

## 令和2年度学術賞受賞者

### 原 英二 博士

大阪大学微生物病研究所遺伝子生物学分野 教授



**研究業績** 発がん制御における細胞老化の役割と作用機序の解明  
Roles and mechanism of cellular senescence in the control of carcinogenesis

### 原 英二博士のプロフィール

原英二博士は1965年、熊本県のお生まれで、高校生(長崎県の青雲高等学校)の時に既に分子生物学を志されたそうです。当時はバイオテクノロジーが注目され始めた時期で受験勉強はそっちのけで遺伝子工学や分子生物学に関する本を読み漁っておられました。

1983年に東京理科大学理工学部応用生物科学科に進学され、大学4年生の時に小田鈎一郎教授の指導の下、アデノウイルスのがん遺伝子が不死化したラットやマウスの細胞をがん化させる仕組みについて研究を開始されました。しかし、原博士は発がん機構を正しく理解するためには既に不死化した細胞を用いるのではなく不死化していない正常な初代細胞を用いた研究を行うべきではないかと考えるようになり、正常な初代細胞を継代培養することによって起こる細胞老化という現象に興味を持たれるようになりました。大学院修士課程修了後、一旦は海上自衛隊に入隊されましたが、1年後再び大学院博士課程の学生として小田教授の研究室に戻り、細胞老化誘導遺伝子の同定を目指されました。

大学院修了後、英国ロンドンのインペリアル癌研究基金研究所のGordon Peters博士のラボに留学されていた時に細胞老化の誘導に関わる重要な遺伝子の一つががん抑制遺伝子である p16<sup>INK4a</sup>であることを世界に先駆けて報告されました。この仕事が高く評価され、33歳の時に英国マンチェスターの英国癌研究基金パターソン癌研究所のラボヘッドに就任し、以来、細胞老化誘導機構の解明を目指した研究を行ってこられました。

2003年に帰国されてからは徳島大学、がん研究会、大阪大学と研究の場を移されながら細胞老化の生体内での役割の解明を目指し、生きたマウスの体内で p16<sup>INK4a</sup>などの細胞老化誘導遺伝子の発現をリアルタイムに可視化するシステムを構築され、細胞老化反応の体内動態を明らかにされてこられました。そして細胞老化は単に継代培養によって起こる現象ではなく、加齢や肥満など様々なストレスによって引き起こされる生体反応であり、状況に応じて発がんを抑制または促進する二面性があることを明らかにされてこられました。これら細胞老化の発がん制御における役割の解明に貢献した一連の研究成果が今回の受賞につながりました。

(文責 佐谷 秀行)

## 業績のあらまし

細胞老化は、1961年に Hayflickらによって発見された現象ですが、その生体内での役割や作用機序については長い間不明なままでした。しかし、近年、細胞老化の研究は目覚ましく進展し、細胞老化は、がん抑制機構としての作用のみならず、炎症性サイトカインや増殖因子等を分泌する SASP と呼ばれる現象を引き起こすことで、慢性炎症を惹起し、発がんを促進する負の作用もあることが明らかになってきております。原博士は、これまで細胞老化研究の中心部分において数々のランドマーク的な研究成果を上げてこられました。

がん抑制遺伝子である p16<sup>INK4a</sup> が、細胞老化を誘導するというご自身の発見に基づき、その作用機序として活性酸素種 (ROS) を介した DNA 損傷応答の恒常的な活性化が関与していることを明らかにされたお仕事は、細胞老化がなぜ不可逆なのかを明らかにした初めての報告です。更に博士は、細胞老化が本当に生体内で起こりうる現象なのかどうかを明らかにするために、p16<sup>INK4a</sup> や p21<sup>Waf1/Cip1</sup> 遺伝子の発現をマウスの生体内でリアルタイムに可視化出来るシステムを構築され、細胞老化が生体内で生じる様々な発がんストレスによって誘導される重要ながん制御機構であることを明らかにされました。

また、博士は、この細胞老化可視化マウスを用いた解析により、肥満に伴い二次胆汁酸を産生する腸内細菌が増えることで肝臓の星細胞が細胞老化を起し、SASP を介して肝がんの発症を促進することを明らかにされました。この発見は、肥満に伴う肝がんの発症に腸内細菌叢の変化と細胞老化の誘導が関与していることを明らかにすると同時に、細胞老化が、がん抑制作用だけでなく状況によっては発がん促進作用をも有することを証明した報告です。このため、Science 誌が選ぶ 2013 年の Breakthrough of the Year の一つに選ばれるなど、国際的に極めて高く評価されています。

さらに最近では、細胞質における DNA センサーである cGAS/STING 経路の活性化が、SASP の誘導に関与することの発見や、体内に蓄積した老化細胞を除去する薬剤候補物質を同定されるなど、SASP や細胞老化を標的としたがんの予防法や治療法の開発につながる研究を展開されており、一層の発展が期待されます。 (文責 佐谷 秀行)

## 略 歴

- 1987年 東京理科大学工学部応用生物科学科卒業
- 1993年 東京理科大学大学院理工学研究科博士課程修了  
カリフォルニア大学バークレー校博士研究員
- 1995年 インペリアル癌研究基金研究所博士研究員
- 1998年 英国癌研究基金パターソン癌研究所研究室長
- 2003年 徳島大学ゲノム機能研究センター教授
- 2008年 公益財団法人がん研究会がん研究所部長
- 2015年 大阪大学微生物病研究所教授