

2022 年 10 月 19 日(水)

Modulation of fracture healing by the transient accumulation of senescent cells

Saul D, Monroe DG, Rowsey JL, Kosinsky RL, Vos SJ, Doolittle ML, Farr JN, Khosla S.
eLife 10:e69958, 2021

老化細胞の蓄積による骨折治癒への影響

老化細胞は、加齢とともに生体内に蓄積し、組織に対して有害な影響を及ぼすことが示唆されている。しかし、骨折治癒における老化細胞の潜在的な影響は、いまだ解明されていない。そこで本研究は、マウス骨折治癒過程における老化細胞の影響、および老化細胞を除去する薬剤の投与による治癒過程への作用を解明することを目的とした。マウス骨折治癒過程のカルス内に、老化細胞の特徴である p16 や p21 の上昇や DNA 損傷マーカー(SADs:ヘテロクロマチンの特徴的な膨張、TAFs:テロメア損傷)の発現を認めた。登録データベースを用いて、in silico 解析を行った結果、骨折部位で老化細胞の数および老化細胞関連分泌表現型(SASP) マーカーの発現が増加することが明らかになった。そして、p16 遺伝子プロモーターの下流でルシフェラーゼが発現するマウス(Cdkn2a^{Ink4a}LUC マウス)を用いて、骨折カルス内に老化細胞が蓄積することが示された。最後に、老化細胞を選択的に排除する薬剤(Senolytics:ダサチニブとケルセチン併用薬)を、骨折処置を施したマウスに投与すると、骨折カルスの老化細胞の蓄積と SASP マーカー発現の両者が減少し、骨折治癒が促進することが明らかとなった。したがって、本研究では、老化細胞が骨折カルスに一時的に蓄積し、骨折治癒の抑制に働くことが示された。今後は、骨折治癒後期の修復骨形成におけるカルス内老化細胞の細胞動態や、口腔疾患に対する老化細胞の関与が明らかになることが期待される。

論文紹介者:東京歯科大学 薬理学講座 助教 伊藤慎一郎