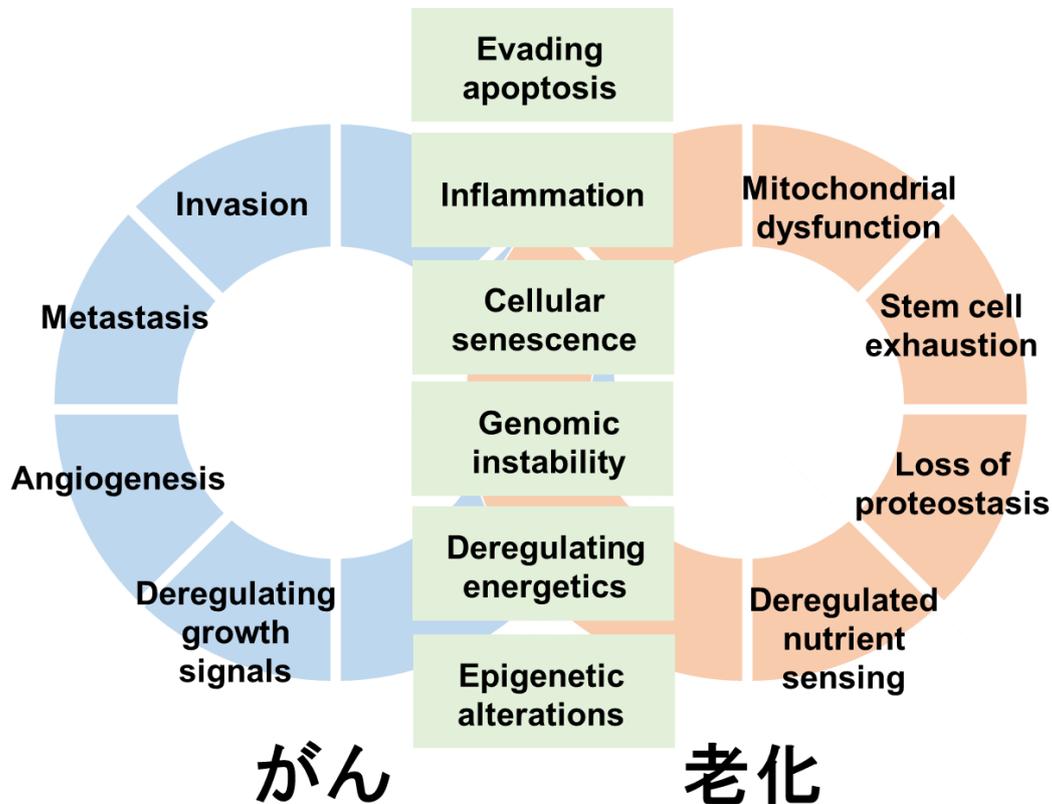


千里ライフサイエンスセミナーS3



ライフステージとがん、細胞老化の 関与とその治療標的としての可能性

講演要旨集



コーディネーター：

原 英二	大阪大学 微生物病研究所	遺伝子生物学分野	教授
中西 真	東京大学 医科学研究所	癌防御シグナル分野	教授

日 時 : 2021年9月16日(木) 10:30 ~ 16:20

開催形式 : WEB 配信

主催 : 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

表紙の図：ライフステージとがん

がんと老化は多くの共通する特徴を持つ。

【中西 真 教授 提供】

プログラム

10:30~10:35

開会の挨拶 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団 理事長 岸本 忠三

10:35~10:50

はじめに 大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授 原 英二

10:50~11:30

演題 1 小児がん発症の分子機構 ----- 4
京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学 教授 滝田 順子

11:30~12:10

演題 2 AYA 世代の成人癌：エピゲノム不安定性からの挑戦 ----- 10
国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野 分野長 牛島 俊和

12:10~13:20

昼 食

13:20~14:00

演題 3 多発性骨髄腫における分子腫瘍学的多様性の克服に向けて ----- 14
京都府立医科大学大学院 医学研究科 血液内科学 教授 黒田 純也

14:00~14:40

演題 4 腸内細菌による細胞老化の誘導とその発がん制御における役割 ----- 18
大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授 原 英二

14:40~14:50

休 憩

14:50~15:30

演題 5 最長寿齧歯類ハダカデバネズミの細胞老化調節機構 ----- 22
熊本大学大学院 生命科学研究部 老化・健康長寿学 准教授 三浦 恭子

15:30~16:10

演題 6 老化細胞除去による加齢制御 ----- 26
東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授 中西 真

16:10~16:20

おわりに 東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授 中西 真

座長：原 英二 教授（演題 3、5、6） 中西 真 教授（演題 1、2、4）

※ 記載の時間は質疑応答を含みます。ご留意ください。

はじめに

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授

はら えいじ
原 英二

1981年以來がんは日本人の死因のトップになっており、罹患数と死亡数は依然として高い状態が続いている。その主な要因の一つが高齢化によるものであることは間違いないが、食生活等ライフスタイルの変化の関与も指摘されている。例えば一卵性双生児は遺伝要因がほぼ同一でありながら高齢になると一方ががんを発症しても他方は健常な場合が多く見られ、ペア間での差異を生じさせる原因となる環境因子（ライフスタイル要因）が存在するはずであり、その実体解明は予防医学の面で学術的にも社会的にも極めて重要である。しかし、生活習慣や生活環境などのライフスタイル要因の中からライフステージを超えてゆっくりと作用が現れる発がん原因を特定し、その作用機序を解明することは困難であり、これまであまり解明が進んでこなかった。しかし、近年、エピゲノム解析やシングルセル遺伝子発現解析などの新技術を用いて小児期、AYA世代、老年期等、ライフステージに応じたがんの特徴を捉え、発がん機構の解明につなげる研究が行われつつある。また、発がん制御における細胞老化の関与も注目されており、それらの知見に基づいたがんの治療・予防法の開発が期待されている。本セミナーではライフステージ毎の発がん機構の違いとその治療・予防戦略に関する最新の知見をご紹介します。

..... MEMO

小児がん発症の分子機構

京都大学大学院 医学研究科 発達小児科学 教授

たきた じゅんこ
滝田 順子

勤務先

京都大学大学院医学研究科 発達小児科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

学歴・職歴

平成 3 年	3 月	日本医科大学医学部医学科卒業
平成 3 年	6 月	東京大学医学部附属病院小児科 医員 (研修医)
平成 4 年	4 月	焼津市立総合病院小児科 医員
平成 5 年	4 月	国立がんセンター研究所生物学部 リサーチレジデント
平成 8 年	4 月	東京都立駒込病院小児科 医員
平成 12 年	4 月	東京大学医学部附属病院小児科 医員
平成 13 年	4 月	医学博士取得 (東京大学 第 14925 号)
平成 14 年	10 月	東京大学医学部附属病院小児科 助手
平成 17 年	10 月	東京大学医学部附属病院無菌治療部 講師
平成 25 年	6 月	京都大学大学院医学系研究科 小児科 准教授
平成 25 年	10 月	同 小児腫瘍学 准教授兼任
平成 30 年	7 月	京都大学大学院医学研究科 発達小児科学 教授 現在に至る。

学位 医学博士(東京大学)

受賞歴

- 平成 17 年 1st Asian Society for Pediatric Research Young Investigator' s Award 受賞
- 平成 20 年 11 月 15 日 第 24 回日本小児がん学術集会プレナリー演題賞 受賞
- 平成 21 年 東京大学医師会賞 受賞
- 平成 22 年 東京都医師会研究賞 受賞
- 平成 22 年 6th Asian Society for Pediatric Research Young Investigator' s Award 受賞
- 平成 23 年 第 1 回日本小児科学会研究学術賞 受賞
- 平成 25 年 第 14 回小児医学川野賞 受賞
- 平成 27 年 2015 年日本癌学会 JCA-Mauverny Award 受賞
- 平成 30 年 国際ソロプチミスト 東京-麻布 女性研究者賞
- 令和元年 日本白血病基金 清水賞 受賞
- 令和 2 年 2020 年日本癌学会 女性科学者賞 受賞

所属学会 日本小児科学会、日本小児血液・がん学会、日本癌学会、日本血液学会
日本造血移植学会、日本人類遺伝学会、日本小児保健学会、
Asian Society of Pediatric Research、Advanced Neuroblastoma Research、
日本小児科学会東京都地方会、日本小児科学会京都地方会、近畿小児科学会、
日本肉腫学会、日本臨床肉腫学会

専門分野 小児科学、小児血液腫瘍学、分子遺伝学

主な著書

1. Takita J, et al: Allelotype of neuroblastoma. **Oncogene** 11:1829-1834, 1995
2. Takita J, et al: Deletion map of chromosome 9 and p16 (CDKN2A) gene alterations in neuroblastoma. **Cancer Res.** 57: 907-912, 1997
3. Takita J, et al: Loss of heterozygosity in neuroblastomas--an overview. **Eur J Cancer** 33:1971-1973, 1997
4. Takita J, et al: The p16 (CDKN2A) gene is involved in the growth of neuroblastoma cells and its expression is associated with prognosis of neuroblastoma patients. **Oncogene** 17:3137-3143, 1998
5. Takita J, et al: Allelic imbalance on chromosome 18 in neuroblastoma. **Eur J Cancer** 36: 508-513, 2000
6. Takita J, et al: Allelic imbalance on chromosome 2q and alterations of the caspase 8 gene in neuroblastoma. **Oncogene** 20:4424-4432, 2001
7. Takita J, et al: Gene expression profiling and identification of novel prognostic marker genes in neuroblastoma. **Genes Chromosomes Cancer** 40:120-132, 2004
8. Takita J (co-1st author), et al: Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. **Nature** 455:971-974, 2008
9. Kato M, et al: Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. **Nature** 459:712-716, 2009
10. Takita J, et al: Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. **Eur J Haematol.** 83:149-153, 2009
11. Sanada M, et al: Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. **Nature** 460:904-908, 2009
12. Takita J et al: Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. **Cancer Sci.** 102:1645-1650, 2011
13. Okubo J, Takita J (corresponding author), et al: Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. **Oncogene** 31:4667-4676, 2012
14. Takita J, et al: Novel splicing factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. **Leukemia** 26:1879-1881, 2012
15. Seki M, (Takita J; corresponding author) et al: Biallelic *DICER1* mutations in sporadic pleuropulmonary

blastoma. **Cancer Res.** 74:2742-2749, 2014

16. Seki M, (Takita J; **corresponding author**) et al: Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. **Nat Commun.** 3;6:7557, 2015
17. Yasuda T, et al: Oncogenic DUX4 fusions in B-cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. **Nature Genet.** 48:569-74, 2016
18. Seki, M, (Takita J; **corresponding author**) et al: Recurrent PU.1 (*SPI1*) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. **Nature Genet.** 49: 1274-1281, 2017
19. Isobe T, (Takita J; **corresponding author**) et al: Integrated molecular characterization of the lethal pediatric cancer pancreatoblastoma. **Cancer Res.** 78: 865-876, 2018
20. Kimura S, (Takita J; **corresponding author**) et al: DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. **Leukemia.** 34:1163-1168, 2020
など

公職・その他

厚生労働省 厚生科学審議会 疾病対策部会 難病対策委員会委員、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会委員、日本小児科学会理事会諮問委員会委員、日本癌学会評議員、日本血液学会評議員、日本小児血液・がん学会副理事、国立成育医療研究センター顧問 など

要 旨

小児がんは、稀ではあるものの、我が国の小児の主要な死亡原因となっている。従って、小児がんの克服は、少子高齢化が進行する現在において、緊急に解決すべき重要課題の一つと言える。小児がんの中でも遠隔転移・再発を来す難治例に対しては、有効な薬剤が少なく標準治療は確立されていない。また、例え救命しえたとしても集学的治療の影響による QOL を著しく損なう晩期障害が深刻な問題となっている。すなわち、難治性小児がんの克服のためには、副作用をできるだけ回避したかつ抗腫瘍効果が高い新規治療法の開発が必要と考えられる。そこで、発症分子機構に立脚した新規克服法の開発を目指して、大規模小児がんを対象に多層的オミックス解析を展開し、以下の成果を得た。

小児 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) は小児 ALL の 10-15% を占めるが、再発、非寛解例は依然として極めて予後不良である。そこで、難治性小児 T-ALL の分子病態を解明するために、121 例の臨床検体を用いて、全トランスクリプトーム解析およびメチローム解析を行った (Seki et al, Nat. Genet. 2017)。その結果、重複する新規 SPI1 関連融合遺伝子を約 4% の例に見出した。SPI1 融合遺伝子は、強制発現させた造血幹細胞において、分化の抑制と細胞増殖促進効果を示し、造腫瘍性を有することが判明した。また、SPI1 融合遺伝子陽性例は他の T-ALL とは異なる発現・メチル化プロファイルを呈し、高頻度な RAS 経路の異常と、FLT1、KIT や TERT の高発現に特徴づけられるサブタイプであることが判明した。興味深いことに、SPI1 融合遺伝子陽性例は再発率が高く極めて予後不良であった。これまで小児 T-ALL において予後予測マーカーは同定されていなかったことから、本研究で同定された SPI1 融合遺伝子は、世界発の T-ALL における予後不良マーカーとして、有用性が期待される。また SPI1 融合遺伝子を抽出し、治療を強化することは、小児 T-ALL の治療成績の向上に寄与するものと思われる。

神経芽腫は小児固形腫瘍の中で脳腫瘍に次いで頻度が高く、年長児例は集学的治療を行っても依然として予後不良である。先行研究で申請者らは神経芽腫における治療標的として ALK の機能獲得型変異を約 10% の例に見出した (Takita et al. Nature 2008)。この結果を受けて、欧米ではすでに神経芽腫を含む難治性小児固形腫瘍に対して、ALK 阻害剤であるクリゾチニブの第 I/II 相試験を行い、一定の効果が確認された。しかし、神経芽腫は不均一な集団であり、大部分の神経芽腫において治療標的が同定されていないのが現状である。とりわけ 11q 欠失を有する例は、高リスク神経芽腫の約 20% を占めるが、ALK を含む遺伝子異常に乏しく極めて難治性である。そこで、11q に存在する治療標的を同定するために網羅的ゲノム解析を行い、約 40% の例において ATM の変異もしくは欠失を検出した。検出された ATM 変異は全て正常線維芽細胞に変異 ATM を強制発現された放射線感受性試験により、病的バリエーションであることが判明した (Takagi et al, J Natl Cancer Inst. 2017)。また、ATM のハプロ不全を伴う神経芽腫細胞株において DNA 修復障害が認められた。さらに細胞株、マウスの両方において、ATM 経路の合成致死剤である PARP 阻害剤による顕著な細胞増殖抑制効果が観察された。以上の結果より、神経芽腫では ATM のハプロ不全が病態に関与していることが明らかとなり、PARP 阻害剤が有用な治療薬となりうることが示された。この成果をもとに 2018 年 4 月より小児固形腫瘍に対する PARP 阻

害剤の第 I 相臨床試験を開始した。

上記以外にも肝芽腫、骨肉腫における治療標的の同定も進めており、新たな知見が得られている。本セミナーでは、難治性小児がんにおける genotype/phenotype に立脚した新規治療法の開発を目指した最新の研究成果を概説する。

小児T-ALLにおける悪性度に関連する新規SPI1融合遺伝子

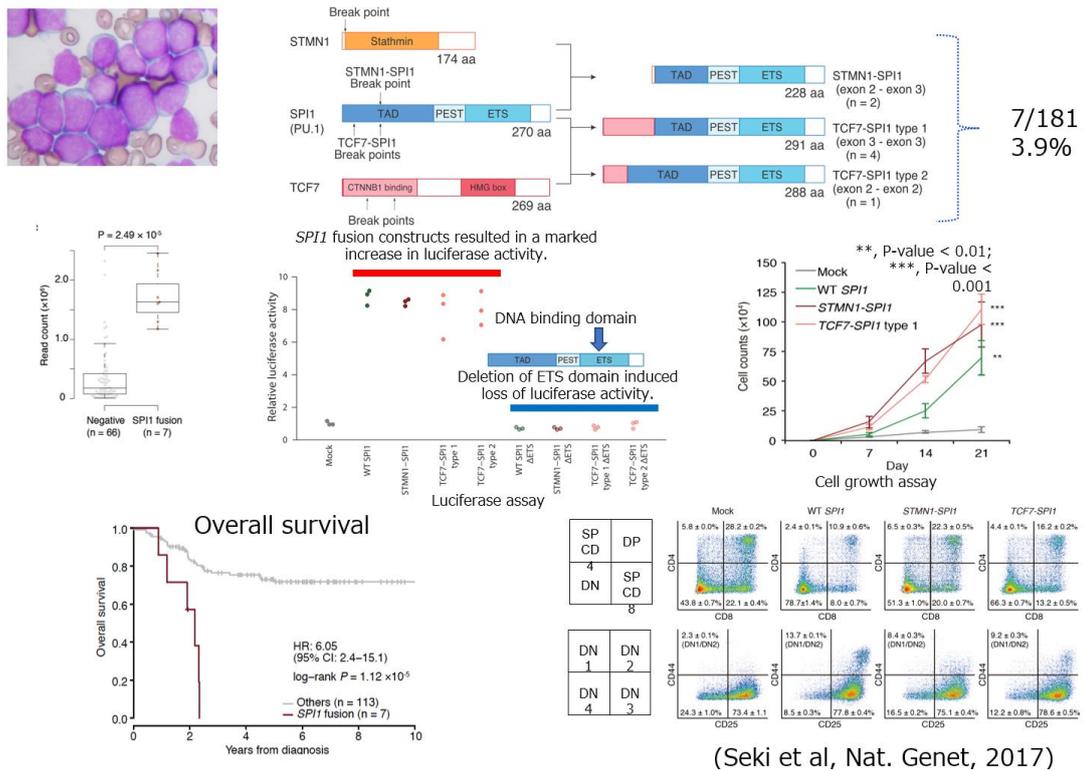


図 小児 T-ALL における研究成果

..... MEMO

AYA 世代の成人癌：エピゲノム不安定性からの挑戦

国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野 分野長

うしじま としかず
牛島 俊和

勤務先

国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野 分野長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

学歴・職歴

1986年 東京大学医学部医学科卒業

東京大学病院内科研修医

1987年 東芝林間病院内科医師

1988年 東京大学病院第三内科に入局。関東通信病院血液内科医師

1989年 国立がんセンター研究所発がん研究部リサーチレジデント

1991年 国立がんセンター研究所発がん研究部 研究員

1994年 国立がんセンター研究所発がん研究部 室長

1999年 国立がんセンター研究所発がん研究部 部長

2010年 同 エピゲノム解析分野分野長（組織改組）

2020年 国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部（JH） 副本部長（併任）

現在に至る

2011-14年

国立がん研究センター研究所 上席副所長

学位 医学博士（東京大学）

受賞歴

1997年 日本癌学会奨励賞

2009年 日本癌学会 Mauvernay 賞

2012年 がん研究センター医学会総長賞、日本消化器癌発生学会田原榮一賞

2013年 日本ヘリコバクター学会上原ヘリコバクター賞

2018年 ベルツ賞（一等賞）、高松宮妃癌研究基金学術賞

所属学会 日本癌学会、米国癌学会、日本エピジェネティクス研究会、日本分子生物学会

専門分野 エピジェネティクス、がんエピゲノム、化学発がん

主な最近の論文

1. Takeshima H, Niwa T, Yamashita S, Takamura-Enya T, Iida N, Wakabayashi M, Nanjo S, Abe M, Sugiyama T, Kim YJ and Ushijima T. *TET* repression and increased DNMT activity synergistically induce aberrant DNA methylation. **J Clin Invest**, 130: 5370-5379, 2020.
2. Maeda M, Takeshima H, Iida N, Hattori N, Yamashita S, Moro H, Yasukawa Y, Nishiyama K, Hashimoto T, Sekine S, Ishii G, Ochiai A, Fukagawa T, Katai H, Sakai Y and Ushijima T. Cancer cell niche factors secreted from cancer-associated fibroblast by loss of H3K27me3. **Gut**, 69: 243-251, 2020.
3. Yamashita S, Nanjo S, Rehnberg E, Iida N, Takeshima H, Ando T, Maekita T, Sugiyama T and Ushijima T. Distinct DNA methylation targets by aging and chronic inflammation: a pilot study using gastric mucosa infected with *Helicobacter pylori*. **Clin Epigenetics**, 11: 191, 2019.
4. Ushijima T and Suzuki H. The origin of CIMP, at last. **Cancer Cell**, 35: 165-167, 2019.
5. Zong L, Hattori N, Yasukawa Y, Kimura K, Mori A, Seto Y and Ushijima T. *LINC00162* confers sensitivity to 5-Aza-2'-deoxycytidine via modulation of an RNA splicing protein, HNRNPH1. **Oncogene**, 38: 5281-5293, 2019.
6. Yamashita S, Kishino T, Takahashi T, Shimazu T, Charvat H, Kakugawa Y, Nakajima T, Lee YC, Iida N, Maeda M, Hattori N, Takeshima H, Nagano R, Oda I, Tsugane S, Wu MS and Ushijima T. Genetic and epigenetic alterations in normal tissues have differential impacts on cancer risk among tissues. **Proc Natl Acad Sci USA**, 115: 1328-1333, 2018.
7. Maeda M, Nakajima T, Oda I, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Asada K, Yokoi C, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M and Ushijima T. High impact of methylation accumulation on metachronous gastric cancer: 5-year follow up of a multicentre prospective cohort study. **Gut**, 66: 1721-1723, 2017.
8. Asada K, Nakajima T, Shimazu T, Yamamichi N, Maekita T, Yokoi C, Oda I, Ando T, Yoshida T, Nanjo S, Fujishiro M, Gotoda T, Ichinose M and Ushijima T. Demonstration of the usefulness of epigenetic cancer risk prediction by a multicentre prospective cohort study. **Gut**, 64: 388-396, 2015.

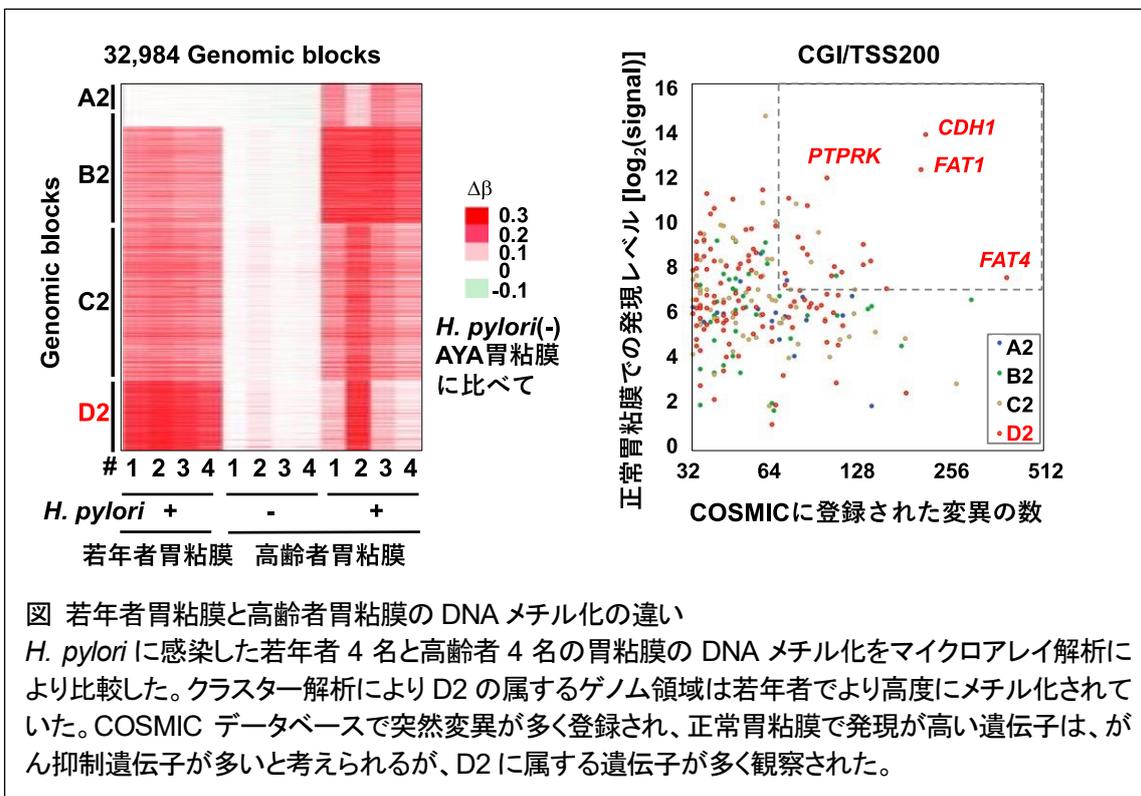
公職・その他

日本癌学会理事、米国癌学会 Publication 委員会委員、東京大学特定認定再生医療委員会委員、国際ヒトエピゲノムコンソーシアム国際科学委員、AMED 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業（戦略的国際共同プログラム SICORP カナダ）プログラムオフィサー・課題評価委員、AMED 再生医療実現拠点ネットワークプログラム（技術開発個別課題）課題評価委員、AMED 医療分野国際科学技術共同研究開発推進事業 e-ASIA 共同研究プログラム課題評価委員、JST ムーンショット型研究開発事業アドバイザー、千葉大学グローバルプロミネント研究基幹運営部門専門的研究評価員 など

要 旨

AYA がんには、乳幼児期の腫瘍が遅れて発生したもの、骨腫瘍など AYA 期に特徴的なもの、成人のがんが早期に発生したものが含まれる。胃がん・子宮頸がん・乳がんなど成人のがんが AYA 期に発生した場合、加齢後に発生した場合に比べて悪性度が高いことが多い。これらのがんには、*H. pylori* 感染・パピローマウイルス感染・エストロゲン曝露など環境要因の影響が大きく、幼少期に曝露した場合とその後曝露した場合とで影響が異なる可能性が考えられる。

我々は、*H. pylori* に感染した若年者と高齢者の胃粘膜について、DNA メチル化異常の誘発の程度をゲノム網羅的に解析した (図)。若年者と高齢者とでメチル化され易さが異なるゲノム領域が存在し、若年者でよりメチル化され易いプロモーター領域 CpG アイランドには、*CDH1*, *FAT4* などの重要ながん抑制遺伝子が多く含まれることを見いだした [Yamashita, Clin Epigenetics, 11:191, 2019]。



若年者の胃粘膜では、なぜ重要ながん抑制遺伝子がメチル化されやすいのかを明らかにするために、3 週齢の幼若マウスと 12 週齢の成体マウスとを用いて胃粘膜上皮からオルガノイドを作成した。幼若マウス由来のオルガノイドは、メディウムからの WNT の除去により急速に死滅、環境への高い反応性が認められた。また、RNA-seq では、幼少オルガノイドでは *Gkn1*, *Gkn2* などのがん抑制遺伝子、*Moap1* などの apoptosis 関連遺伝子の発現が高く、一方、成体オルガノイドでは *Wnt3a* が発現するようになっていくことが認められた。従って、幼少マウスの胃粘膜は、周囲からの刺激

に応じた高い可塑性をもつと予測された。

若年者の組織がもつ高いエピゲノム可塑性は、メチル化異常誘発刺激に曝露した際にはエピゲノムの脆弱性として現れる可能性がある。即ち、若年者の胃粘膜では、*H. pylori*による慢性炎症により通常は異常メチル化されない *CDH1*, *FAT4* などの重要ながん抑制遺伝子までもがメチル化されている可能性がある。この仮説の証明のためには、エピゲノム可塑性に重要な遺伝子を解明する必要があり、現在、候補遺伝子の同定を進めている。

(牛島俊和、Yu-yu Liu)

多発性骨髄腫における分子腫瘍学的多様性の克服に向けて

京都府立医科大学大学院 医学研究科 血液内科学 教授

くろだ じゅんや
黒田 純也

勤務先 京都府立医科大学 大学院医学研究科 血液内科学
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上る梶井町 465

学歴・職歴

1996年3月 京都府立医科大学 卒業
1996年4月 京都府立医科大学 第1内科学教室 研修医
1998年4月 京都第2赤十字病院 内科（血液内科）臨床修練医
2000年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科
2002年6月 京都大学医学部 特別派遣研究留学生
2004年3月 京都府立医科大学 大学院 卒業 医学博士
2004年4月 The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research (豪州) 客員研究員
2006年4月 京都府立医科大学大学院血液内科学教室 併任助手
2009年4月 同 学内講師
2011年8月 同 講師
2012年4月 京都府立医科大学附属病院 血液内科 診療科長
2016年4月 京都府立医科大学附属病院 血液内科 診療副部長
2016年11月 京都府立医科大学大学院血液内科学 教授
京都府立医科大学附属病院 血液内科 診療部長
京都府立医科大学附属病院 遺伝子診療部 部長（兼任）
2018年8月 京都府立医科大学附属病院 がん征圧センター 副センター長

学位 医学博士

受賞歴

2007年 日本白血病研究基金研究助成事業・学会推薦臨床学研究助成・一般研究賞
2009年 堀之内 朗賞 研究助成・基礎部門
2012年 第17回 公益財団法人篷庵社 特別研究助成
2015年 武田科学振興財団 医学研究奨励（癌領域・基礎）
2018年 日本白血病研究基金研究助成事業・一般研究賞

所属学会 日本内科学会、日本血液学会、米国血液学会、日本癌学会、日本骨髄腫学会、
日本造血細胞移植学会、日本臨床腫瘍学会、がん分子標的治療学会、
日本人類遺伝学会、日本 Cell Death 学会、国際骨髄腫財団アジア骨髄腫ネット

専門分野 内科学、血液内科学、造血幹細胞移植学

専門医資格等 日本内科学会総合内科専門医、日本血液学会認定専門医、
日本血液学会認定指導医、日本造血細胞移植学会造血細胞移植認定医、
細胞治療認定管理師

主な著書

（邦文著書・総説・原著・報告書等）

1. 黒田純也. 治療開始時期. 多発性骨髄腫の診断指針第5版. 文光堂 32-33, 2020

2. 黒田純也、志村勇司. 多発性骨髄腫 multiple myeloma. 入門腫瘍内科学 (改訂第3版). 南江堂. 263-267, 2020.
3. 黒田純也. 多発性骨髄腫 Multiple myeloma. 今日の治療指針 volume 62. 2020年版. 医学書院. 704-707, 2020
4. 志村勇司、黒田純也. 多発性骨髄腫の病態メカニズムと治療標的を整理する. 多発性骨髄腫 新規治療薬の使い方・考え方. 19-24, 先端医学社、東京. 2017.
5. 黒田純也. ホジキンリンパ腫 Hodgkin lymphoma. 今日の治療指針 volume60. 2018年版. 医学書院. 669, 2018.
6. 黒田純也、名越久朗. 骨髄腫の進行をもたらす骨髄腫細胞の分子病態. 生存・増殖シグナル. 多発性骨髄腫 Updating 第10巻. 127-136, 医薬ジャーナル社、大阪. 2017.
7. 黒田純也. 多発性骨髄腫の遺伝子異常と細胞シグナル異常. 造血器腫瘍アトラス. (改訂第5版) (谷脇雅史、横田昇平、黒田純也 編)、日本医事新報社、東京、370-375, 2016.
8. 黒田純也. 多発性骨髄腫に対する新規抗体療法. 造血器腫瘍アトラス. (改訂第5版) (谷脇雅史、横田昇平、黒田純也 編)、日本医事新報社、東京、763-769, 2016.
9. 黒田純也. 染色体・遺伝子. 多発性骨髄腫の診断指針第4版. 文光堂、20-22, 2016
10. 黒田純也、水谷信介. 多発性骨髄腫に対する新規薬剤 (Carfilzomib, Ixazomib, Pomalidomide など) による治療. ブラッシュアップ多発性骨髄腫. 194-201, 中外医学社, 2015. など全135編 (欧文著書・総説・原著等)
1. Fujibayashi Y, et al. Aberrant BUB1 overexpression promotes mitotic segregation errors and chromosomal instability in multiple myeloma. *Cancers*, 12: 2206, 2020.
2. Kuwahara-Ota S, et al. Lenalidomide and pomalidomide potently interfere with induction of myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 191:784-795, 2020.
3. Tatekawa S, et al. Epigenetic repression of miR-375 is the dominant mechanism for constitutive activation of the PDPK1/RPS6KA3 signaling axis in multiple myeloma. *Br J Haematol*, 178: 534-546, 2017.
4. Chinen Y, et al. Phosphoinositide protein kinase PDPK1 is a crucial cell signaling mediator in multiple myeloma. *Cancer Res*, 74:7418-7429, 2014.
5. Shimura Y, et al. RSK2^{Ser227} at N-terminal kinase domain is a potential therapeutic target for multiple myeloma. *Mol Cancer Ther*, 11:2600-9, 2012.
6. Nagoshi H, et al. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res*, 72:4954-4962, 2012
7. Yamamoto-Sugitani M, et al. Galectin-3 induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:17468-17473, 2011
8. Kobayashi T, et al. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, 843-850, 24, 2010.
9. Cragg MS, et al. Gefitinib-induced killing of NSCLC cell lines expressing mutant EGFR requires pro-apoptotic BH3-only protein Bim and can be enhanced by BH3 mimetics. *PLoS Med*. 1681-1690, 4, 2007
10. Kuroda J, et al. Bim and Bad Mediate Imatinib-Induced Killing of Bcr/Abl⁺ Leukemic Cells and Resistance due to their Loss Is Overcome by a BH3 Mimetic. *Proc Natl Acad Sci USA*, 14907-14912, 103, 2006 など全192編

公職・その他

日本内科学会評議員、日本血液学会代議員、日本骨髄腫学会理事、日本 Cell Death 学会幹事、近畿血液学地方会幹事、関西ミエローマフォーラム代表幹事、医薬品医療機器総合機構専門委員など

要 旨

多発性骨髄腫(multiple myeloma: MM)は造血器悪性腫瘍のうち2番目に多い疾患であり、60歳以上に好発することから高齢化社会において患者数は増加の一途にある。元来、MMは古典的抗がん剤による化学療法の効果が乏しく極めて予後不良な疾患であり、生存平均期間は3年に満たないものであった。この高度の治療抵抗性は主として疾患の病態形成を司る2つの根幹的要因に起因する。すなわち、一つは腫瘍細胞自身の有する内因的要因である細胞遺伝学的・分子生物学的異常の複雑性と多様性であり、これは骨髄腫細胞の有する染色体・遺伝子不安定性に基づく。従来、MMの発生母地は長期生存形質芽細胞とされてきたが、近年の研究により一部はpro-B細胞であることが判明し、まずこの点で症例毎に発生母地の差異に基づく遺伝子発現プロファイルの相違がある。この発生母地において生じる免疫グロブリン重鎖遺伝子の再構成を伴う染色体転座、あるいはダイナミックな数的異常が疾患形成のトリガーとなる初期イベントと考慮されているが、染色体異常の様式は多様であり、同時に各々の異常が腫瘍細胞の分子生物学的・細胞生物学的形質の獲得に与える影響も多様である。さらに極めて多くの遺伝子異常、多彩なエピジェネティック異常、さらに付加的な染色体異常が多段階に付与される経過の中で一人の患者の中にも異なる分子腫瘍学的性格を有するサブクローンが混在する状況に至る。実際、患者一人毎に平均7500以上の塩基変異、20以上の染色体異常が認められること、診断時には概して4~6サブクローンが存在することが報告されている。一方、もうひとつの病態形成促進要因は細胞外的要因、すなわち腫瘍細胞の生存と増殖を促進する腫瘍環境と、免疫学的腫瘍監視機構の破綻を招来する免疫抑制系細胞群の拡大である。よって、MMの制御には、一人の患者に内在するintraclonal heterogeneityと患者間に存在するinterpatient diversityを凌駕しうる疾患に普遍的な分子生物学的異常や細胞生物学的特徴の治療標的化、ならびに腫瘍免疫学的再教育を同時に実現しうる戦略が合目的である。

今世紀以後、プロテアソーム阻害剤、免疫調節薬、種々のモノクローナル抗体薬など多くの薬剤が開発・臨床導入された。これらは何れもMMに普遍的な分子生物学的・細胞生物学的特徴や腫瘍免疫学的機能を標的としたものであり、高い治療効果を発揮し、生存期間を平均5年以上へと延長し、10年以上の生存期間を得る症例も少なからず認めるようになった。しかしながら、いずれの治療薬の効果も、最終的には様々な既知・未知の機序によって規定・制限され、抵抗性獲得に至り、いまだに完治困難であることには変わりがない。また、効果持続期間も症例毎に不均一である。そして現時点では、日常診療の実際は、既知の疾患リスクと患者の身体的・社会的背景をもとに、いかにして適切な治療シーケンスを紡ぐか、という領域に留まるところである。しかしながら、こうした閉塞状況の打破を目指し、現在、様々な新規分子標的治療医薬や抗体薬剤複合体、ならびに二重特異的抗体薬やキメラ抗原受容体発現T細胞療法などの免疫学的治療戦略など、更なる治療戦略の開発が精力的に進められており、日常診療への実装化の日は近い。また、我々は多様な分子腫瘍学的異常を凌駕しうる疾患普遍的分子標的の探索を目指した研究の過程において、疾患にほぼ普遍的なmiR-375のプロモーター領域の高メチル化による発現低下、それを発端とするセリン・スレオニンキナーゼPDPK1の恒常的な発現亢進と活性化、さらにその基質であるセリン・スレオニンキナーゼRSK2-N末端キナーゼ活性の恒常的な亢進を同定し、この分子経路がMMの病態形成に重要

な役割を担う多くの分子の発現と活性を司ること、治療標的候補となることを見出した。本講演ではMMの病態形成過程と治療の現在地と展望、そして我々自身の挑戦について言及したい。

腸内細菌による細胞老化の誘導とその発がん制御 における役割

大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野 教授

はら えいじ
原 英二

勤務先 大阪大学 微生物病研究所 遺伝子生物学分野
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 3-1

学歴・職歴 1993年：東京理科大学大学院理工学研究科博士課程修了
1993年：(米国) Lawrence Berkeley laboratory, University of California 博士研究員
1995年：(英国) Imperial Cancer Research Fund Laboratories 博士研究員
1998年：(英国) Cancer Research UK- Paterson Institute for Cancer Research ラボヘッド
2003年：徳島大学ゲノム機能研究センター蛋白情報分野 教授
2008年：公益財団法人がん研究会がん研究所がん生物部 部長
2015年：大阪大学微生物病研究所遺伝子生物学分野 教授
2018年：大阪大学免疫学フロンティア研究センター老化生物学 教授 (兼任)
2021年：大阪大学感染症総合教育研究拠点感染症・生体防御研究部門 教授 (兼任)

学位 理学博士

受賞歴 2014年 日本癌学会 JCA-Mauvernay Award
2021年 高松宮妃癌研究基金学術賞

所属学会 日本癌学会 (評議員)、日本分子生物学会 (理事)、
International Cell Senescence Association (運営委員)

専門分野 分子生物学、分子腫瘍学、老化生物学

主な著書

(欧文原著論文)

1. Wakita, M. *et al.*, A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nat. Commun.*, 11:1935 (2020).
2. Takahashi, A., *et al.*, Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat. Commun.*, 9: 1249 (2018).
3. Okuma, A. *et al.*, p16^{INK4a} and p21^{Cip1/Waf1} promote tumour growth by enhancing myeloid-derived suppressor cells chemotaxis. *Nat. Commun.*, 8: 2050 (2017).
4. Takasugi, M. *et al.*, Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2. *Nat. Commun.*, 8: 15728 (2017).

5. Takahashi, A. *et al.*, Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat. Commun.*, 8: 15287 (2017).
6. Sato, S. *et al.*, Ablation of the p16^{INK4a} tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nat. Commun.*, 6: 7035 (2015).
7. Imai, Y. *et al.*, Crosstalk between the Rb Pathway and AKT Signaling Forms a Quiescence-Senescence Switch. *Cell Rep.*, 7: 194-207 (2014)
8. Yoshimoto, S. *et al.*, Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 499: 97-101 (2013)
9. Takahashi, A. *et al.*, DNA damage signaling triggers degradation of histone methyltransferases through APC/C^{Cdh1} in senescent cells. *Mol. Cell*, 45: 123-131(2012)
10. Yamakoshi, K. *et al.*, Real-time in vivo imaging of p16^{INK4a} reveals cross-talk with p53. *J. Cell Biol.*, 186: 393-407 (2009)
11. Ohtani, N., *et al.*, Visualizing the dynamics of p21Waf1/Cip1 cyclin-dependent kinase inhibitor expression in living animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 15034-15039 (2007)
12. i, A. *et al.*, Mitogenic signalling and the p16^{INK4a}-Rb pathway cooperate to enforce irreversible cellular senescence. *Nat. Cell Biol.*, 8: 1291-1297 (2006)
13. Maehara, K. *et al.*, Reduction of total E2F/DP activity induces senescence-like cell cycle arrest in cancer cells lacking functional pRB and p53. *J. Cell Biol.*, 167: 553-560 (2005)
14. Ohtani, N. *et al.*, Epstein-Barr virus LMP1 blocks p16^{INK4a}-RB-pathway by promoting nuclear export of E2F4/5. *J. Cell Biol.*, 162: 173-183 (2003)
15. Ohtani, N. *et al.*, Opposing effects of Ets and Id proteins on p16^{INK4a} expression during cellular senescence. *Nature*, 409: 1067-1070 (2001).
16. Sugimoto, M. *et al.*, Regulation of CDK4 activity by a novel CDK4 binding protein, p34^{SEI-1}. *Genes & Dev.*, 13: 3027-3033 (1999).

公職・その他

日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」研究開発副総括（2017年～現在）など

要 旨

私たちの体を構成する細胞は、発癌の危険性がある異常を感知すると細胞分裂を不可逆的に停止して異常細胞の増殖を防ぐ安全装置を備えている。「細胞老化」はこの安全装置の一つであり、異常を持った細胞が増えて癌化することを防ぐ重要な癌抑制機構として働いている。しかし、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は直ぐに死滅するわけではなく、次第に体内に蓄積していく。また、老化細胞は単に細胞分裂を停止しているだけではなく、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子などを分泌する SASP (Senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる現象を伴うことが明らかになってきている。このため、加齢に伴い体内に老化細胞が蓄積することが、慢性炎症を引き起こし、癌を含めた様々な加齢性疾患の発症率が上昇する原因の一つになっている可能性が指摘されている。このため、癌抑制や抗老化の手段の一つとして体内に蓄積した老化細胞を除去する方法の開発が盛んに行われており、既に 20 種類以上の老化細胞除去薬（セノリティックドラッグ）の候補が報告されている。一方、SASP は損傷治癒など生体の恒常性維持に必要な役割を果たしている可能性も報告されている。また、SASP の誘導には自然免疫応答が関与していることを考えると、感染防御にも関与している可能性も考えられる。このため、体内からやみくもに老化細胞を除去することが果たして生体にとって有益なのかどうかについては慎重にならざるを得ない。我々は体内に蓄積した老化細胞を除去するより、生体内で細胞老化が起こる原因を特定し、その原因を取り除く方がより安全かつ効果的である可能性が高いと考えた。そこで細胞老化誘導遺伝子である $p16^{INK4a}$ や $p21^{WAF1/Cip1}$ の発現をマウスの体内でリアルタイムに可視化できるシステムを世界に先駆けて構築し、10 年以上に渡り生体内で細胞老化を誘導する原因物質の特定に努めてきた。今回我々はその一つとして腸内細菌叢の変化に着目し、細胞老化を引き起こす腸内細菌群を同定しその作用機序を明らかにしたので、報告する。将来、細胞老化を誘導する腸内細菌の増殖を抑える食品を開発することにより、ライフステージを通じた癌の予防に貢献できる可能性が期待される。

..... MEMO

最長寿齧歯類ハダカデバネズミの細胞老化調節機構

熊本大学大学院 生命科学研究部 老化・健康長寿学 准教授

みうら きょうこ
三浦 恭子

勤務先 熊本大学 大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座
〒860-0811 熊本市中央区本荘 2-2-1

学歴・職歴 2010年 京都大学 大学院医学研究科博士課程修了
2010年 慶應義塾大学 医学部生理学 特別研究助教
2011年 日本学術振興会 特別研究員 SPD
2012年 科学技術振興機構 さきがけ専任研究者
2013年 慶應義塾大学 医学部生理学 特任講師(非常勤)
2014年 北海道大学 遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 講師
2016年 北海道大学 遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室 准教授(独立)
2017年 熊本大学 大学院生命科学研究部 老化・健康長寿学講座 准教授(独立)

学位 博士(医学) 京都大学

受賞歴 2012年 第18回日本炎症・再生医学会奨励賞
2017年 北海道大学 研究総長賞 奨励賞
2017年 慶應医学会第4回野村達次賞
2017年 科学技術への顕著な貢献 2017 (ナイスステップな研究者)
2018年 科学技術分野の文部科学大臣表彰・若手科学者賞
2020年 第10回フロンティアサロン永瀬賞最優秀賞

所属学会 国際幹細胞学会、日本分子生物学会、日本再生医療学会、日本基礎老化学会、日本炎症・再生医学会、日本神経科学学会、日本遺伝学会

専門分野 分子生物学、幹細胞学、ハダカデバネズミ学

主な著書

1. Oka K, Bono H, Kuroiwa A, Fujioka S, Shimizu A, Katsu Y, and **Miura K**. Diversification of mineralocorticoid receptor genes in a subterranean rodent, the naked mole-rat. *Journal of Molecular Endocrinology* JME-20-0325.R1 (2021)
2. Chee W-Y, Kurahashi Y, Kim J, **Miura K**, Okuzaki D, Ishitani T, Kajiwara K, Nada S, Okano H, and Okada M. β -catenin-promoted cholesterol metabolism protects 1 against cellular senescence in naked mole-rat cells. *Communications Biology* 4:357. (2021)
3. Yamaguchi S, Nohara S, Nishikawa Y, Suzuki Y, Kawamura Y, **Miura K**, Tomonaga K, Ueda K & Honda T.

- Characterization of an active LINE-1 in the naked mole-rat genome. *Scientific Reports* 11(1):5725. (2021)
4. Oiwa Y, Oka K, Yasui H, Higashikawa K, Bono H, Kawamura Y, Miyawaki S, Watarai A, Kikusui T, Shimizu A, Okano H, Kuge Y, Kimura K, Okamatsu-Ogura Y, **Miura K**.
Characterization of brown adipose tissue thermogenesis in the naked mole-rat (*Heterocephalus glaber*), a heterothermic mammal. *Scientific Reports* 10(1):19488. (2020)
 5. Wada H, Shibata Y, Abe Y, Otsuka R, Eguchi N, Kawamura Y, Oka K, Baghdadi M, Atsumi T, **Miura K** (co-corresponding author), and Seino K. Flow cytometric identification and cell-line establishment of macrophages in naked mole-rats. *Scientific Report* 29;9(1):17981. (2019)
 6. Watarai A, Arai N, Miyawaki S, Okano H, **Miura K**, Mogi K and Kikusui T. Responses to pup vocalizations in subordinate naked mole-rats are induced by estradiol ingested through coprophagy of queen's feces. *PNAS*. 115 (37): 9264-9269. (2018)
 7. Miyawaki S, Okada Y, Okano H, **Miura K**. Teratoma Formation Assay for Assessing Pluripotency and Tumorigenicity of Pluripotent Stem Cells. *Bioprotocol* 7(16): e2518. (2017)
 8. Miyawaki S, Kawamura Y, Oiwa Y, Shimizu A, Hachiya T, Bono H, Koya I, Okada Y, Kimura T, Tsuchiya Y, Suzuki S, Onishi N, Kuzumaki N, Matsuzaki Y, Narita M, Ikeda E, Okanoya K, Seino K, Saya H, Okano H, **Miura K**. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nature Communications* 7:11471. (2016)
 9. Miyawaki S, Kawamura Y, Hachiya T Shimizu A, **Miura K**. Molecular cloning and characterization of the Ink4a and ARF genes in naked mole-rat. *Inflammation and Regeneration* 35(1):42-50. (2015)
 10. Seki F, Hikishima K, Nambu S, Okanoya K, Okano HJ, Sasaki E, **Miura K** (co-corresponding author) and Okano H. Multidimensional MRI-CT atlas of the naked mole-rat brain (*Heterocephalus glaber*). *Frontiers in Neuroanatomy* 7:45. (2013)
 11. **Miura K**, Tsuji O, Nakamura M & Okano H. Toward using iPS cells to treat spinal cord injury: Their safety and therapeutic efficacy. *Inflammation and Regeneration* 31(1): 2-9. (2011)
 12. Tsuji O, **Miura K** (equally contributed), Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, Kitamura K, Kumagai G, Nishino M, Tomisato S, Higashi H, Nagai T, Katoh H, Kohda K, Matsuzaki Y, Yuzaki M, Ikeda E, Toyama Y, Nakamura M, Yamanaka S, Okano H. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *PNAS*. 107(28): 12704-12709. (2010)
 13. **Miura K**, Okada Y, Aoi T, Okada A, Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Koyanagi M, Tanabe K, Ohnuki M, Ogawa D, Ikeda E, Okano H, Yamanaka S. Variation in the safety of induced pluripotent stem cell lines. *Nature Biotechnology* 27(8): 743-745. (2009)
 14. Imamura M, **Miura K**, Iwabuchi K, Ichisaka T, Nakagawa M, Lee J, Kanatsu-Shinohara M, Shinohara T, Yamanaka S. Transcriptional repression and DNA hypermethylation of a small set of ES cell marker genes in male germline stem cells. *BMC Developmental Biology* 6: 34. (2006)

要 旨

ハダカデバネズミ (Naked mole-rat, *Heterocephalus glaber*, デバ) は、アフリカのケニア、エチオピア、ソマリアに生息する最長寿齧歯類である¹。哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに似た分業制の真社会性をもち、地下にて数十から 300 頭程度の集団でコロニーを形成し、集団生活を営む。デバは、マウスと同等の体サイズながら異例の長寿命 (最大寿命 37 年) であり、さらに 2000 例以上の観察において腫瘍形成がほとんど認められていないという、顕著な発がん耐性を示す²。また、加齢に伴う死亡率の上昇が認められず、生存期間の約 8 割の間は各種組織・臓器の老化や機能低下が起こらないという老化耐性をもつ³。さらにデバは地下の低酸素環境に適応しているため、著しい低酸素/無酸素耐性 (無酸素でも 18 分は死なない) を有する⁴。これらの特徴からデバは、加齢性疾患の「予防法」の開発につながる新たな実験動物として、近年大きく注目を集めている。

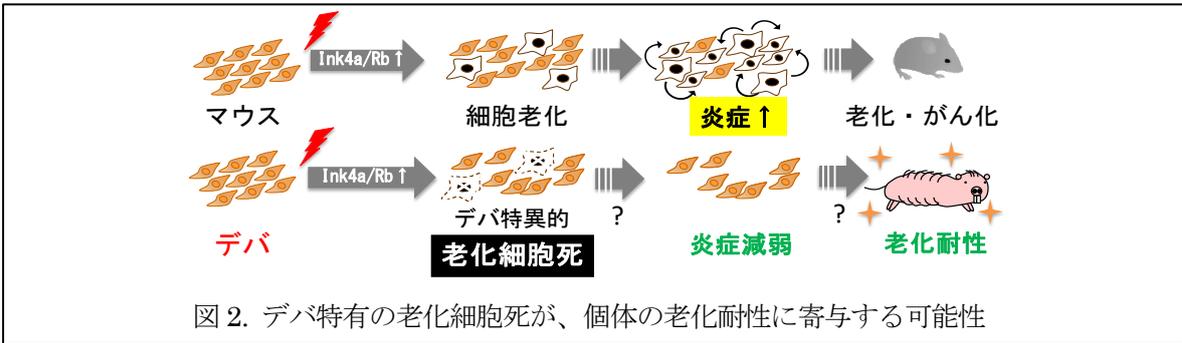
我々は 2011 年に日本で唯一のデバの飼育・研究施設を立ち上げ、分子生物学的な解析基盤を整備し、様々なデバ固有の特徴のメカニズムに関する研究を進めてきた。まずデバの皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作出して性状解析を行ったところ、デバ iPS 細胞は種特異的な腫瘍化耐性を示し奇形腫を形成しないこと、またそのメカニズムが、がん遺伝子 *ERAS* の種特異的機能欠失とがん抑制遺伝子 *ARF* の発現活性化によって制御されることを明らかにした⁵。

次に我々は、デバの老化耐性機構の一端を解明するために、個体老化との関係性が報告されている細胞老化に着目して研究を行った。細胞老化した細胞は一般的に細胞死抵抗性になることが知られており、加齢とともに組織内に蓄積する老化細胞が、老化やがんを促進することが報告されている。近年デバの細胞も細胞老化することは報告されたが、いまだ詳細な解析はなされていない⁶。そこで培養線維芽細胞において複数の手法で細胞老化を誘導し、マウスとの細胞応答の種間比較を行った。結果、デバでは細胞老化時に、*INK4a/RB* 経路の活性化を介して種特有の細胞死が生じることを発見した (老化細胞死、図 2)。詳細な解析の結果、種特異的な代謝経路の活性化に伴い産生される過酸化水素によって細胞死が誘導されることが判明した⁷。デバ細胞は、元々過酸化水素に対して種特有の顕著な脆弱性をもつことが知られその意義は不明であったが、今回の研究から、デバ特有の過酸化水素への脆弱性と種特異的な代謝調節が協調して、種特有の老化細胞死を誘導していると考えられる。デバ特有の老化細胞死は、生体内での老化細胞の蓄積を抑制することで、組織の炎症抑制や老化抑制の一因となっている可能性があり、さらに研究を進めていく。

さらに最近我々は、世界初のデバ個体における化学発がん誘導を実施し、本種が著しい化学発がん誘導への抵抗性を示すこと、さらにその分子機構の一端を明らかにした (Oka, Fujioka, Kawamura et al., in revision)。2018 年には熊本大学に大型のデバ飼育室が完成し、これまでの飼育・繁殖技術の改善により、個体数は 700 匹に達している。今後さらに本種特有の疾患耐性機構の解明を推進するとともに、遺伝子改変デバの作出に向けた発生工学研究を精力的に展開していく。本シンポジウムでは、デバの種々の特徴とこれまでの研究をご紹介します。



図 1. ハダカデバネズミ (デバ)



参考文献

1. Jarvis, J. U. Eusociality in a mammal: cooperative breeding in naked mole-rat colonies. *Science*. 212, 571–573 (1981).
2. Buffenstein, R. Negligible senescence in the longest living rodent, the naked mole-rat: insights from a successfully aging species. *J Comp Physiol B* 178, 439–445 (2008).
3. Ruby, J. G., Smith, M. & Buffenstein, R. Naked mole-rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age. *Elife* 7, 1–18 (2018).
4. Park, T. J. et al. Fructose driven glycolysis supports anoxia resistance in the naked mole-rat. *Science* 356, 307–311 (2016).
5. Miyawaki, S. et al. Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nat. Commun.* 7, 11471 (2016).
6. Zhao, Y. et al. Naked mole rats can undergo developmental, oncogene-induced and DNA damage-induced cellular senescence. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 1801–1806 (2018).
7. Kawamura Y. et al. Senescent cell death as an aging resistance mechanism in naked mole-rat. *bioRxiv* (2020).

老化細胞除去による加齢制御

東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授

なかにし まこと
中西 真

勤務先

東京大学医科学研究所 癌防御シグナル分野

〒108-8639 東京都港区白金台 4-6-1

学歴・職歴

昭和 60	年 3月	名古屋市立大学医学部卒業
平成 元	年 3月	名古屋市立大学大学院医学研究科修了 医学博士
平成 元	年 4月	自治医科大学医学部生化学講座助手
平成 4	年 4月	同講師 この間 平成5年から7年アメリカ、バイラー医科大学分子ウイルス部門 リサーチアソシエート
平成 8	年 4月	国立長寿医療研究センター老年病研究部室長
平成 10	年 7月	名古屋市立大学医学部助教授
平成 12	年 9月	同教授
平成 14	年 4月	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
平成 28	年 4月	東京大学医科学研究所癌・細胞増殖部門 癌防御シグナル分野教授

現在に至る

学位 医学博士

受賞歴 平成12年度 日本生化学会奨励賞

所属学会 日本分子生物学会、日本癌学会、日本生化学会

専門分野 分子腫瘍学

主な著書

- 1) Johmura Y et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science*, 371:265-270 (2021)
- 2) Suzuki N et al. TP53/p53-FBXO22-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis. *Autophagy*, Mar 11; 1-18 (2021)

- 3) Kumamoto et al. HPF1-dependent PARP activation promotes LIG3-XRCC1-mediated backup pathway of Okazaki fragment ligation. *Nucleic Acids Res.* Apr 19 (2021) Doi.org/10.1093/nar/gkab269
- 4) Omori S et al. Generation of a p16 reporter mouse and its use to characterize and target p16^{high} cells *in vivo*. *Cell Metab*, 32: 1-15 (2020)

公職・その他

新学術領域研究 非ゲノム情報複製 領域代表

ムーンショット型研究開発事業 炎症誘発細胞除去による 100 歳を目指した健康寿命延伸医療の実現
プロジェクトマネージャー

要 旨

人はなぜ老いるのか？この誰もが経験する生理現象は、科学技術の進歩した現代においてもほとんど理解されておらず、大きな謎となっている。また加齢は発がんの大きなリスクファクターであるが、なぜ高齢者はがんに罹患しやすいのかについても明確な解答は得られていない。最近になり、老化細胞などの炎症誘発細胞が加齢に伴い臓器・組織に蓄積し、微小環境に悪影響を及ぼすことが、機能低下やがんなどの疾患を引き起こすことが分かってきた。しかしながら、これまでの細胞老化研究は主に培養細胞を用いた解析であるため、個体内の老化細胞とはどのような細胞なのか？それらはいつ、どこに存在するのか？また老化細胞の蓄積が個体の加齢性変化を誘導できるのか？老化細胞を個体から効率的に除去できるのか？など多くの疑問が残っている。我々はまず培養細胞系での細胞老化誘導機構を明らかにした。その結果、細胞老化誘導は老化誘導刺激により G2 期特異的に活性化された p53 が細胞周期分裂期回避を引き起こすことが原因であることが明らかとなった¹⁾。次に個体内での老化細胞の同定と単離法の確立、さらには 1 細胞レベルでの解析が、老化細胞による個体老化の制御を理解する上で必須と考え、老化細胞を蛍光標識(tdTomato)でき、かつジフテリア毒素投与により除去できるマウスモデルを作製した²⁾。さらに生体内の老化細胞を特異的に除去可能な低分子化合物を同定した³⁾。これらの技術を用いた解析から、老化細胞は加齢に伴い様々な臓器に蓄積すること、この蓄積が個体の加齢性変化を促進すること、さらには加齢個体から老化細胞を除去することで機能低下や老年病を改善できることが分かった。

参考文献

- 1) Johmura et al. Necessary and sufficient role of a mitosis skip in senescence induction. *Mol Cell* 55, 73-84 (2014)
- 2) Omori S et al. Generation of a p16 reporter mouse and its use to characterize and target p16^{high} cells *in vivo*. *Cell Metab* 32, 1-15 (2020)
- 3) Johmura et al. Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders. *Science*, 371, 265-270 (2021)

..... MEMO

終わりに

東京大学 医科学研究所 癌防御シグナル分野 教授
なかにし まこと
中西 真

..... MEMO



公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1-4-2
千里ライフサイエンスセンタービル20階

TEL : 06-6873-2001 FAX : 06-6873-2002

E-mail : tkd-2021@senri-life.or.jp