

2020年7月

<海外文献紹介>

A programmable fate decision landscape underlies single-cell aging in yeast.

Yang Li, *et al.*

***Science*. 369: 325-329 (2020).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675375/>

ゲノム不安定性やミトコンドリア機能不全は、細胞レベルで老化に寄与することが多くの生物種で明らかにされており、進化的に保存されたプロセスであることが知られています。今回紹介する論文では、それらの要素がどのようにして個々の細胞の老化に関わるのかについて、老化のモデル生物の一つである出芽酵母を用いて研究を行いました。一般的に、出芽酵母を用いた老化研究では、1個の母細胞から出芽する娘細胞の数を数えることで寿命（分裂寿命）を測定します。本論文で筆者らは、その手法にマイクロフルイディクスとタイムラプスイメージング技術を組み合わせることで、一細胞レベルでの酵母の分裂寿命を遺伝子発現と形態学的変化両方に注目して追跡することに成功しています。

まず筆者らは、遺伝的に同一な背景を持つ野生型株において、半数の個体は加齢に伴い細長い娘細胞を出芽し、それに対して残りの半数は、寿命を終えるまで丸型の娘細胞を産出することを見出しました。そして、前者を老化フェノタイプとして「モード1」、後者を「モード2」と名付けました。次に、レポーター株を用いた解析の結果、モード1の細胞では rDNA のサイレンシング機能が失われており、rDNA が不安定化していることが明らかになりました。一方で、モード2の細胞では、ミトコンドリア機能と密接に関連するヘムの存在量が失われていることがわかりました。さらに、rDNA が不安定化している細胞ではヘム存在量が高く（モード1）、ヘム存在量が低い細胞では rDNA が安定化している（モード2）ことがわかり、それぞれ負に相互作用していることが示唆され

ました。そして、そのことについて、**rDNA** の安定化に働く **sir2** の変異株やヘム活性化タンパク質 (**HAP**) の一つである **hap4** の変異株を用いて、遺伝学的に証明しています。

そして、**Sir2** を過剰発現させた細胞株では、**rDNA** が安定化しているにも関わらずヘム存在量も高い細胞群 (モード3) が一定数存在することがわかり、筆者らはコンピュータシミュレーションによるモデリングを行いました。その結果を基に、実際に **Sir2** と **Hap4** を強制発現させた細胞株を作製したところ、相乗的な寿命延伸が観察されました。

本論文は、**rDNA** の不安定化またはミトコンドリア機能低下という細胞の運命が早期に決まっていること、そしてそれが遺伝的に変更可能であるという点が興味深いと思います。このメカニズムがヒトを含めたより高等な生物に適応できるのか、今後の展開が期待されます。

(文責：赤木一考)