

2023年9月

<海外文献紹介 2023年9月号>

The YAP-TEAD complex promotes senescent cell survival by lowering endoplasmic reticulum stress

Carlos Anergillas, *et al.*

***Nat Aging*. 2023 Sep 4. doi: 10.1038/s43587-023-00480-4.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37667102/>

加齢に伴い蓄積する老化細胞は、老化関連疾患の治療標的として注目を集めています。実際に、老化細胞の除去（セノリシス）を目的とした薬剤の研究開発も進んでいるようです。今回紹介する論文は、ヒト胎児線維芽細胞 WI-38 を用いた解析から、老化細胞の生存に関わる新たな経路を同定し、その分子機序を明らかにしたものです。さらに、その経路の阻害剤がセノリティクスとして有用であることをマウスモデルで示しています。

著者らは全ゲノム CRISPR ノックアウトスクリーニングにより、老化細胞の生存に関与する遺伝子の同定を試みました。その結果、エトポシドで細胞老化を誘発した WI-38 細胞の生存には、Hippo-YAP-TEAD 経路の遺伝子が関与することを突き止めました。実際に、YAP-TEAD の転写機能を阻害する verteporfin (VPF) を老化細胞に処理すると、アポトーシスが誘導されました。またこの VPF の効果は、複製老化などの他の細胞老化モデルや異なる細胞種においても観察されました。

次に著者らは、VPF による細胞死の分子機序に迫りました。RNA-seq 解析から VPF を処理した細胞では ER ストレス関連遺伝子の

mRNA レベルが増加することを見出し、VPF は ER ストレス応答に関わる PERK-EIF2A-ATF4 を介してアポトーシスを誘導することを明らかにしました。また、早期に mRNA レベルが増加する遺伝子に着目し、DDIT4 が ER ストレス応答の活性化と細胞死に関与することを突き止めました。さらに、DDIT4 が ER ストレスを誘発するメカニズムを追求した結果、DDIT4 による mTOR 阻害がホスファチジルコリンの生合成に関わる lipin-1 と CCT α の発現を抑制し、小胞体のサイズを低下させることを明らかにしました。そして、SASP 因子を高発現する老化細胞ほど VPF に対してより脆弱であり、NF- κ B 活性を抑えることで VPF による ER ストレスと細胞死が抑制されることも示しました。

これらの結果に基づき、老化細胞は YAP-TEAD を活性化することで、DDIT4 の発現を抑え、mTOR 機能と小胞体生合成を維持し、SASP で誘発される ER ストレスに対処していると著者らは主張しています。そして、YAP-TEAD 阻害によりこのバランスが崩れると、過剰な ER ストレスが誘発され、アポトーシスが引き起こされると考えています。

最後に、著者らはマウスモデルにおいて VPF の効果を検証しました。22 ヶ月齢のマウスに 2 ヶ月間 VPF を投与することにより、肺などの組織中の p16 陽性細胞と p21 陽性細胞が減少することを示しました。また、ドキシソルビシンで細胞老化を誘発したマウスでも老化細胞が減少することを確認しました。さらに、VPF を投与したマウスにおいて、肺への免疫細胞の侵入の減少、TGF- β シグナリング経路の抑制、線維化の減少、血中の腎機能、肝機能マーカーの低下を確認しました。このように、VPF 投与により老化細胞が除去され、臓器の恒常性が部分的に改善するものと考えられました。

本論文により、老化細胞の生存に YAP-TEAD 経路が関与すること

が明らかとなり、SASP 因子の産生に関わる小胞体を標的とした新たなセノリシスの機序が提示されました。老化細胞をターゲットとした薬剤の開発が、今後益々期待できそうです。

(文責：藤田 泰典)