

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00514

研究課題名（和文）加齢に伴うがん発症機構の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms underlying age-associated tumorigenesis

研究代表者

中西 真（Nakanshi, Makoto）

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：40217774

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,100,000 円

研究成果の概要（和文）：がん組織のp16陽性老化様間質細胞は腫瘍免疫に対して抑制的に機能し、がんの浸潤や転移、さらには腫瘍の線維化を促進することで、腫瘍の増大に強く関わっていることがわかった。実際、p16陽性老化様間質細胞を除去すると、腫瘍は有意に増大が抑制され、また中心部に見られた線維化が顕著に改善した。さらに、p16陽性老化様間質細胞除去は既存の抗がん剤投与に比較してより強く腫瘍の増大を抑制し、抗がん剤と併用すると、相加的に腫瘍の増大を抑制することが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で、がん間質のp16陽性老化様細胞が腫瘍免疫に対して抑制的に機能することが明らかとなったため、今後p16陽性老化様細胞除去技術と腫瘍免疫療法を併用することで相乗的な効果が期待できる。さらに最近、p16陽性老化細胞を標的とした抗老化療法の開発が世界的に進められており、本研究成果はこれらの技術を活用することで社会実装が促進されると思われる。

研究成果の概要（英文）：p16-positive senescent-like stromal cells in cancer tissue functioned in an inhibitory manner against tumor immunity and were strongly involved in tumor growth by promoting cancer invasion and metastasis, as well as tumor fibrosis. Indeed, removal of p16-positive senescent-like stromal cells significantly reduced tumor growth and markedly improved the fibrosis seen in the central region. Furthermore, removal of p16-positive senescent-like stromal cells inhibited tumor growth more strongly than did administration of anticancer agents, and when combined with anticancer agents, the effect was additive in inhibiting tumor growth.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：分子細胞生物

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

発がんの危険因子には環境因子や遺伝など多くのものが知られているが、このうち加齢は最も大きな危険因子である。最近の網羅的なゲノム研究からがん発症と遺伝との関連については徐々に理解が進みつつあるが、なぜ加齢が発がんの最も大きな危険因子なのかについてはほとんど分かっていない。最近になり、老化細胞が加齢に伴い個体に蓄積し、組織・臓器において微小な慢性炎症を惹起することが、個体の多様な加齢性変化の分子基盤になっていることがわかってきた。すなわち、加齢個体では老化細胞により引き起こされる慢性炎症が発がんの母地になっている可能性が強く示唆される。

個体のがん発症過程においては、がん細胞のみならず周囲の間質細胞が腫瘍の増大や悪性化、さらにはがん細胞の薬剤耐性にも大きな影響を与えることがわかっている。重要なことに、間質細胞系の異常はがん細胞が発生する前に存在し発がんのドライバーとして機能することが示された。このうち CAF(carcinoma-associated fibroblasts)は代表的な腫瘍の間質細胞として、がん発症や悪性化、さらには転移も制御し、その存在ががんの臨床像を決定すると言っても過言ではない。また、CAFは比較的不均一な細胞集団であることがわかっており、このうち一部のCAFはp16陽性で老化細胞様の性質を示すことが報告された。この間質p16陽性老化様細胞は多様な炎症性サイトカインや増殖因子を分泌することで、がんの発症や悪性化に重要な役割を果たしていると予想される。

細胞老化は様々なゲノムストレスにより誘導される細胞形質で、恒久的細胞増殖停止を主徴とする。最近、老化細胞の個体内への蓄積が多様な加齢に伴うがん発症と密接に関わることが明らかとなってきた。実際、p16遺伝子プロモーターの下流に自殺遺伝子を組み込んだカセット遺伝子を発現させてp16陽性老化細胞を加齢個体から除去すると、がんの発症率が顕著に減少することが報告された。しかしながら、細胞老化の重要性が指摘される反面、これまでどのような分子機序により細胞老化が誘導されるのか全くわかっていなかった。

2. 研究の目的

発がんの危険因子には環境因子や遺伝など多くのものが知られているが、最も重要な危険因子の1つは加齢であり、女性ホルモンに感受性のがん腫を除いてほとんど全てのがんの発症率は加齢とともに増加し、そのパターンは典型的な加齢性疾患のそれらと類似している。しかしながら、なぜがん発症が加齢とともに増加するのかについてはほとんど分かっていない。本研究は、申請者が独自に開発したp16陽性老化細胞可視化技術、および個体からの老化細胞除去技術を用いることで、個体での発がん・悪性化過程における“間質p16陽性老化様細胞”の細胞起源や特性を解明し、この細胞こそが加齢に伴う発がん促進の原因であることを個体レベルで証明するものである。さらには、間質p16陽性老化様細胞を標的とすることで、がん発症や悪性化を抑制する新たな抗がん剤の開発を目指すものである。

3. 研究の方法

本研究は申請者ら世界初の独自に開発した2つの独創的技術である、1)p16陽性老化細胞可視化技術、および2)個体からの細胞老化除去技術を基盤として、加齢に伴う発がん促進機構の解明と、それらの機構を標的とした高齢者発がん予防療法の開発を目指すものである。

マウスを用いた間質p16陽性老化細胞様細胞の加齢に伴う発がんにおける役割の解明

1) 発がん過程における間質 p16 陽性老化様細胞の役割

間質細胞、とりわけ CAF の中で p16 陽性の老化様細胞が腫瘍の増大・悪性化に関わると考え、これを実験的に証明する。具体的には p16 陽性老化細胞可視化マウスと発がん促進マウスを交配し、得られたマウスの発がん過程における p16 陽性老化細胞の局在や、シングルセル解析からその役割を明らかにするものである。

2) 老化細胞除去による発がん抑制

申請者らが同定した Glutaminolysis 阻害による老化細胞除去により加齢に伴うマウスの自然発症発がん率が減少するかどうかについて解析をおこなう。




4 . 研究成果

本研究の最大目的は高齢者の発がんに関わると考えられるがん間質の p16 陽性老化様細胞の本体を明らかにし、これらの性質を一細胞レベルで解析することで、がんの進展や浸潤、転移における役割を明らかにすることである。またがん間質 p16 陽性老化様細胞を除去可能な薬物を開発し、新たながん治療戦略を確立することである。この目的のため、既に開発済みである p16-tdTomato マウスに、個体内におけるがん増殖に大きな違いのある KPCY マウス由来の 2 種類の膵臓がん細胞 (C2 細胞: 腫瘍免疫抵抗性、C4 細胞: 腫瘍免疫感受性) を移植してがん間質の p16 陽性細胞について解析を加えた。その結果、C2 細胞由来の腫瘍は C4 細胞由来の腫瘍に比較して有意に多数のがん間質細胞を認めた。腫瘍細胞は YFP でラベルされているので、YFP 陰性、tdTomato 陽性の細胞画分を腫瘍組織から FACS を用いて単離し、一細胞トランスクリプトーム解析を行なった。がん間質細胞は細胞腫特異的マーカー遺伝子の発現から、大別して 4 種類の細胞に分類された。1 つはマクロファージ、2 つ目は血管内皮細胞、3 つ目は線維芽細胞、最後に Mural 細胞である。重要なことに、p16 陽性老化様細胞は 1 つの特異的なクラスターを形成せず、4 種類の細胞集団の中に検出された。興味深いことにリンパ管内皮細胞のほとんどが p16 陽性を示したが、細胞数が少ないためこれ以上の解析が困難であった。マクロファージの p16 陽性細胞と陰性細胞との間の GO および GSEA 解析の結果、p16 陽性細胞では M2 分極化が亢進しており、細胞増殖能の低下が顕著であった。驚くべきことに、IFN ガンマーや抗原提示シグナルが減弱しており、これは通常の p16 陽性老化細胞とは全く異なる性質であった。これらの結果は、p16 陽性老化様マクロファージは腫瘍免疫に対して抑制的に機能することが予想された。次に血管内皮細胞の p16 陽性老化様細胞について解析を行なった。その結果、血管内皮の p16 陽性老化様細胞はマクロファージ同様に細胞増殖能の低下が顕著であり、さらに Hypoxia や TGF ベータシグナルの活性化が認められた。とりわけ血管内皮 p16 陽性老化様細胞では、がんの転移に関わる P-selectin や血管新生に関わる Aquaporin-1 の発現が亢進していた。これらの結果は、血管内皮 p16 陽性老化様細胞はがんの浸潤転移や、がん組織内の血管新生に関わっていることが示唆された。p16 陽性老化様線維芽細胞については、p16 陰性細胞と比較してコラーゲン産生に関わる遺伝子の発現が有意に増加しており、また血管新生シグナルの亢進を認めた。この結果は、C2 腫瘍に見られる腫瘍内の線維化が、p16 陽性老化様線維芽細胞により制御されていることを示唆している。また興味深いことにアポトーシスシグナルや NF- κ B シグナルが抑制されており、これらのことから腫瘍免疫に対して抑制的に機能していることが示唆された。重要なことに、p16 陽性がん間質老化様細胞は腫瘍の中心部に多く存在することもわかった。このことは p16 陽性がん間質老化様細胞の誘導に、腫瘍内の環境が重要な役割を果たしていることを示唆している。

以上の結果をまとめると、がん組織の p16 陽性老化様間質細胞は腫瘍免疫に対して抑制的に機能し、がんの浸潤や転移、さらには腫瘍の線維化を促進することで、腫瘍の増大に強く関わっていると予想された(下図)。これらを確認する目的で p16 陽性細胞をジフテリア毒

がん間質細胞

p16陽性老化細胞で発現上昇、減少、特徴

 Mφ	Hypoxia TGFβ Notch	E2F Proteasome	M2化 免疫抑制
 Endothelial cells	Hypoxia TGFβ TNFα	E2F Blood barrier	血管新生 転移促進
 Fibroblasts	ECM Collagen TGFβ	Apoptosis NF-kB	線維化 免疫抑制 リモデリング

素処理により選択的に除去可能なマウスモデル(p16-DTR-tdTomato)を用いて解析を行った。p16-DTR-tdTomato マウスに C2 腫瘍細胞を移植した後にジフテリア毒素処理して腫瘍の増大、および腫瘍内の線維化について解析を行った。その結果、ジフテリア毒素で処理した腫瘍は、有意に増大が抑制され、また腫瘍中心部に見られた線維化が顕著に改善した。これらの結果は、腫瘍内の p16 陽性老化様間質細胞ががん組織の進展や線維化を促進していることを示している。最後に、腫瘍内に見られる p16 陽性老化様間質細胞が既存の Senolytic drug で除去可能かどうか？また Senolytic drug で腫瘍の増大を抑制することができるか？さらに、抗がん剤との併用で相加的効果が期待できるかどうか解析を行った。p16-tdTomato に C2 腫瘍細胞を移植し、その後 Senolytic drug として ABT263 を、抗がん剤として Gemcitabine と Paclitaxel をそれぞれ単独あるいは併用で投与した。その結果、ABT263 は Gemcitabine と Paclitaxel 投与に比較してより強く腫瘍の増大を抑制した。重要なことに、これらを併用すると、相加的に腫瘍の増大を抑制することが示された。これらの結果は、腫瘍内の p16 陽性老化様間質細胞が既存の Senolytic drug により除去可能なこと、さらには p16 陽性老化様間質細胞の除去が腫瘍の増大を顕著に抑制すること、また既存の抗がん剤との併用で相加的な効果が期待できることを示していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件／うち国際共著 22件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Wang T-W, Johmura Y, Suzuki N, Omori S, Migita T, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Yamazaki S, Shimizu E, Imoto S, Furukawa Y, Yoshimura A, and Nakanishi M.	4. 巻 611
2. 論文標題 Blocking PD-L1-PD-1 improves senescence surveillance and aging phenotypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 358-364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-022-05388-4	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 該当する

1. 著者名 Reyes NS, Krasilnikov M, Allen NC, Lee JY, Hyams B, Zhou M, Ravishankar S, Cassandras M, Wang C, Khan I, Matatia, P, Johmura Y, Molofsky A, Matthay M, Nakanishi M, Sheppard D, Campisi J, and Peng T.	4. 巻 378
2. 論文標題 Sentinel p16INK4a+ cells in the basement membrane form a reparative niche in the lung.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science	6. 最初と最後の頁 192-210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/science.abf3326	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 該当する

1. 著者名 Hata K, Kobayashi N, Sugimura K, Qin W, Haxholli D, Chiba Y, Yoshimi S, Hayashi G, Onoda H, Ikegami T, Mulholland C, Nishiyama A, Nakanishi M, Leonhardt H, Konuma T, and Arita K.	4. 巻 50(21)
2. 論文標題 Structural basis for the unique multifaceted interaction of DPPA3 with the UHRF1 PHD finger.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acid Research	6. 最初と最後の頁 12527-12542
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nar/gkac1082.	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 該当する

1. 著者名 Kikuchi A, Onoda H, Yamaguchi K, Kori S, Matsuzawa S, Chiba Y, Tanimoto S, Yoshimi S, Sato H, Yamagata A, Shirouzu M, Adachi N, Sharif J, Koseki H, Nishiyama A, Nakanishi M, Defossez P-A, and Arita K.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Structural basis for activation of DNMT1.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-34779-4	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 該当する

1. 著者名 Suzuki Narumi, Johmura Yoshikazu, Wang Teh-Wei, Migita Toshiro, Wu Wenwen, Noguchi Rei, Yamaguchi Kiyoshi, Furukawa Yoichi, Nakamura Shuhei, Miyoshi Ichiro, Yoshimori Tamotsu, Ohta Tomohiko, Nakanishi Makoto	4. 巻 17
2. 論文標題 TP53/p53-FBX022-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 3776 ~ 3793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1897961	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 該当する

1. 著者名 Kumamoto Soichiro, Nishiyama Atsuya, Chiba Yoshie, Miyashita Ryota, Konishi Chieko, Azuma Yoshiaki, Nakanishi Makoto	4. 巻 49
2. 論文標題 HPF1-dependent PARP activation promotes LIG3-XRCC1-mediated backup pathway of Okazaki fragment ligation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 5003 ~ 5016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab269	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 該当する

1. 著者名 Hanaki Shunsuke, Habara Makoto, Masaki Takahiro, Maeda Keisuke, Sato Yuki, Nakanishi Makoto, Shimada Midori	4. 巻 112
2. 論文標題 PP1 regulatory subunit NIPP1 regulates transcription of E2F1 target genes following DNA damage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2739 ~ 2752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14924	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 該当する

1. 著者名 Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto	4. 巻 37
2. 論文標題 Navigating the DNA methylation landscape of cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Trends in Genetics	6. 最初と最後の頁 1012 ~ 1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tig.2021.05.002	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 該当する

1. 著者名 Kori Satomi, Shibahashi Yuki, Ekimoto Toru, Nishiyama Atsuya, Yoshimi Sae, Yamaguchi Kosuke, Nagatoishi Satoru, Ohta Masateru, Tsumoto Kouhei, Nakanishi Makoto, Defossez Pierre-Antoine, Ikeguchi Mitsunori, Arita Kyohei	4. 巻 52
2. 論文標題 Structure-based screening combined with computational and biochemical analyses identified the inhibitor targeting the binding of DNA Ligase 1 to UHRF1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg Med Chem	6. 最初と最後の頁 116500 ~ 116500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116500	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 該当する

1. 著者名 Min Sunwoo, Lee Ho-Soo, Ji Jae-Hoon, Heo Yungyeong, Kim Yonghyeon, Chae Sunyoung, Choi Yong Won, Kang Ho-Chul, Nakanishi Makoto, Cho Hyeseong	4. 巻 49
2. 論文標題 The chromatin remodeler RSF1 coordinates epigenetic marks for transcriptional repression and DSB repair	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 12268 ~ 12283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkab1093	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 該当する

1. 著者名 Lee HS, Min S, Jung Y-E, Chae S, Heo J, Lee J-H, Kim TS, Kang HC, Nakanishi M, Cha S-S, Cho H	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatiotemporal coordination of the RSF1-PLK1-Aurora B cascade establishes mitotic signaling platforms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Commun	6. 最初と最後の頁 5931
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 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 該当する

1. 著者名 Nakanishi Makoto	4. 巻 171
2. 論文標題 Editorial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab151	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 該当する

1. 著者名 Baba Yuto, Kosaka Takeo, Kobayashi Hiroaki, Nakamura Kohei, Mikami Shuji, Nishihara Hiroshi, Nakanishi Makoto, Oya Mototsugu	4. 巻 15
2. 論文標題 Castration-resistant prostate cancer patient presenting with whole genome doubling with CDK-12 mutation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Genomics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12920-022-01178-z	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 該当する

1. 著者名 Kajino Hidetoshi, Nagatani Tomomi, Oi Miku, Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi, Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto, Yamatsugu Kenzo, Kawashima Shigehiro A., Kanai Motomu	4. 巻 1
2. 論文標題 Synthetic hyperacetylation of nucleosomal histones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CB00029A	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 該当する

1. 著者名 Johmura Yoshikazu, Harris Alexander S., Ohta Tomohiko, Nakanishi Makoto	4. 巻 111
2. 論文標題 FBX022, an epigenetic multiplayer coordinating senescence, hormone signaling, and metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2718 ~ 2725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14534	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 該当する

1. 著者名 Leda D, Negishi Y, Miyamoto T, Johmura Y, Kumamoto N, Kato K, Miyoshi I, Nakanishi M, Ugawa S, Iushi H, Saitoh S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Two mouse models carrying truncating mutations in Mage12 show distinct phenotypes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0237814	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 該当する

1. 著者名 Omori Satotaka, Wang Teh-Wei, Johmura Yoshikazu, (19名) Nakanishi Makoto	4. 巻 32
2. 論文標題 Generation of a p16 Reporter Mouse and Its Use to Characterize and Target p16high Cells In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 814 ~ 828.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2020.09.006	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 該当する

1. 著者名 Pauty Joris, Nakano Shizuka, Usuba Ryo, Nakajima Tadaaki, Johmura Yoshikazu, Omori Satotaka, Sakamoto Naoya, Kikuchi Akihiko, Nakanishi Makoto, Matsunaga Yukiko T.	4. 巻 9
2. 論文標題 A 3D tissue model-on-a-chip for studying the effects of human senescent fibroblasts on blood vessels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomaterials Science	6. 最初と最後の頁 199 ~ 211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0bm01297a	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 該当する

1. 著者名 Mulholland CB, Nishiyama A, (19名) Nakanashi M, Bultmann S, Leonhardt H.	4. 巻 11
2. 論文標題 Recent evolution of a TET-controlled and DPPA3/STELLA-driven pathway of passive DNA demethylation in mammals.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 5972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19603-1.	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 該当する

1. 著者名 Pauty J, Nakano S, Usuba R, Nakajima T, Johmura Y, Omori S, Sakamoto N, Kikuchi A, Nakanishi M, Matsunaga YT.	4. 巻 9
2. 論文標題 A 3D tissue model-on-a-chip for studying the effects of human senescent fibroblasts on blood vessels.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomater Sci.	6. 最初と最後の頁 199-211
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0bm01297a.	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 該当する

1. 著者名 Johmura Y, Yamanaka T, Omori S, Wang TW, Sugiura Y, Matsumoto M, Suzuki N, Kumamoto S, Yamaguchi K, Hatakeyama S, Takami T, Yamaguchi R, Shimizu E, Ikeda K, Okahashi N, Mikawa R, Suematsu M, Arita M, Sugimoto M, Nakayama KI, Furukawa Y, Imoto S, Nakanishi M.	4. 巻 371
2. 論文標題 Senolysis by glutaminolysis inhibition ameliorates various age-associated disorders.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science.	6. 最初と最後の頁 265-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/science.abb5916.	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 該当する

1. 著者名 Suzuki N, Johmura Y, Wang TW, Migita T, Wu W, Noguchi R, Yamaguchi K, Furukawa Y, Nakamura S, Miyoshi I, Yoshimori T, Ohta T, Nakanishi M.	4. 巻 -
2. 論文標題 TP53/p53-FBX022-TFEB controls basal autophagy to govern hormesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2021.1897961.	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 該当する

〔学会発表〕 計32件 (うち招待講演 31件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「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」
3. 学会等名 第122回 日本外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「老化は制御できるか？」
3. 学会等名 第69回日本実験動物学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「老化細胞除去による加齢現象の制御」
3. 学会等名 第58回日本肝臓学会総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「老化細胞除去により個体老化を制御する」
3. 学会等名 第95回 日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「Can aging be controlled?」
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 「老化細胞除去による個体老化制御の可能性」
3. 学会等名 第51回日本心臓血管動物質学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化細胞除去による個体老化制御」
3．学会等名 第40回日本美容皮膚科学会総会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化細胞を標的とした新規がん治療戦略」
3．学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化と免疫」
3．学会等名 第51回日本免疫学会学術会議（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化細胞除去による個体老化制御」
3．学会等名 第95回日本生化学会大会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化細胞除去による個体老化制御」
3．学会等名 第41回日本認知症学会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 「老化細胞を標的として加齢病態を改善する」
3．学会等名 第26回造血器腫瘍研究会（招待講演）
4．発表年 2022年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化細胞除去の衝撃
3．学会等名 抗加齢学会メディアセミナー（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化を制御する
3．学会等名 Inovative Clinical & Research Forum In Niigata（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 Can we dominate the aging process?
3．学会等名 RIKEN Aging Project Seminar（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 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
3．学会等名 Sendai Renal Research Seminar（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化細胞を除去して健康寿命を延伸する
3．学会等名 ムーンショット7 キックオフシンポジウム
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化を制御する
3．学会等名 第29回日本乳癌学会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 Role of senescence in aging and cancer
3．学会等名 The 39th Sapporo International Cancer Symposium (招待講演)
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 Senolysis: a potential therapeutic target for anti-aging
3．学会等名 第5回日本循環器学会毛髪研究フォーラム (招待講演)
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化を制御する
3．学会等名 2021 日本科学技術フォーラム (招待講演)
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化細胞除去による加齢制御
3．学会等名 千里ライフサイエンスセミナーS3 (招待講演)
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 ゲノム安定性を中心とした生命医科学研究の最前線～分子機構から病態解明・治療戦略まで～
3．学会等名 第36回京大放生研シンポジウムI（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化とがん
3．学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 老化細胞除去による抗老化治療の可能性
3．学会等名 第36回日本糖尿病合併症学会、第27回日本糖尿病眼学会総会（招待講演）
4．発表年 2021年

1．発表者名 中西 真
2．発表標題 細胞老化とは？その予防的治療の可能性
3．学会等名 富士フィルム Rゼミ（招待講演）
4．発表年 2021年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化は制御できるか？
3. 学会等名 第7回マスターズレクチャー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 UHRF1-dependent LIG1 recruitment on Lagging strand regulates Okazaki fragment joining
3. 学会等名 EPIGENETICS & CHROMATIN（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化を制御する
3. 学会等名 福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座リサーチセミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化を制御する
3. 学会等名 第34回神戸臨床腫瘍研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化細胞での細胞死誘導
3. 学会等名 千里ライフサイエンスセミナー「細胞死研究の新展開」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化を制御する
3. 学会等名 第39回サイトプロテクション研究会(招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中西 真	4. 発行年 2021年
2. 出版社 宝島社新書	5. 総ページ数 187
3. 書名 老化は治療できる！	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------