

## ことば

**心臓再生**：90年代後半から2000年代にかけて心臓内外の組織幹細胞が心筋細胞に分化できるとの報告が相次ぎ、多くの臨床試験が行われた。しかしその効果はきわめて限定的で、のちにCre-loxp系を用いた細胞系譜追跡により、これらの組織幹細胞の*in vivo*での心筋細胞形成への寄与を否定する報告が多い。現在は新世代の心臓再生法として、多能性幹細胞から分化させた心筋細胞の移植が臨床試験段階にある他、線維芽細胞から心筋細胞への直接リプログラミング法、細胞周期制御因子や転写因子の強制発現、低酸素、細胞外基質注入などによる内在性の心筋細胞に対する細胞周期再エントリ誘導が、動物モデルで梗塞心の収縮能改善に寄与することが明らかにされ、期待を集めている。

(木村 航 理研・生命機能科学研究センター)

**EGFリピート** (epidermal growth factor-like repeat)：およそ40アミノ酸からなる分子ドメインの一つで、細胞外マトリックス、膜貫通受容体、血液凝固因子などにみられ、多様な分子機能に寄与している。構造的には、決まったパターンで3本のジスルフィド結合を形成する6残基のシステインが保存されており、これにより、特有の立体構造を保持している。O-グルコース、O-フコース、O-GlcNAc糖鎖修飾、そして、アスパラギンおよびアスパラギン酸側鎖の特異的な水酸化などの翻訳後修飾を受けることが知られている。特に、最大で36個のEGFリピートを有するNotch受容体の正常な機能発揮には、これらの糖鎖修飾が必須であることが明らかとなっている。

(竹内英之 名古屋大院・医)

**キャッチボンドメカニズム** (catch bond mechanism)：分子と分子の相互作用の一形態。多くの分子間相互作用は、それを引きはがそうとする引張力が強くなるにつれて不安定になり、これはスリップボンドと呼ばれる。一方、キャッチボンドと呼ばれる形態においては、引張力の増加とともに分子間相互作用が安定化する。接着分子セレクチンやインテグリンでこれがみられることが知られている。進化的によく保存され、発生や幹細胞の増殖、分化過程において細胞の運命決定に重要な役割を果たすNotch受容体は、通常、リガンド結合によって活性化される。最近、Notch受容体とリガンドの相互作用時に、JAG1リガンドの構造変化を伴うキャッチボンドが働くことが、Notch受容体の活性化に寄与していることが報告された。

(竹内英之 名古屋大院・医)

**ヘイフリック限界** (Hayflick limit)：発見者の名前にちなみ、細胞の分裂回数の限界のことをヘイフリック限界と呼ぶ。たとえば、さまざまな臓器由来の細胞にはそれぞれに分裂回数が決まっており、高齢者由来の細胞は分裂回数が少ない。ヘイフリック限界を迎えた細胞では、細胞周期抑制タンパク質の発現が上昇し、これにより細胞は分裂の停止した細胞老化と呼ばれる状態となる。老化した細胞は細胞死に耐性であり、体の中で長い間存在し続ける。ヘイフリック限界の末の細胞老化は、細胞に備わった発がん防止機構である一方で、炎症性サイトカインなどを分泌し続ける状態であるため、老化細胞は生体にとって都合の悪い細胞であると考えられている。

(佐々木紀彦 都健康長寿医療センター)

**老化細胞死誘導薬** (senolytic drug)：加齢により蓄積される老化細胞は、臓器や組織の機能低下を引き起こし、さまざまな加齢性疾患をもたらす誘因と考えられている。したがって、老化細胞選択的に細胞死を引き起こせる老化細胞死誘導薬により老化細胞を取り除くことで、健康寿命を延ばすことが可能と期待されている。近年、化合物スクリーニングにより、細胞のタイプや種類に関係なく、アポトーシスを誘導することで選択的に老化細胞を殺すことが可能な老化細胞死誘導薬剤が発見された。その後のマウスの研究では、ダサチニブ、ケルセチンといった老化細胞死誘導薬の投与により、老化マウスにおける身体機能低下の改善がみられた。また近年は、がん細胞に細胞老化を誘導して老化細胞死誘導薬を用いるという新たながん治療に向けた研究も行われている。

(佐々木紀彦 都健康長寿医療センター)

**老化関連酸性β-ガラクトシダーゼ** (senescence-associated β-galactosidase: SA-β-Gal)：1995年にDimriらによって、pH 6.0の弱酸性条件下でX-Galを基質としてβ-ガラクトシダーゼによる活性染色を行うと、増殖中の細胞は染色されない一方で、老化細胞が青染することが報告された。この老化関連酸性β-ガラクトシダーゼは老化細胞の検出マーカーとして広く用いられている。しかし、さまざまなストレスによるリソソーム内β-ガラクトシダーゼの増加や高密度培養によってもβ-ガラクトシダーゼ活性の増加が起こることから、活性検出だけでは必ずしも細胞老化に特異的とはいえない。細胞老化の判定には、細胞周期抑制タンパク質のp16などの増加や、老化細胞の形態的特徴である巨大化や扁平化といったいくつかの特徴を組み合わせる必要がある。

(佐々木紀彦 都健康長寿医療センター)