

母は娘のために老けていく

向 由起夫

母は子供のためにどんな犠牲も払う。この母性本能は微生物の世界にもみることができる。出芽酵母において1個の細胞（母細胞）から新しい細胞（娘細胞）が生み出されるごとに、母細胞は老化し、最後は死に至る。対照的に、新しく生まれる娘細胞は母細胞の老化を受け継ぐことなく、若返りを果たす。本稿では、細胞分裂時に母細胞が娘細胞を若返らせるために自ら老化していくメカニズムが解明されつつある現況を紹介したい。

微生物には寿命がないといわれている。細菌のように均等に分裂する細胞では、分裂後の2個の細胞を区別できないので、1個の細胞に注目してその寿命を調べることは難しい。ところが、不均等な細胞分裂である出芽によって増殖する出芽酵母では、大きな母細胞とそこから生まれる小さな娘細胞を容易に区別できるので、1個の母細胞が死ぬまでに生ずる娘細胞の数（分裂寿命）を測定することができる。出芽酵母の二倍体細胞は平均20～25世代の分裂寿命をもつ。つまり、微生物にも寿命があると考えられ、出芽酵母は細胞レベルでの寿命研究モデルとして非常に有用である。

分裂を繰り返した細胞は突然に寿命を終えるのではなく、老化が徐々に進行した結果、寿命を終える。細胞老化の原因の一つは、老化にともなう細胞内老化因子の蓄積である。出芽酵母の老化因子として、リボソームDNAの相同組換えによって生成される環状DNA（extrachromosomal ribosomal DNA circles, ERCs）、活性酸素などによって傷害を受けたタンパク質や機能障害をもつミトコンドリアが知られている^{1,2)}。Shcheprovaらは、核内老化因子であるERCsが母細胞と娘細胞の間で非対称に分離するメカニズムを解明した³⁾。老化バリア（age barrier）と呼ばれる障壁が母細胞と娘細胞の間に位置する核膜にリング状に形成され、母細胞に元々あった核膜孔が娘細胞に伝わることを妨げている。この核膜孔にはERCsが結合するので、ERCsは老化バリアを通過できずに母細胞に残り、その結果、母細胞の老化が進行する。老化バリアを欠く*bud6*変異株では、ERCsが母細胞に留まらなくなるので、母細胞の分裂寿命は長くなる。このように、老化バリアの働きによって老化因子が娘細胞に伝わらずに母細胞に蓄積するモデルが示された。

核内老化因子であるERCsと同様に、細胞質内の傷害

を受けたタンパク質凝集体も母細胞だけに蓄積する。Liuらは、タンパク質凝集体が非対称に分離するメカニズムを解明した⁴⁾。長寿遺伝子あるいは抗老化遺伝子として知られるサーチュイン（SIRT2）遺伝子がポラリソーム（Polarisome）と呼ばれる構造体と相互作用することが見いだされた。ポラリソームは娘細胞の先端に形成され、そこから母細胞に向かってアクチンが重合しながら伸長し、このアクチンケーブルに沿って娘細胞の増殖に必要な物質の積み荷タンパク質が母細胞から娘細胞に輸送されることが知られていた。しかし、熱ショックによりタンパク質凝集体を生成させると、はじめは母細胞と娘細胞の両方に存在していたタンパク質凝集体が、驚いたことに、時間が経つとアクチンケーブルに沿って母細胞の方に移動することが観察された。この娘細胞から母細胞への逆輸送が*sir2*変異株やポラリソーム欠損変異株ではみられなくなり、これらの変異株の分裂寿命は短くなった。このように、老化因子が母細胞に逆輸送されることにより娘細胞が若返るモデルが示された。しかし、傷害を受けたタンパク質凝集体だけがどのように認識され、そして、どのようなメカニズムで逆輸送されるのかは今後の課題として残っている。以上の2つのモデルから考えると、核内老化因子であるERCsと細胞質内老化因子である傷害タンパク質は異なるメカニズムで母細胞に蓄積されるようである。ERCsの生成に加え、傷害タンパク質の輸送にサーチュインが関与していることは注目すべき点である。

本稿では出芽酵母の娘細胞が老化から守られる仕組みについて紹介したが、高等生物においても体細胞が老化するのに対して、生殖細胞は老化しないことが知られている。高等生物でも酵母と同じようなメカニズムが働いていると考えられるのだろうか？ 出芽酵母における母細胞と娘細胞を、高等生物における体細胞と生殖細胞に読み替えられるならば、細胞老化が酵母から高等生物にまで保存されたメカニズムとしてとらえられるであろう。

1) Sinclair, D. A. and Guarente, L.: *Cell*, **91**, 1033 (1997).

2) Aguilaniu, H. et al.: *Science*, **299**, 1751 (2003).

3) Shcheprova, Z. et al.: *Nature*, **454**, 728 (2008).

4) Liu, B. et al.: *Cell*, **140**, 257 (2010).