

令和 4 年 10 月 15 日現在

機関番号：72602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2020

課題番号：19K22571

研究課題名（和文）細胞老化と細胞競合のクロストーク解明への挑戦

研究課題名（英文）Challenge for elucidation of cross talk between cellular senescence and cell competition

研究代表者

高橋 暁子（Takahashi, Akiko）

公益財団法人がん研究会・がん研究所 細胞老化プロジェクト・プロジェクトリーダー

研究者番号：60380052

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：細胞老化と細胞競合はどちらもがん遺伝子の変異が引き金になるがん抑制機構であるが、その関連性はこれまで殆ど知られていない。本研究課題では、老化細胞が分泌するSASP因子の中から細胞競合を制御する因子のスクリーニングを行い、その責任因子を同定した。さらにマウスモデルを用いて検証した結果、SASP因子存在下では肝臓における細胞競合が阻害されること、さらに責任因子の阻害剤を投与することで変異細胞の上皮層からの排除が促進されることを明らかにした。つまり、老化細胞が分泌するSASP因子は細胞競合を抑制することで加齢に伴うがんの発症率の上昇に関与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

老化細胞が分泌するSASP因子による、もう一つのがん抑制機構である細胞競合の抑制という生命現象は、現在までに全く報告のない新規のがん制御機構であり、本研究結果は腫瘍生物学における新しいコンセプトの創成となった。

さらに、将来的に細胞競合や細胞老化といったがん抑制機構を標的とした治療戦略を立てる上で重要な知見を提供し、今後SASPを制御することで細胞競合をも制御できる可能性に繋がり、臨床的な応用研究に発展する可能性が高い。

研究成果の概要（英文）：Both cellular senescence and cell competition caused by oncogenic stimuli induce apical elimination or irreversible cell cycle arrest of oncogenic cells, thereby acting as an important tumor suppression mechanism in the earliest stages of cancer development. In contrast, senescent cells accumulated during the aging process in vivo secrete many inflammatory proteins. This phenomenon, termed the senescence-associated secretory phenotype (SASP), contributes to age-related cancers. Although both cellular senescence and cell competition are induced by oncogenic stressors, the relationship between them remains unclear. Here we show that one SASP factor inhibits apical extrusion of mutated cells. In addition, cellular senescence results in survival of mutated cells, whereas the inhibitor clearly causes the elimination of those cells from mouse livers. Our data provides the first evidence that cellular senescence inhibits cell competition-induced elimination of oncogenic cells.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：細胞老化 細胞競合 がん抑制 SASP

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞老化は正常な細胞が持つ重要ながん抑制機構として働く一方で、加齢に伴い体内に蓄積した老化細胞が様々な炎症性蛋白質を分泌する SASP (Senescence-associated secretory phenotype) をおこすことで、がんを誘発する副作用があることが明らかになってきた[文献 1, 2, 3, 4]。近年、正常な上皮細胞にストレスが加わると、まず細胞競合がおこり異常細胞が上皮層から排除されるという新しいがん抑制機構の存在が報告されている[文献 5, 6]。細胞老化と細胞競合のどちらも、Ras などのがん遺伝子の変異が引き金になることから、これらは生体内の同一組織で同時におこっている可能性が高い。一方で、加齢に伴いがんの罹患率は上昇することから[文献 7]、高齢者ではがん抑制機構である細胞競合が阻害されている可能性が示唆されるが、加齢に伴う細胞競合現象の変化については報告がなく、その詳細な制御機構はほとんど知られていない

2. 研究の目的

本研究では、生体の持つ重要ながん抑制機構である細胞老化と細胞競合の機能連関に着目し、老化細胞が分泌する SASP 因子の中で細胞競合を制御する分子を特定し、その分子メカニズムを解析することで細胞競合による細胞運命決定機構の解明と加齢に伴うがんの罹患率上昇の分子機構の解明を目指す。

3. 研究の方法

老化細胞が分泌する SASP 因子の中で細胞競合を制御する分子を特定し、その分子メカニズムを明らかにして制御の方策を得るために、本研究課題では以下のような実験を行った。

- (1) SASP 因子が細胞競合現象に与える影響を定量的に評価
- (2) 老化細胞が分泌する SASP 因子の中から、細胞競合を制御する因子の同定
- (3) SASP 因子が細胞競合を抑制する分子メカニズムの解析
- (4) SASP 因子を制御することで細胞競合の制御が可能かどうか検討
- (5) 細胞競合モデルマウスを用いた検証実験

4. 研究成果

細胞老化と細胞競合はどちらも生体が持つ重要ながん抑制機構であり、がん遺伝子の変異が引き金になることから、その機能連関が予測されていたが、詳細な機能の関連性はこれまで殆ど知られていなかった。そこで、ヒト正常線維芽細胞株 (TIG-3、IMR90) に複製老化を誘導し、若い細胞と老化細胞の培養上清で処理をした MDCK (Madin-Darby canine kidney) 細胞と MDCK-RasV12-GFP 細胞 (テトラサイクリン誘導性に活性化型 Ras を発現する MDCK 細胞) を 50 対 1 の割合でコラーゲン上に播種し、細胞競合アッセイを行った結果、老化細胞の培養上清を添加した Ras 変異細胞においては、管腔側への逸脱 (Apical extrusion) が阻害されることを見出した。次に、老化細胞が分泌する SASP 因子の中から細胞競合を制御する因子を同定する目的で活性化型 Ras 誘導性の細胞老化や X 線誘導性の細胞老化を誘導した細胞の培養上清を用いて、サイトカインアレイ解析を行った。その結果、10 種類の SASP 因子を同定し、それぞれのリコンビナントタンパク質を培養液中に添加し、細胞競合アッセイを行ったところ、HGF (Hepatocyte growth factor) が Ras 変異細胞に EMT (Epithelial-mesenchymal transition) を誘導し、細胞競合を阻害することを見出した。

生体内で細胞競合を誘導できるモデルマウスに肥満によって老化細胞を蓄積させ細胞競合への影響を検証した結果、SASP 因子存在下では肝臓や小腸における細胞競合が阻害されること、c-Met/HGF シグナルの阻害剤である crizotinib 投与によって Ras 変異細胞の上皮層からの排除が促進されることを明らかにした。さらに、細胞競合モデルマウスに老化細胞選択的に細胞死を誘導する Senolytic 薬である ARV825[文献 8]を投与し老化細胞を除去すると、細胞競合がおこる割合が増加することが示された。

つまり、老化細胞が分泌する SASP 因子は細胞競合を抑制することで加齢に伴うがんの発症率の上昇に関与している可能性が示唆された[文献 9]。老化細胞が分泌する SASP 因子による、もう一つのがん抑制機構である細胞競合の抑制という生命現象は、現在までに全く報告のない新規のがん制御機構であり、本研究成果は腫瘍生物学における新しいコンセプトの創成となった。

< 引用文献 >

- 1 . Takahashi, A., Ohtani, N., Yamakoshi, K., Iida, S., Tahara, H., Nakayama, K., Nakayama, K.I., Ide, T., Saya, H. and Hara, E. Mitogenic signalling and the p16INK4a/Rb pathway co-operate to enforce irreversible cellular senescence. *Nat. Cell Biol.*, 8, 1291-1297, 2006
- 2 . Loo, T.M., Miyata, K., Tanaka, Y., and Takahashi, A. Cellular senescence and senescence-associated secretory phenotype via the cGAS-STING signaling pathway in cancer. *Cancer Sci.*, 111, 304-311, 2020
- 3 . Takahashi, A., Loo, T.M., Okada, R., Kamachi, F., Watanabe, Y., Wakita, M., Watanabe, S., Kawamoto,

- S., Miyata, K., Barber, G.N., Ohtani, N. and Hara, E. Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells. *Nat. Commun.*, 9, 1249, 2018
- 4 . Miyata, K., Imai, Y., Hori, S., Nishio, M., Loo, T.M., Okada, R., Yang, L., Nakadai, T., Maruyama, R., Fujii, R., Ueda, K., Jiang, Li., Zheng, H., Toyokuni, S., Sakata, T., Shirahige, K., Kojima, R., Nakayama, M., Oshima, M., Nagayama, S., Seimiya, H., Hirota, T., Saya, H., Hara, E. & Takahashi, A. Pericentromeric noncoding RNA changes DNA binding of CTCF and inflammatory gene expression in senescence and cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 118(35), e2025647118, 2021
 - 5 . Hogan, C., Dupré-Crochet, S., Norman, M., Kajita, M., Zimmermann, C., Pelling, A.E., Piddini, E., Baena-López, L.A., Vincent, J.P., Itoh, Y., Hosoya, H., Pichaudm F., Fujita, Y. Characterization of the interface between normal and transformed epithelial cells. *Nat. Cell Biol.*, 11, 460-467, 2009
 - 6 . Kon, S., Ishibashi, K., Katoh, H., Kitamoto, S., Shirai, T., Tanaka, S., Kajita, M., Ishikawa, S., Yamauchi, H., Yako, Y., Kamasaki, T., Matsumoto, T., Watanabe, H., Egami, R., Sasaki, A., Nishikawa, A., Kameda, I., Maruyama, T., Narumi, R., Morita, T., Sasaki, Y., Enoki, R., Honma, S., Imamura, H., Oshima, M., Soga, T., Miyazaki, J.I., Duchon, M.R., Nam, J.M., Onodera, Y., Yoshioka, S., Kikuta, J., Ishii, M., Imajo, M., Nishida, E., Fujioka, Y., Ohba, Y., Sato, T., Fujita, Y. *Nat. Cell Biol.* 19, 530-541, 2017
 - 7 . Yamakoshi, K., Takahashi, A., Hirose, F., Nakayama, R., Ishimaru, N., Kubo, Y., Mann, D.J., Ohmura, M., Hirao, A., Saya, H., Arase, S., Hayashi, Y., Nakao, K., Matsumoto, M., Ohtani, N. and Hara, E. Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals crosstalk with p53. *J. Cell Biol.*, 186, 393-407, 2009
 - 8 . Wakita, M., Takahashi, A., Sano, O., Loo, T.M., Imai, Y., Narukawa, M., Iwata, H., Matsudaira, T., Kawamoto, K., Ohtani, N., Yoshimori, T. and Hara, E. A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells. *Nat. Commun.*, 11, 1935, 2020.
 - 9 . Igarashi, N., Miyata, K., Loo, T.M., Chiba, T., Hanyu, A., Nishio, M., Kawasaki, H., Zheng, H., Toyokuni, S., Kon, S., Moriyama, K., Fujita, Y. & Takahashi, A. Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells. *Nat. Commun.*, 13, 4157, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Igarashi Nanase, Miyata Kenichi, Loo Tze Mun, Chiba Masatomo, Hanyu Aki, Nishio Mika, Kawasaki Hiroko, Zheng Hao, Toyokuni Shinya, Kon Shunsuke, Moriyama Keiji, Fujita Yasuyuki, Takahashi Akiko	4. 巻 13
2. 論文標題 Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-31642-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Loo Tze Mun, Miyata Kenichi, Tanaka Yoko, Takahashi Akiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Cellular senescence and senescence associated secretory phenotype via the cGAS STING signaling pathway in cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 304 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14266	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高橋暁子、原 英二	4. 巻 37
2. 論文標題 SASP誘導の分子機構とその役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1735-1739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮田憲一、高橋暁子	4. 巻 72
2. 論文標題 老化とがんにおけるSASPの役割とメカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床・免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 214-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 人見一寛、高橋暁子	4. 巻 272
2. 論文標題 細胞老化とエクソソーム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 303-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakita Masahiro, Takahashi Akiko, Sano Osamu, Loo Tze Mun, Imai Yoshinori, Narukawa Megumi, Iwata Hidehisa, Matsudaira Tatsuyuki, Kawamoto Shimpei, Ohtani Naoko, Yoshimori Tamotsu, Hara Eiji	4. 巻 11
2. 論文標題 A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15719-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi Kazuhiro, Okada Ryo, Loo Tze Mun, Miyata Kenichi, Nakamura Asako J., Takahashi Akiko	4. 巻 21
2. 論文標題 DNA Damage Regulates Senescence-Associated Extracellular Vesicle Release via the Ceramide Pathway to Prevent Excessive Inflammatory Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3720 ~ 3720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Misawa Tomoka, Tanaka Yoko, Okada Ryo, Takahashi Akiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Biology of extracellular vesicles secreted from senescent cells as senescence associated secretory phenotype factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Yoko, Takahashi Akiko	4. 巻 169
2. 論文標題 Senescence-associated extracellular vesicle release plays a role in senescence-associated secretory phenotype (SASP) in age-associated diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 菅原 祥、宮田憲一、田中久道、高橋暁子	4. 巻 38
2. 論文標題 老化研究と細胞老化の基礎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオマテリアル学会誌	6. 最初と最後の頁 160-165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 荒谷紗絵、田中陽子、酒井行直、高橋暁子	4. 巻 12
2. 論文標題 老化細胞が分泌する細胞外小胞と腎臓における機能	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 233-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 羅智文、菅原 祥、高橋暁子	4. 巻 2
2. 論文標題 SASP因子の機能解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 610-618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三澤知香、田中陽子、高橋暁子	4. 巻 36
2. 論文標題 老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 130-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The biological function of SASP factors in cancer
3. 学会等名 Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 暁子
2. 発表標題 老化細胞分泌因子 (SASP因子) の生体における機能解析
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会 シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 暁子
2. 発表標題 老化細胞が分泌する細胞外微粒子の解析
3. 学会等名 第37回物性物理化学研究会 バイオナノトランスポーター研究の最前線 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 暁子
2. 発表標題 細胞老化でおこる染色体構造の変化
3. 学会等名 大阪大学蛋白研セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The roles of Cellular Senescence in the cancer microenvironment
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity, Thematic Program 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 暁子
2. 発表標題 細胞老化と加齢性疾患の関り
3. 学会等名 北海道大学部局横断シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The biology of Cellular Senescence in age-related diseases
3. 学会等名 GIAR Symposium 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 Analysis of small extracellular vesicles in aging and cancer
3. 学会等名 UKEV 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 暁子
2. 発表標題 細胞老化による核膜構造変化と加齢性疾患の関わり
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人がん研究会がん研究所 細胞老化プロジェクト ホームページ https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/senescence/www/index.html

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------