

Journal Club (2024 年 9 月 2 日) まとめ

担当: 鈴岡 拓也

発表論文:

Hong Seok Shim, Jonathan Iaconelli, Xiaoying Shang, Jiexi Li, Zheng D. Lan, Shan Jiang, Kayla Nutsch, Brittney A. Beyer, Luke L. Lairson, Adam T. Boutin, Michael J. Bollong, Peter G. Schultz, Ronald A. DePinho

TERT activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks

Cell. 2024 Jul 25;187(15):4030-4042.e13.

doi: 10.1016/j.cell.2024.05.048.

研究目的および概要:

TERT (telomerase reverse transcriptase) 活性を高める化合物 (TAC) を特定し、その効果を検証した。TAC は老化によって抑制された TERT 遺伝子の発現を回復させ、テロメアの維持・細胞老化の抑制・神経再生の促進など、抗老化作用を示した。

マウスに TAC を腹腔投与すると、脳組織や筋肉組織の TERT のプロモーター活性が上昇した。Werner Syndrome 由来の線維芽細胞に対して特定した TAC を処理することにより TERT の発現が亢進され、テロメアの長さがコントロールと比べて伸長した (図 1)。

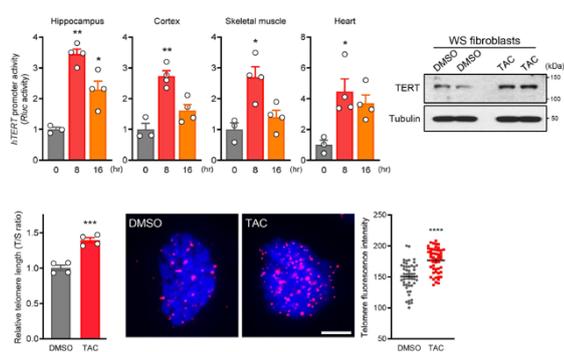


図 1

TAC を 50 日腹腔投与した老齢マウスに対して行動試験したところ、TAC 投与群はパフォーマンスが改善された (図 2)。

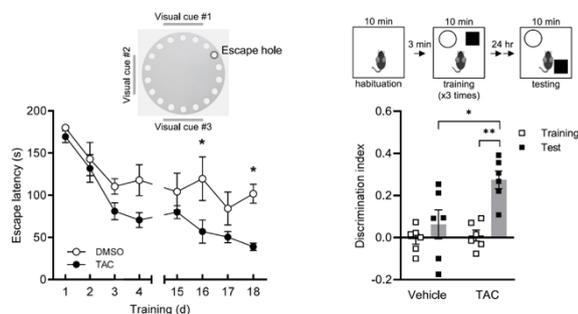


図 2

先行研究と比べて何がすごい？ 技術やアプローチのキモはどこ？:

- 従来の研究では、TERTの活性化が老化の進行を遅らせる可能性が示されたが、その活性化を誘導する化合物の開発は限定的であった。約65万種類の化合物をスクリーニングしてTACという化合物を同定し、それがMEK/ERK/AP-1経路を介してTERTの転写を促進することを初めて示した。

どうやってこの手法/仮説の有効性を検証したのか:

- ヒト及びマウスの細胞を使用してTACがTERTの発現量をどのように変化させるかをRT-PCRやウェスタンブロットで評価した。
- 老化マウスにTACを投与し、テロメアの長さ、細胞老化バイオマーカーを測定した。
- TAC投与後のマウスの認知機能や運動能力をBarnes mazeやY-mazeなど行動試験で評価した。

その他、議論した内容 (ネガティブコメントや limitation もあれば):

- 臨床で使う場合、TACを長期間で投与することになるので、発がんリスクを含めた副作用があるかもしれない。
- TACが具体的にどのようにTERTに作用したのか、本論文の結果のみからは解釈できないため、より詳細なメカニズムを追求する必要がある。
- 一部の免疫染色の結果が写真のみで、定量的に評価した結果も提示するべきである。
- *In vitro*での結果が遺伝子の発現の変化がわずか(FC 2倍)だが、*in vivo*での行動試験で明らかな結果が出ているのが興味深い。
- 認知機能ではなく、抗老化という大衆の興味を引くようなストーリーにしたことで、Cellに掲載された。
- TACがTERTのプロモーターに影響を与える影響を評価時には、変異マウス+コントロールの組み合わせも評価するべき。

この研究をさらに発展させるとしたら:

- TACが具体的にどのようにTERTに作用しているのかを確認する。
- TACを長期間投与して生存時間解析を行う。