEN early(E))、16週間培養した細胞 (SEN late(L)) を用意し、*in vitro* 実験を実施しています。SA- β -gal $\cdot\gamma$ -H2AX \cdot Cdk 阻害因子 (p21, p16) \cdot SASP 因子 mRNA 発現 \cdot LINE-1(L1) RNA 発現 \cdot IFN- α , - β 1 (IFN-I) mRNA 発現を確認し、全て細胞老化に順相関を示したことを確認しています。また、Ha-RAS および γ 放射線による細胞老化でも同様の結果を得たと報告しています。また、発現する L1 配列のマッピングも行っており、ゲノム上にマッピングされた 658 クロームは、224 か所の L1 配列にマッピングされ、そのうち、19 か所の L1 配列がシャペロン活性や逆転写酵素などをコードする ORF1, 2 を発現する完全な L1Hs であったと報告しています。

次に、L1 の発現調節を担っていると予測された 3'-エキソヌクレアーゼ TREX1、ヘテロクロマチン構成転写抑制因子 RB1、L1 5'UTR に結合する FOXA1 転写因子について解析をおこなっています。IFN-I (- α , - β 1) の発現を指標にして、それぞれのノックダウン (KD) \cdot 過剰発現株 (OE) で試験しています。その結果、TREX1 と RB1 の KD と FOXA の OE 株において、SEN (L) 老化細胞での IFN-I シグナルに関連する 84 遺伝子の発現様式をほぼ再現できたと報告しています。

さらに、逆転写酵素阻害薬ラミブジン (3TC) により、L1 発現による細胞老化の表現型を抑制することができるか、細胞とマウス個体をもちいた *in vitro*, *in vivo* の実験系において検証しています。その結果、細胞系において、部分的に IFN-I の応答性を抑え、老化細胞後期 (SEN (L)) の SASP 発現を抑制できたと報告しています。

また、マウス (肝臓 \cdot 骨格筋 \cdot 脂肪組織) では、まず 26 か月齢の高齢マウスで L1 配列 (特に、MdA, MdN, Tf) の発現を確認し、SA- β -gal \cdot IFN-I シグナルに応答する遺伝子発現 (Ifna, Irf7, Oas1) \cdot SASP 因子発現 (Il6, Mmp3, Pai1) が順相関を示したと報告しています。そこで、3TC の効果を検証し、IFN-I および部分的な SASP 因子の発現に有意な抑制効果が確認でき、その効果は、老化細胞を静止する (senostatic) 効果であったと報告しています。

著者らは、これらの結果をもとに、今後の課題として、L1 以外の内在性 RTEs、細胞質 DNA の由来、多様なインターフェロン応答について考察しています。また、ヒトの真皮線維芽細胞の老化細胞においても、p16, L1 ORF1, p-STAT1 の存在量に順相関が確認されたとするデータを示しており、今回の実験結果がヒトでも適合するとの期待をもたせています。

本論文では、老化細胞を初期と後期段階に区別し、細胞質 DNA に依存した IFN-I 応答を抑止する 3TC の Senostatic (老化細胞静止) 効果を提唱しています。p16 発現、IL-1 β などの SASP 関連因子を発現する老化初期を標的とする Senolytic (老化細胞除去) 効果と比べ、生体にどのような違いを生じ、如何に有益な効果をもたらすのか、今後の成果に期待したいと思います。

(文責：石井恭正)