

【総 説】

癌抑制遺伝子 p53 による老化と代謝制御のメカニズム

橋本 直子、田中 知明

千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学

要約

癌抑制遺伝子 p53 は、細胞ストレスの程度に応じて細胞周期停止、アポトーシス、代謝調節、細胞老化誘導など、多彩な細胞応答を引き起こす。これは、p53 が転写因子として作用し、リン酸化・アセチル化などの翻訳後修飾を介して、機能の異なる多様な下流遺伝子を使い分けることで調節されている。細胞老化は、正常な体細胞が不可逆的な細胞増殖停止の状態に陥る現象であり、テロメア短縮、酸化ストレスなど、回復不可能な DNA 損傷により生じることから、発癌予防機構の一つとして考えられている。老化した細胞では、炎症性サイトカイン、成長因子などの分泌蛋白の合成や細胞内代謝動態にも様々な変化が生じているが、最近の研究において p53 の代謝調節機能が細胞老化の制御に密接に関わることが分かってきた。また、マウスモデルの研究やヒトの疫学研究から、p53 が癌抑制機能のほか、個体老化にも影響を与えることが示されている。本稿では、p53 による細胞老化におけるシグナル調節機構や細胞内代謝制御を中心に、最近の知見を紹介する

キーワード： p53, senescence, aging, metabolism, SASP

1. はじめに

ヒトの癌の約 50% に変異が認められる癌抑制遺伝子 p53 は、多種多様な生体ストレスから細胞を守り、癌を防ぐ働きから Cellular gatekeeper とも呼ばれている。DNA 損傷や癌遺伝子の活性化、酸化ストレス、栄養飢餓など、さまざまな刺激を受け活性化された p53 は、主に細胞周期停止やアポトーシス、細胞老化の誘導を介してその機能を発揮する。さらに近年では、解糖系や酸化リン酸化、グルタミン代謝、インスリン感受性、核酸代謝、脂肪酸代謝、抗酸化作用、ミトコンドリア品質管理、オートファジーなど多くの細胞内代謝に関与することが明らかになってきた [1]。興味深いことに、p53 が細胞周期停止やアポトーシス、細胞老化の誘導を引き起こさない場合にも、エネルギー代謝や抗酸化作用の調節を介して、癌抑制機能を発揮することも報告された [2]。

p53 による多彩な細胞応答のメカニズムには、いまだ不明な部分も多いが、p53 が転写因子として機能し、細胞ストレスの種類や強さに応じて、異なる下流遺伝子を選択的に転写活性化すると考えられている。このとき、p53 の活性は、コアチペーターやコリプレッサーのリク

ルートを介し、アセチル化、ユビキチン化、リン酸化、メチル化、SUMO 化、Nedd 化などの翻訳後修飾や蛋白-蛋白間の相互作用、蛋白の安定化などにより微細に調節されている [3]。

また、Purvis らは、 γ 線照射モデルを用いて、p53 による細胞応答が、p53 の活性化のダイナミクスのパターンにより異なることを見いだした [4]。p53 がパルス状に活性化を受ける場合には細胞周期停止が誘導され、その活性化が持続した状態では、細胞老化が誘導されやすいことを報告している。

このように新たな機能やメカニズムが次々と明らかになり、p53 はその発見から 30 年以上の間、注目され続けている。その多彩な機能の中で、本稿では細胞老化制御に着目し、SASP や代謝調節との関わりを中心に、そのメカニズムについて概説する。

2. 細胞老化とは

正常な体細胞は、継代培養を繰り返すと、一定の回数細胞分裂した後、不可逆的に細胞周期を停止する。これはテロメア短縮によって引き起こされ、分裂寿命 (replicative senescence) と呼ばれる [5]。また、増殖能を持った正常細胞でも、DNA 損傷や酸化ストレス、癌遺伝子産物 Ras による過剰な増殖刺激などにより、同様の現象が生じる。これはテロメアの短小化を伴わず、早期細胞老化 (premature senescence) とよばれる。原因により stress- or oncogene-induced premature senescence (SIPS/OIS) ともいわれるが、これらは癌

連絡先：田中知明 〒260-8670

千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Tel: 043-226-2092

Fax: 043-226-2095

E-mail : tomoaki@restaff.chiba-u.jp

抑制機構と考えられている。加齢に伴い、組織、臓器においても老化細胞の割合が増加することが報告されており、細胞老化は個体の老化や老化関連疾患の病態にも関与すると考えられている。

老化した細胞は、扁平で広がった形態を示し、多核細胞も認められる。通常 G1 期の状態とどまるが、その細胞内代謝は活発であり、Senescence associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる炎症性サイトカインなどのタンパク質分泌現象がみられることも特徴的である。老化細胞では、細胞周期関連の遺伝子発現が劇的に変化する。特に cyclin dependent kinase inhibitors (CDKIs) の p21/CDKN1A や p16 (CDKN2A) の発現が増加することが特徴である。そのほか、Senescence associated heterochromatin foci (SAHF) とよばれる斑点状のヘテロクロマチン構造も特徴とされ、E2F など増殖を促進する遺伝子の発現の抑制に関与すると考えられている [6, 7]。しかし、マウス胎児線維芽細胞では SAHF は生じず [8]、また老化細胞でも SAHF を認めない場合もあり、細胞老化誘導と必ずしも関連しないという報告もある。

3. 細胞老化と p53

では、どのようにして細胞は老化するのだろうか。テロメア短縮や放射線、発癌物質や酸化ストレスなどは、DNA 損傷反応 (DNA-damage response: DDR) を引き起こし、主に p53 経路を介した細胞老化誘導のきっかけとなる。二本鎖 DNA 傷害 (double-strand breaks DSBs) は、細胞周期を停止させ、可能であれば修復を試みるが、修復不可能な DNA 損傷の場合には、アポトーシスや細胞老化誘導が生じる。DDR には ataxia telangiectasia mutated (ATM) と checkpoint-2 (CHK2) などのキナーゼ、53BP1 や mediator of DNA damage checkpoint protein-1 (MDC1) などアダプター蛋白、 γ -H2AX などのクロマチン修飾蛋白などが関与し、多くは、DNA 損傷部位に局在する [9]。そこでまず働くのが p53 経路と考えられている。p53 経路を阻害して老化細胞の細胞周期を進行させ続けると、テロメア長は減少し続ける。やがてテロメア DNA を喪失し重篤なゲノムの不安定性を引き起こし、分裂崩壊とよばれる細胞死に陥ることが示されている [9, 10]。

また最近、癌遺伝子誘発性細胞老化 (OIS) と多能性の誘導の関連性が示唆されている [11]。iPS 細胞を誘導する際、マウス線維芽細胞に山中 4 因子 (Oct4, Sox2, Klf4, c-Myc) を導入すると p53 と p21 が高発現する [12]。p53-p21 経路や p16^{INK4A}/ARF が iPS 化のバリアーとして働き、これらを抑制すると iPS 細胞の樹立効率が上昇することから [12-17]、細胞老化が核初期化に拮抗的に作用することもわかってきた [12]。

4. 細胞老化における p53 経路

細胞老化誘導では、p53/p21 経路と p16^{INK4A}-retinoblastoma protein (pRB) 経路の二大経路が主要な役割を果たしている。p53 経路は、p53 の分解を促進する E3 ユビキチン

プロテインリガーゼ HDM2、さらに HDM2 の活性を抑制する alternate-reading-frame protein (ARF) などの複数の蛋白により調節されている。

テロメア結合蛋白 telomere repeat binding factor 2 (TRF2) は、ATM のリン酸化を抑えて、p53 を含む下流シグナルの活性化を抑制している [18-20]。分裂寿命では、TRF2 などテロメア蛋白の不活性化に伴い、テロメアが DNA 損傷末端として認識され、また早期細胞老化では DNA 損傷などにより、ataxia-telangiectasia mutated (ATM)、p53 経路が活性化される [21, 22]。ATM は、Chk2 の Thr68 をリン酸化して活性化し、さらに p53 の Ser15 などがリン酸化され、p53 シグナルの活性化が生じる [23]。リン酸化のほか、p53 のアセチル化も細胞老化誘導に重要と考えられている。DDR により、p53 の N 末端のリン酸化と、アセチルトランスフェラーゼ CBP/p300 との相互作用の促進が、p53 のアセチル化を増加させる [24]。p53 のリン酸化抵抗性のマウスモデルでは、細胞老化が抑制される [25] ことや、p53 の 3 カ所のアセチル化残基の Lys を Arg に置換したマウスでは、細胞老化が誘導されないことなどから [2]、p53 のリン酸化やアセチル化が細胞老化促進的に作用することが示されている。p53 の活性化は cyclin-dependent kinase inhibitors (CDKIs) の p21 や他の下流遺伝子の転写活性化を介して不可逆的な細胞周期停止、細胞老化を引き起こす (図 1)。

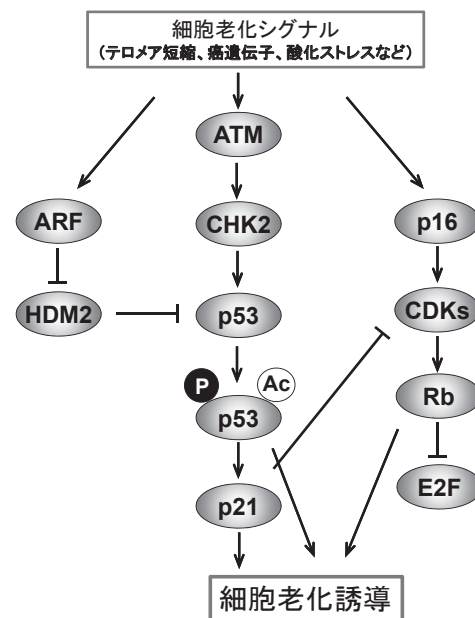


図1 p53/p21、p16/Rb 経路による細胞老化調節

5. SASP 調節と p53

不可逆的に細胞周期を停止するにもかかわらず、老化した細胞は、多くの生理活性を持ったタンパクを分泌し、タンパク質分泌プログラム senescence-associated secretory phenotype (SASP) とよばれる [26]。SASP には、炎症性サイトカイン、ケモカイン、成長因子、p

ロテアーゼなどが含まれる。最近の研究で、SASP は組織の修復、再生に働く一方で、老化関連疾患の促進や発癌誘導、腫瘍の増大、epithelial-to mesenchymal transition (EMT) にも関与することが明らかとなった。老化した線維芽細胞をマウスやヒトの上皮性腫瘍と混ぜて免疫不全マウスに注入すると、腫瘍の増殖が促進され、SASP との関連が示唆された [27-29]。このように、SASP は二面性を有することから、一時的であれば免疫作用により老化細胞が効果的に排除されるが、持続すると老化関連の表現型を促進するのではないかと考えられている [30]。

SASP 分子の多くは、DDR が持続した場合に誘導され、ATM、NBS1 (Nigmegen breakage syndrome 1)、Chk2 により正に調節されるほか [31, 32]、nuclear factor κ B (NF- κ B) や C-EBP- β によっても制御されている [32-35]。また、興味深いことに、p53 は SASP に対して抑制的に作用することが報告されている。SASP を発現している老化細胞で p53 を不活性化すると、複数の SASP 因子の分泌が増加する (図 2)。また、不可逆的に細胞周期を停止して、p16^{INK4a} を発現していない細胞で p53 を不活性化すると、増殖を再開するが、SASP は活性化された状態が続き、さらにゲノムの不安定性も有するため、このような細胞は悪性化を起す危険性が高い [30, 31, 36]。

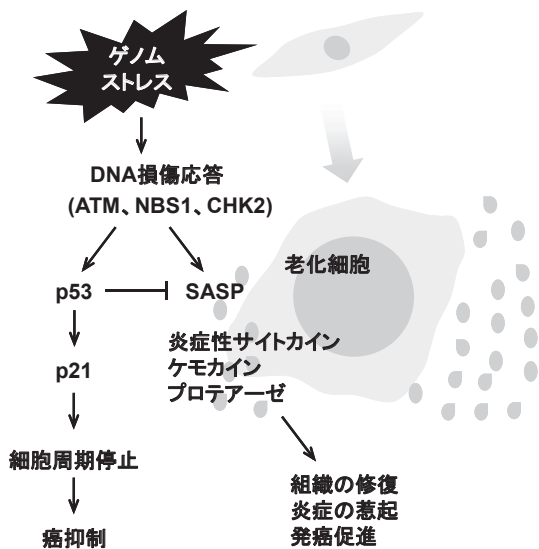


図2 SASP 調節と p53

6. 個体老化と p53

前述のような培養系においてのみならず、個体レベルでも p53 の老化や寿命に対する影響が徐々にわかっている [37]。p53 の遺伝子改変マウスモデルの解析やヒトの p53 SNP の疫学研究から、p53 が癌のリスクに関与するだけでなく、寿命にも影響することが示唆されている。遺伝性早老症の一種、Hutchinson-Gilford progeria syndrome は、lamin A の変異がその原因となることが知られている。lamin A のプロセシングに関わる Zmpste24

遺伝子をノックアウトしたマウスは短命である。また、このマウスでは、p53 の反応増強や下流遺伝子の活性化を認め、p53 の欠失により寿命短縮の表現型が一部キャンセルされるため、p53 が個体老化にも関与することが示唆されている [38, 39]。

個体老化に対する p53 の影響は、p53 の活性の強さにより異なると考えられている。p53 を欠失したマウスでは寿命の短縮が認められた [40]。また、p53 遺伝子の一部の欠失により持続的に p53 の活性化が生じる変異型 p53 マウス (p53^{+/m} マウス、p44TG マウス) は、野生型に比べて腫瘍形成の抑制能が高い一方、早期に老化徴候を示した [41, 42]。これとは対照的に、野生型の p53 活性が増加したマウスや、p53 遺伝子を 1 コピー余分に持ったスーパー p53 マウスでは、寿命への影響は見られなかった [43]。また p53 を抑制的に調節する MDM2 の低下したマウス [44] や、p53 と p19^{ARF} を各 1 コピー余分に持つスーパー p53/p19^{ARF} マウス [45] でも、癌抑制は認められたが、老化への影響はみられなかった。スーパー p53 マウスでは、老化個体でのテロメア損傷細胞の数は減少しており [46]、p53 や ARF の遺伝子発現により活性が増加した p53 が、抗酸化作用により老化マウスの酸化損傷を減弱し、老化を遅らせると考えられた [47]。生理的な老化のように軽度のダメージの際には、p53 はその損傷を除去することで、抗老化作用を示す。それに対して p53 の活性を調節できないほどの修復不可能な強い DNA 損傷では、p53 による細胞の過剰な除去の結果、組織の再生ができなくなり、早期老化が誘導されると考えられている [37]。

また、加齢に伴い癌の発生が増加することと関連して、Feng らは、加齢に伴い p53 の機能が低下することを報告している。若年マウスと老齢マウスに電離放射線を照射して、脾臓組織を比較したところ、p53 や下流遺伝子の発現が若年マウスに比べて老齢マウスでは低く、またアポトーシスも少なかった。ATM の発現も老齢マウスでは低下していたことから、加齢により ATM-p53 シグナルの低下が、加齢に伴う癌発生に関連するのではないかと考えられている [48]。

一方、ヒトの寿命や個体老化に対しても、p53 が影響することが報告されている。p53 遺伝子は、コドン 72 の遺伝子多型 (single-nucleotide polymorphism :SNP) により、アルギニン (Arg) とプロリン (Pro) のいずれかがコードされる。Arg 型はアポトーシス誘導能が強く、Pro 型は、アポトーシス誘導活性は弱いが G1 停止を引き起こし、p53 依存性の DNA 修復能が強く、コドン 72 の Arg を Pro に置換するとアポトーシス誘導能が低下することが報告されている [49]。van Heemst らは、この遺伝子多型のヒトの寿命への影響を報告した。メタ解析の結果、Pro/Pro 型では発癌が Arg/Pro や Arg/Arg 型に比べ増加していた [50]。また、85 歳以上を対象とした前向き研究では、Arg/Pro 型または Arg/Arg 型に比べて、Pro/Pro 型では発癌が 2.5 倍増加したが、生存率も 41% 増加していた。また、20 歳から 95 歳を対象とした Copenhagen city heart study でも、12 年間の生存率は、

Pro/Pro 型や Arg/Pro 型が Arg/Arg 型に比べて高かった [51]。これらの結果は p53 の遺伝子多型が p53 の活性を介して、ヒトの寿命にも影響することを示唆している。

7. p53 による細胞内代謝調節を介した細胞老化

テロメアの短縮とそれに伴う DNA 損傷が、ミトコンドリアの機能障害を誘導し、抗酸化作用の減弱やエネルギー産生反応の低下を引き起こすことが報告された。Sahin らは、テロメア短縮により p53 が活性化されると、p53 がミトコンドリアの生合成の調節因子である peroxisome proliferator-activated receptor- γ co-activator 1 α (PGC1 α)、PGC1 β のプロモーターに結合して転写を抑制し、その結果、ATP 産生低下、ROS 産生増加を伴うミトコンドリアの機能不全が誘導されることを見出した。PGC は脂肪酸酸化や糖新生など他のエネルギー代謝経路にも関与し、新たな細胞老化のモデルとして提唱されている [52, 53]。

PGC を介した経路のほかにも、p53 は細胞内代謝を介して細胞老化を調節することが報告されている。p53 は phosphatase and tensin homologue (PTEN) や IGF1-binding protein 3 (IGFBP3) の転写活性化を介して PI3K/AKT シグナルを抑制する。また、tuberous sclerosis protein 2 (TSC2)、Sestrin 1/2 などの活性化により mTOR 経路を抑制する [54]。DNA 傷害が増加し p53 が活性化された老化マウスではインスリンと IGF1 経路、mTOR 経路の抑制が認められた [55, 56]。また p53 は AMPK- β の活性化を介して AMP activated protein kinase (AMPK) の活性化も引き起こす。AMPK は、一時的な細胞周期停止にも関与するが、その活性化が持続する場合には、p53 依存的な細胞老化を誘導する。ストレスにより細胞内のグルコースは解糖系からペントースリン酸経路に傾き、還元当量を増加させる。老化細胞では AMP/ATP 比が増加しており、この

AMP の増加により AMPK を介した p53 の活性化が引き起こされる [57]。また、ヒト線維芽細胞を用いた Ras による OIS の系で、p53 や Rb 存在下で ROS 産生とともにミトコンドリア機能不全が生じ、このとき ATP の低下による AMPK の活性化が生じて p53 経路がさらに活性化されることも報告されている [58]。このほか、サーチュインも、テロメアと関係して老化に関わると考えられている。Sirtuin1 (SIRT1) は p53 を脱アセチル化することで転写活性化を抑制し、細胞老化に拮抗的に作用する。SIRT1 の活性低下により p53 の活性化と PGC1 α の抑制を伴うミトコンドリア機能不全が引き起こされ、SIRT1 の活性は老化組織で発現が減少していることが報告されている (図 3)。

ピルビン酸は、解糖系、TCA 回路のほか、脂肪酸合成、核酸代謝などさまざまな経路に関与する (図 4)。Kaplon らは、OIS を生じた細胞では、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ (pyruvate dehydrogenase : PDH) を介して TCA 回路へのピルビン酸の流入が増加することを報告した。PDH 抑制酵素である PDH キナーゼ 1 (PDK1) の低下と PDH 活性化酵素の PDH フォスファターゼ 2 (PDK2) の誘導により PDH 活性が変化した [59]。また、Aird らは細胞老化における核酸代謝について報告している。OIS の際に、dNTP 合成経路の律速酵素であるリボヌクレオチドレダクターゼサブユニット M2 (RRM2) の抑制を介して dNTP が減少することが明らかとなった [60]。Jiang らは、p53 が TCA 回路の酵素であるリンゴ酸デヒドロゲナーゼの ME1、ME2 の発現を抑制し、NADPH の産生や脂質代謝、グルタミン代謝を制御することを報告した。ME1 と ME2 の発現を低下させると、それぞれ MDM2、AMPK を介した機序で p53 を活性化し、細胞老化が誘導されることが明らかとなった [61]。

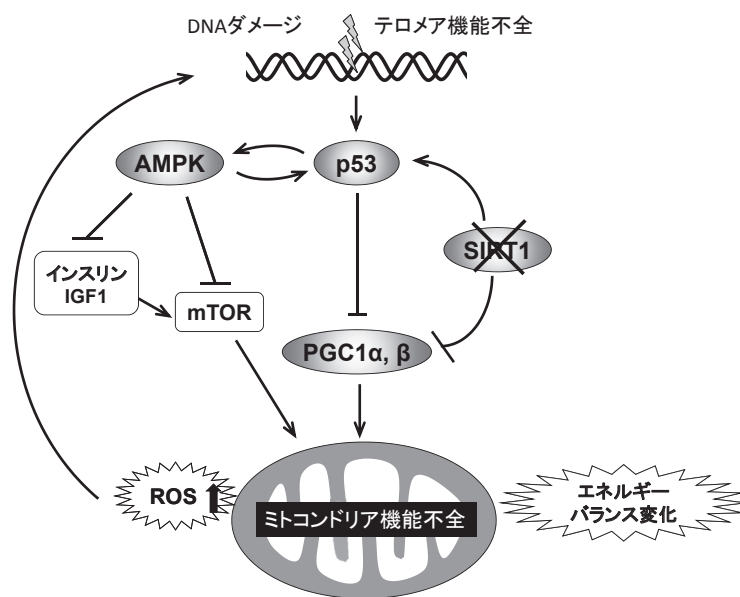


図3 細胞老化における p53 と代謝調節

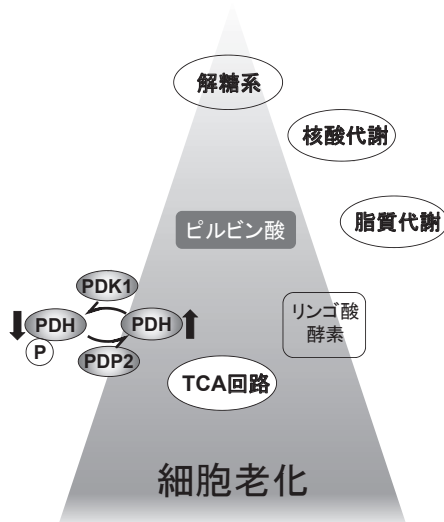


図4 ピルビン酸と細胞老化

8. p53 による細胞老化と細胞静止

ここまで述べてきたように、p53 は細胞老化誘導を促進すると考えられている。しかし、p21 を介した細胞老化を、p53 が抑制するという逆説的な研究結果も報告されている。Demidenko らは、p21 を過剰発現した場合と、nutlin-3a を添加して p53 を活性化した場合の細胞応答を比較した。その結果、p21 の過剰発現では老化の特徴が認められたのに対し、nutlin-3a で処理した細胞では、細胞老化は生じず、細胞が静止状態 (quiescence) に陥ることを見出した。p53 がどのように細胞老化を促進したり抑制したりするのか？ そのメカニズムの一つとして、mTOR 経路の関与が推測された。mTOR の活性化は、細胞老化に必要なが、一方で p53 は mTOR 経路を抑制することも報告されている。このため、p53 と mTOR の活性のバランスにより、細胞老化と静止状態の選択が行われるのではないかと考えられている [62]。

9. おわりに

細胞老化における p53 の調節機構は、徐々に解明されてきているが、非常に複雑である。p53 が細胞老化の促進、抑制の二面性を持つことは、p53 が多機能性を有する故と考えられる。p53 はゲノムの守護神として細胞周期停止やアポトーシスなど細胞の運命決定に関わるほか、細胞内代謝にも関与し、mTOR や酸化ストレスなど p53 と協調して作用する因子により、状況に応じて細胞応答を変化させる。今後、1 分子シーケンス技術や single cell analyze などの解析技術の進展や、体内で遺伝子の発現動態を解析するイメージングやメタボローム解析技術の更なる発展・高感度化に伴い、生体内における細胞老化の制御機構が解明されることが期待される。

参考文献

- Maddocks, O.D. and K.H. Vousden, *Metabolic regulation by p53*. J Mol Med (Berl), 2011. **89**: 237-45.
- Li, T., et al., *Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence*. Cell, 2012. **149**: 1269-83.
- Kruse, J.P. and W. Gu, *Modes of p53 regulation*. Cell, 2009. **137**: 609-22.
- Purvis, J.E., et al., *p53 dynamics control cell fate*. Science, 2012. **336**: 1440-4.
- Hayflick, L., *The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains*. Exp Cell Res, 1965. **37**: 614-36.
- Narita, M., et al., *Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence*. Cell, 2003. **113**: 703-16.
- Funayama, R. and F. Ishikawa, *Cellular senescence and chromatin structure*. Chromosoma, 2007. **116**: 431-40.
- Kennedy, A.L., et al., *Senescent mouse cells fail to overtly regulate the HIRA histone chaperone and do not form robust Senescence Associated Heterochromatin Foci*. Cell Div, 2010. **5**: 16.
- Campisi, J. and F. d'Adda di Fagagna, *Cellular senescence: when bad things happen to good cells*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007. **8**: 729-40.
- Kaul, Z., et al., *Five dysfunctional telomeres predict onset of senescence in human cells*. EMBO Rep, 2012. **13**: 52-9.
- Kuilman, T., et al., *The essence of senescence*. Genes Dev, 2010. **24**: 2463-79.
- Hong, H., et al., *Suppression of induced pluripotent stem cell generation by the p53-p21 pathway*. Nature, 2009. **460**: 1132-5.
- Banito, A., et al., *Senescence impairs successful reprogramming to pluripotent stem cells*. Genes Dev, 2009. **23**: 2134-9.
- Kawamura, T., et al., *Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming*. Nature, 2009. **460**: 1140-4.
- Li, H., et al., *The Ink4/Arf locus is a barrier for iPS cell reprogramming*. Nature, 2009. **460**: 1136-9.
- Marion, R.M., et al., *A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPS cell genomic integrity*. Nature, 2009. **460**: 1149-53.
- Utikal, J., et al., *Immortalization eliminates a roadblock during cellular reprogramming into iPS cells*. Nature, 2009. **460**: 1145-8.
- Karlseder, J., et al., *The telomeric protein TRF2 binds the ATM kinase and can inhibit the ATM-dependent DNA damage response*. PLoS Biol, 2004. **2**: E240.

19. Denchi, E.L. and T. de Lange, *Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1*. Nature, 2007. **448**: 1068-71.
20. Fujita, K., et al., *Positive feedback between p53 and TRF2 during telomere-damage signalling and cellular senescence*. Nat Cell Biol, 2010. **12**: 1205-12.
21. Karlseder, J., et al., *p53- and ATM-dependent apoptosis induced by telomeres lacking TRF2*. Science, 1999. **283**: 1321-5.
22. Verdun, R.E., et al., *Functional human telomeres are recognized as DNA damage in G2 of the cell cycle*. Mol Cell, 2005. **20**: 551-61.
23. Calabrese, V., et al., *SOCS1 links cytokine signaling to p53 and senescence*. Mol Cell, 2009. **36**: 754-67.
24. Vigneron, A. and K.H. Vousden, *p53, ROS and senescence in the control of aging*. Aging (Albany NY), 2010. **2**: 471-4.
25. Armata, H.L., D.S. Garlick, and H.K. Sluss, *The ataxia telangiectasia-mutated target site Ser18 is required for p53-mediated tumor suppression*. Cancer Res, 2007. **67**: 11696-703.
26. Coppe, J.P., et al., *A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on physiological oxygen*. PLoS One, 2010. **5**: e9188.
27. Krtolica, A., et al., *Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**: 12072-7.
28. Liu, D. and P.J. Hornsby, *Senescent human fibroblasts increase the early growth of xenograft tumors via matrix metalloproteinase secretion*. Cancer Res, 2007. **67**: 3117-26.
29. Coppe, J.P., et al., *Secretion of vascular endothelial growth factor by primary human fibroblasts at senescence*. J Biol Chem, 2006. **281**: 29568-74.
30. Campisi, J., *Aging, Cellular Senescence, and Cancer*. Annu Rev Physiol, 2012.
31. Rodier, F., et al., *Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion*. Nat Cell Biol, 2009. **11**: 973-9.
32. Pazolli, E., et al., *Chromatin remodeling underlies the senescence-associated secretory phenotype of tumor stromal fibroblasts that supports cancer progression*. Cancer Res, 2012. **72**: 2251-61.
33. Freund, A., C.K. Patil, and J. Campisi, *p38MAPK is a novel DNA damage response-independent regulator of the senescence-associated secretory phenotype*. EMBO J, 2011. **30**: 1536-48.
34. Acosta, J.C., et al., *Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence*. Cell, 2008. **133**: 1006-18.
35. Kuilman, T., et al., *Oncogene-induced senescence relayed by an interleukin-dependent inflammatory network*. Cell, 2008. **133**: 1019-31.
36. Coppe, J.P., et al., *Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor*. PLoS Biol, 2008. **6**: 2853-68.
37. Collado, M., M.A. Blasco, and M. Serrano, *Cellular senescence in cancer and aging*. Cell, 2007. **130**: 223-33.
38. Donehower, L.A., *Using mice to examine p53 functions in cancer, aging, and longevity*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009. **1**: a001081.
39. Varela, I., et al., *Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation*. Nature, 2005. **437**: 564-8.
40. Venkatachalam, S., et al., *Is p53 haploinsufficient for tumor suppression? Implications for the p53+/- mouse model in carcinogenicity testing*. Toxicol Pathol, 2001. **29 Suppl**: 147-54.
41. Maier, B., et al., *Modulation of mammalian life span by the short isoform of p53*. Genes Dev, 2004. **18**: 306-19.
42. Tyner, S.D., et al., *p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes*. Nature, 2002. **415**: 45-53.
43. Garcia-Cao, I., et al., *"Super p53" mice exhibit enhanced DNA damage response, are tumor resistant and age normally*. EMBO J, 2002. **21**: 6225-35.
44. Mendrysa, S.M., et al., *Tumor suppression and normal aging in mice with constitutively high p53 activity*. Genes Dev, 2006. **20**: 16-21.
45. Matheu, A., et al., *Increased gene dosage of Ink4a/Arf results in cancer resistance and normal aging*. Genes Dev, 2004. **18**: 2736-46.
46. Garcia-Cao, I., et al., *Increased p53 activity does not accelerate telomere-driven ageing*. EMBO Rep, 2006. **7**: 546-52.
47. Matheu, A., et al., *Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway*. Nature, 2007. **448**: 375-9.
48. Feng, Z., et al., *Declining p53 function in the aging process: a possible mechanism for the increased tumor incidence in older populations*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**: 16633-8.
49. Dumont, P., et al., *The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential*. Nat Genet, 2003. **33**: 357-65.
50. van Heemst, D., et al., *Variation in the human TP53 gene affects old age survival and cancer mortality*. Exp Gerontol, 2005. **40**: 11-5.

51. Orsted, D.D., et al., *Tumor suppressor p53 Arg72Pro polymorphism and longevity, cancer survival, and risk of cancer in the general population*. J Exp Med, 2007. **204**: 1295-301.
52. Sahin, E., et al., *Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise*. Nature, 2011. **470**: 359-65.
53. Sahin, E. and R.A. DePinho, *Axis of ageing: telomeres, p53 and mitochondria*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012. **13**: 397-404.
54. Feng, Z. and A.J. Levine, *The regulation of energy metabolism and the IGF-1/mTOR pathways by the p53 protein*. Trends Cell Biol, 2010. **20**: 427-34.
55. Hinkal, G. and L.A. Donehower, *How does suppression of IGF-1 signaling by DNA damage affect aging and longevity?* Mech Ageing Dev, 2008. **129**: 243-53.
56. Niedernhofer, L.J., et al., *A new progeroid syndrome reveals that genotoxic stress suppresses the somatotroph axis*. Nature, 2006. **444**: 1038-43.
57. Jones, R.G., et al., *AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint*. Mol Cell, 2005. **18**: 283-93.
58. Moiseeva, O., et al., *Mitochondrial dysfunction contributes to oncogene-induced senescence*. Mol Cell Biol, 2009. **29**: 4495-507.
59. Kaplon, J., et al., *A key role for mitochondrial gatekeeper pyruvate dehydrogenase in oncogene-induced senescence*. Nature, 2013. **498**: 109-12.
60. Aird, K.M., et al., *Suppression of nucleotide metabolism underlies the establishment and maintenance of oncogene-induced senescence*. Cell Rep, 2013. **3**: 1252-65.
61. Jiang, P., et al., *Reciprocal regulation of p53 and malic enzymes modulates metabolism and senescence*. Nature, 2013. **493**: 689-93.
62. Demidenko, Z.N., et al., *Paradoxical suppression of cellular senescence by p53*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**: 9660-4.

Mechanism of p53-mediated aging and metabolism

Naoko Hashimoto and Tomoaki Tanaka

Department of Clinical Cell Biology, Graduate School of Medicine, Chiba University

The tumor suppressor p53 is activated in response to various forms of cellular stresses, which in turn, eventually leads to multiple cellular outcomes such as cell cycle arrest, apoptosis, metabolic regulation and/or cellular senescence. Functioning as a transcription factor, p53 transactivates a wide variety of target genes differentially via its posttranslational modification including phosphorylation and acetylation. Cellular senescence is defined as the physiological program of irreversible cell cycle arrest, which can be triggered by DNA damage signals such as telomere shortening, oxidative stress and oncogenic stimuli. Therefore, the senescent arrest is considered contributing to part of tumor suppressor mechanism. In addition to growth arrest, senescent cells show widespread changes in cell morphology and chromatin organization as well as gene expression profile. These phenomena include the secretion of numerous proinflammatory cytokines, chemokines, growth factors, and proteases, a feature termed the senescence-associated secretory phenotype (SASP). Intriguingly senescent cells are thought to remain metabolically active. In this context, p53 metabolic functions have been suggested to preserve homeostatic processes, tightly concerning in cellular senescence and aging. Moreover, genetically engineered mouse models demonstrate that p53 potentially regulates longevity and aging. Here, we review current topics; key mechanistic insights into the regulation of cellular senescence and aging by p53 - focusing on signal transduction and metabolic regulation.