

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03049

研究課題名（和文）老化細胞ニッチを標的とした関節リウマチの制御と関節再生戦略の創成

研究課題名（英文）Targeting the Senescent Cell Niche for the Regulation of Rheumatoid Arthritis and the Development of Joint Regeneration Strategies

研究代表者

齋藤 貴子（千見寺貴子）（Chikenji S., Takako）

北海道大学・保健科学研究院・教授

研究者番号：40452982

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)の滑膜炎の原因解明のため、細胞老化に着目しRA患者滑膜組織およびRAマウスモデルを用いて検証を行なった。その結果、RA滑膜組織において細胞老化を起こした滑膜線維芽細胞が同定され、活発に免疫細胞や他の線維芽細胞と細胞間コミュニケーションを形成することがわかった。さらに、老化細胞の除去によってRA滑膜炎が減少したことから、RA滑膜炎の病態における老化細胞の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RAの薬物治療はこの20年において大いに発展し、生物学的製剤が登場してから、寛解の到達が可能となった。しかし、呼吸器疾患や带状疱疹、静脈血栓症などのリスクも懸念されており、休薬によって再燃することからも、RA滑膜炎の原因そのものを標的とする治療には至っていない。本研究成果によって明らかにしたRA滑膜炎の原因としての老化線維芽細胞とそれら細胞が形成する微小環境の存在は、RA滑膜炎の原因となる新たな治療標的となり、将来的にRA治療法の新規開発へと繋がるものとして期待される。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the cause of synovitis in rheumatoid arthritis (RA), we focused on cellular senescence and investigated it using synovial tissues from patients with RA and a mouse model. We identified senescent synovial fibroblasts in RA synovial tissues, and found that they actively formed cell-cell communication with immune cells and other fibroblasts. Furthermore, removal of senescent cells reduced RA synovitis, suggesting the involvement of senescent cells in the pathogenesis of RA synovitis.

研究分野：健康科学

キーワード：関節リウマチ 滑膜 細胞老化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)は、関節滑膜の増生、慢性炎症を病変の主体とする自己免疫疾患である。国内患者数は国内で推定 82.5 万人(日本リウマチ学会)とされ、壮年女性に好発し、骨・軟骨の破壊によって関節の機能障害を生じることで、Activities of Daily Living (ADL)や Quality of Life (QOL)を著しく低下させる。RA の治療は、薬物治療、外科的療法、リハビリテーション、患者教育が基本である。特にこの 20 年で薬物治療の選択肢は大きく広がり、中でも TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬などの生物学的製剤が登場してから、寛解の到達が可能となっている。近年では低分子化合物による JAK 阻害薬が開発され、一つの薬剤で複数のサイトカインシグナルを阻害することから、その有効性が大いに期待されている。しかし、呼吸器疾患や帯状疱疹、静脈血栓症などのリスクも懸念されており、休薬によって再燃することからも、RA 滑膜炎の原因そのものを標的とする治療には至っていない。さらにこれら薬物治療やその組み合わせによっても RA 臨床評価スコアである ACR70 達成率は約 40%との報告(Nat Rev Dis Primers, 2018)があること、さらには高齢者や合併症のため十分な治療強化が難しい difficult-to-treat の存在などからも、治療に反応を示さない患者が一定数いることがわかっている。しかしながら、なぜ治療抵抗性を示す患者がいるのかは不明であり、これらの課題解決のため、RA 滑膜炎の原因解明が大いに求められている。申請者は、これまで、なぜ急性炎症では組織が修復されやすく、慢性炎症では難治性となるのか?という問いのもと、それぞれの炎症プロセスで生じる細胞老化に着目し研究を進めてきた。その中で多発性筋炎モデルマウスにて、細胞老化を正常化することで不要な細胞をクリアランスし、慢性炎症で変性した組織を修復できることを世界に先駆けて報告した。一方で、老化細胞が蓄積すると有害な機能をもつ老化細胞として慢性炎症を引き起こす可能性を RA や全身性エリテマトーデスなどの病態で明らかにしてきた。そこで我々は RA 滑膜病態に細胞老化メカニズムが関与すると推測して検証を進めたところ、RA 滑膜に老化細胞が出現し、近傍の細胞と活発な細胞間コミュニケーションによってヘテロジニアスな細胞集団を形成し、自身は免疫回避の性質を示す老化細胞を中心とした微小環境「老化細胞ニッチ」を見出した。これらの発見から、RA で特徴的な制御不能な滑膜増生と滑膜炎の原因は「老化細胞ニッチ」が発端であると推測した。一方、RA で傷ついた骨・軟骨の再生は、既存治療では未だ困難な課題である。前述の通り、申請者は老化細胞が一部の条件下によっては組織の再生を促すことを明らかにしてきた。このことから、RA 滑膜病態を形成する老化細胞ニッチを破壊後に、組織再生を誘導する老化細胞へと表現型をシフトさせることが可能となれば、滑膜が修復されることで、骨・軟骨の新たな再生の場として、関節再生の治療アプローチの可能性があると推測した。

2. 研究の目的

これらのことから、新たな RA 滑膜病態メカニズムと治療法の探索のため、老化細胞ニッチを解明し、老化細胞ニッチの破壊による滑膜炎制御法を探索すること、さらに老化細胞ニッチが破壊された場に、滑膜の再生を促すことで、新しい RA 関節治療戦略へ結びつけることを目的とした。

3. 研究の方法

A) RA 患者および外傷などにより外科的手術を必要とする患者(対照群)から採取した滑膜組織を用い、組織解析を実施した。Senescence-associated beta-galactosidase(SA- β -gal)染色、抗 p16INK4a、抗 p21 抗体などを用いた免疫組織化学染色後の滑膜組織を観察することで、滑膜組織における老化細胞を同定した。

B) RA 患者および外傷などにより外科的手術を必要とする患者(対照群)から採取した滑膜組織から、滑膜線維芽細胞を単離して *in vitro* による検証を行なった。滑膜線維芽細胞は、放射線照射等により細胞老化を誘導し、細胞老化誘導の有無による滑膜線維芽細胞の特徴を検証する。また、マトリゲルを用いて細胞老化を誘導した滑膜線維芽細胞と増殖性滑膜線維芽細胞を含有する滑膜オルガノイドを作製し、それぞれの細胞が含有されたときの滑膜増生を検証する。

C) RA 滑膜および変形性関節症患者から採取した滑膜組織のシングルセル再解析を実施する。Single-cell RNA-sequencing (scRNA-seq)解析によって、滑膜組織におけるライニングもしくはサブライニング層それぞれに存在する細胞集団を同定し、特に細胞老化遺伝子セットを用いて、細胞老化の特徴を持つ細胞集団を同定する。これら同定した細胞集団の特徴を検討するため、gene ontology 解析等を実施する。また、細胞間コミュニケーション解析を実施し、老化細胞集団と活発にコミュニケーションを形成する細胞集団を同定した。

D) RA における滑膜線維芽細胞の細胞老化の特徴を検証するため、RA マウスモデルを作製した。RA マウスモデルの作製は、7-8 週齢の C57BL/6 マウスにメチル化ウシアルブミン(methylated bovine serum albumin: mBSA)(400 μ g/mL)と CFA(2mg/mL)を等量混合したエマルジョン(mBSA100 μ g/mL, CFA 1mg/mL)を皮下に 100 μ L 投与した。7 日後に再度エマルジョンを皮下に 100 μ L 投与した。2 回目のエマルジョンの投与後 14 日の時点で、10mg/mL mBSA 溶液を 10 μ L 膝関節内に投与した(Antigen-induced arthritis[AIA]-1st)。RA にみられる慢性的な関節炎を再現するため、AIA-1st から 21 日後に再度 mBSA 溶液を膝関節内に投与した(AIA-

2nd) . 本 AIA モデルは , AIA-1st から 2-4 日で急性期の関節炎のピークを迎え(急性関節炎) , 約 14 日で炎症が収まり(寛解) , AIA-2nd から 2-4 日で再度関節炎が誘導され , 2 週間以上持続する慢性的な自己免疫性の単関節炎(慢性関節炎)を呈する .

E) RA 関節炎への老化細胞の関与を検証するため , 細胞老化関連遺伝子 p16INK4a 陽性老化細胞を特異的に除去できる p16-3MR マウスに mBSA による関節炎を誘導し , 老化細胞を除去した時の関節炎発症の程度を検証した . p16-3MR マウスは , 細胞老化因子 p16 遺伝子のプロモーター下流にルシフェラーゼ発光、赤色蛍光タンパク(RFP)、単純ヘルペスウイルス 1 型チミジンキナーゼ(HSV-TV)融合タンパク質を発現する遺伝子が導入され , HSV-TK に対する感受性を示す抗ウイルス薬のガンシクロビル(GCV)の投与によって p16INK4a 陽性老化細胞が選択的に除去(アポトーシス)できるマウスである . これらマウスを用いて , 老化細胞の有無による関節炎の影響を経時的に検証した .

4 . 研究成果

RA 患者および外傷などにより外科的手術を必要とする患者(対照群)から採取した滑膜組織を用い , 組織解析を SA- β -gal 染色 , 抗 p16INK4a , 抗 p21 抗体を用いた免疫組織化学染色にて実施したところ , RA 滑膜において Platelet- derived growth factor receptor alpha(PDGFR α)陽性線維芽細胞が , 細胞老化因子である p16INK4a を発現する老化細胞の周辺に集積することが明らかになった . また p16INK4a 陽性線維芽細胞の周囲に集積する線維芽細胞集団は , 細胞増殖マーカーである PCNA を高く発現することがわかった . また , RA 患者滑膜から単離した滑膜線維芽細胞に対して , 放射線照射により細胞老化を誘導すると , SA- β -gal 陽性老化線維芽細胞の周囲に , 増殖性の高い細胞が過剰に集積することがわかった . さらに , マトリゲルを用いて細胞老化を誘導した滑膜線維芽細胞と増殖性滑膜線維芽細胞を含有する滑膜オルガノイドを作製すると , 老化滑膜線維芽細胞を含有する滑膜オルガノイドは著しく肥大した .

RA 患者滑膜のマイクロアレイデータ解析を実施したところ , 正常滑膜 , 変形性関節症滑膜と比較して , RA 滑膜では細胞老化関連遺伝子のエンリッチメントスコアが高いことがわかった . また , RA 患者滑膜の scRNA-seq 解析を実施し , 滑膜サブライニング層の線維芽細胞を 5 集団に分類し , 細胞老化関連遺伝子を高発現する細胞集団(老化線維芽細胞クラスター)を同定した . 老化線維芽細胞クラスターは , RA 滑膜に特徴的にみられるサイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼを高発現していた . さらに , 細胞間コミュニケーション解析を実施したところ , 老化線維芽細胞集団が最も強くリガンドを発現すると同時に , 各種の免疫細胞や他の線維芽細胞集団でレセプターの発現強度が高く , 老化線維芽細胞集団が滑膜を構成する様々な細胞に働きかけることがわかった .

次に , メチル化 BSA 投与による関節炎を誘導して関節滑膜を調査したところ , メチル化 BSA 投与 1 回目よりも 2 回目で , 炎症性サイトカインの増加とともに細胞老化因子の発現が増加することがわかった . さらに , p16-3MR マウスに対してメチル化 BSA を投与し , 関節炎を誘導したところ GCV を投与し老化細胞を除去したマウスにおいて , 関節炎の程度が減少したことから , RA 滑膜炎における老化細胞の関与が示唆された .

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ijima Shogo, Saito Yuki, Nagaoka Kentaro, Yamamoto Sena, Sato Tsukasa, Miura Norihiro, Iwamoto Taiki, Miyajima Maki, Chikenji Takako S. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Fisetin reduces the senescent tubular epithelial cell burden and also inhibits proliferative fibroblasts in murine lupus nephritis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 310 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fimmu.2022.960601 | 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 Saito Yuki, Miyajima Maki, Yamamoto Sena, Miura Norihiro, Sato Tsukasa, Kita Arisa, Ijima Shogo, Fujimiya Mineko, Chikenji Takako S | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Intrathecal Injection of Mesenchymal Stromal Cell Cultured on 3D Fiber Ameliorates Multiple Organ Damage in Murine Lupus | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Stem Cells Translational Medicine | 6. 最初と最後の頁 644 ~ 658 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/stcltm/szac021 | 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 Kita Arisa, Saito Yuki, Miura Norihiro, Miyajima Maki, Yamamoto Sena, Sato Tsukasa, Yotsuyanagi Takatoshi, Fujimiya Mineko, Chikenji Takako S. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Altered regulation of mesenchymal cell senescence in adipose tissue promotes pathological changes associated with diabetic wound healing | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 960601 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s42003-022-03266-3 | 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 Saito Yuki, Chikenji Takako S. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Diverse Roles of Cellular Senescence in Skeletal Muscle Inflammation, Regeneration, and Therapeutics | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology | 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） 10.3389/fphar.2021.739510 | 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 Saito Yuki, Miyajima Maki, Yamamoto Sena, Sato Tsukasa, Miura Norihiro, Fujimiya Mineko, Chikenji Takako S. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Accumulation of Senescent Neural Cells in Murine Lupus With Depression-Like Behavior | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 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) 10.3389/fimmu.2021.692321 | 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 Kita Arisa, Saito Yuki, Miura Norihiro, Miyajima Maki, Yamamoto Sena, Sato Tsukasa, Yotsuyanagi Takatoshi, Fujimiya Mineko, Chikenji Takako S. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Altered regulation of mesenchymal cell senescence in adipose tissue promotes pathological changes associated with diabetic wound healing | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 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) 10.1038/s42003-022-03266-3 | 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 Ijima Shogo, Saito Yuki, Yamamoto Sena, Nagaoka Kentaro, Iwamoto Taiki, Kita Arisa, Miyajima Maki, Sato Tsukasa, Miyazaki Akihiro, Chikenji Takako S. | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Senescence-associated secretory phenotypes in mesenchymal cells contribute to cytotoxic immune response in oral lichen planus | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Immunity & Ageing | 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/s12979-023-00400-5 | 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 Kita Arisa, Yamamoto Sena, Saito Yuki, Chikenji Takako S. | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Cellular senescence and wound healing in aged and diabetic skin | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Physiology | 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) 10.3389/fphys.2024.1344116 | 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 - |

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 12件）

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 細胞老化システムから探る組織再生・変性のメカニズム |
| 3. 学会等名 第22回 日本再生医療学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本瀬菜、齋藤悠城、井嶋翔吾、北愛里紗、三浦倫寛、佐藤吏紗、宮島真貴、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 全身性エリテマトーデスの皮膚病態と再生に関わる細胞老化 |
| 3. 学会等名 第22回 日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐藤吏紗、齋藤悠城、山本瀬菜、三浦倫寛、岩本大輝、長岡賢太郎、宮島真貴、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 海馬における細胞老化は神経新生を促進して慢性ストレス誘発性うつ様症状に抵抗する |
| 3. 学会等名 第22回 日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長岡賢太郎、齋藤悠城、井嶋翔吾、山本瀬菜、佐藤吏紗、三浦倫寛、岩本大輝、宮島真貴、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 老化細胞除去薬フィセチンが尿細管細胞の細胞老化と腎再生に与える影響 |
| 3. 学会等名 第22回 日本再生医療学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本瀬菜、齋藤悠城、井嶋翔吾、北愛里紗、三浦倫寛、佐藤史紗、宮島真貴、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 フィセチンによる老化細胞除去はMRL/lprマウスのエリテマトーデス様皮膚病変を改善する |
| 3. 学会等名 第43回 日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤悠城、宮島真貴、山本瀬菜、三浦倫寛、佐藤史紗、北愛里紗、井嶋翔吾、藤宮峯子、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 全身性エリテマトーデスモデルマウスにおける骨髄神経障害は多臓器障害を悪化させる |
| 3. 学会等名 第43回 日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 井嶋翔吾、齋藤悠城、宮崎晃亘、藤宮峯子、千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 口腔扁平苔癬における老化細胞の蓄積が病態形成に寄与する |
| 3. 学会等名 第43回 日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuki Saito, Maki Miyajima, Sena Yamamoto, Tsukasa Sato, Norihiro Miura, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Fisetin improved depressive behavior in murine lupus by decreasing senescent neural cell. |
| 3. 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Arisa Kita, Yuki Saito, Norihiro Miura, Sena Yamamoto, Tsukasa Sato, Takatoshi Yotsuyanagi, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2 . 発表標題 Diabetic wound impaired injury-induced transient senescence in adipose tissue that promotes the normal wound healing process. |
| 3 . 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Shogo Ijima, Yuki Saito, Maki Miyajima, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2 . 発表標題 Dual role of TGF- 1 in cellular senescence of tubular cells and hyper-proliferation of fibroblasts to aggravate lupus nephritis. |
| 3 . 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Tsukasa Sato, Yuki Saito, Maki Miyajima, Sena Yamamoto, Norihiro Miura, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2 . 発表標題 Altered regulation of senescence-associated secretory phenotype in hippocampus modulates resilience to chronic mild psychiatric stress. |
| 3 . 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Norihiro Miura, Yuki Saito, Arisa Kita, Maki Miyajima, Tsukasa Sato, Sena Yamamoto, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2 . 発表標題 Lower-expression of Cdkn2a is associated with dysregulation of fibro-adipogenic progenitors results in skeletal muscle atrophy and degeneration in diabetic mice. |
| 3 . 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4 . 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sena Yamamoto, Yuki Saito, Shogo Ijima, Arisa Kita, Norihiro Miura, Tsukasa Sato, Maki Miyajima, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Senolysis by fisetin ameliorates lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice. |
| 3. 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Maki Miyajima, Yuki Saito, Tsukasa Sato, Norihiro Miura, Sena Yamamoto, Mineko Fujimiya, Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Accumulation of senescent neurons in mice model of autism spectrum disorder with abnormal synaptic pruning. |
| 3. 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齋藤悠城, 岩本大輝, 山本瀬菜, 宮島真貴, 村橋靖崇, 寺本篤史, 射場浩介, 山下敏彦, 千見寺貴子. |
| 2. 発表標題 滑膜線維芽細胞の細胞老化は関節リウマチにおける炎症性組織プライミング誘導に関与する |
| 3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本瀬菜, 齋藤悠城, 井嶋翔吾, 北愛里紗, 三浦倫寛, 佐藤史紗, 宮島真貴, 千見寺貴子. |
| 2. 発表標題 全身性エリテマトーデス皮膚炎における老化細胞の役割とシングルセル解析による病態解明 |
| 3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 宮島真貴, 齋藤悠城, 佐藤史紗, 山本瀬菜, 三浦倫寛, 千見寺貴子. |
| 2. 発表標題 自閉スペクトラム症モデルマウスにおける神経前駆細胞の細胞老化 |
| 3. 学会等名 第44回日本炎症・再生医学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuki Saito, Norihiro Miura, Sena Yamamoto, Tsukasa Sato, Kentaro Nagaoka, Taiki Iwamoto, Maki Miyajima, Arisa Kita, and Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Exercise-induced senescence-like gene signature in fibro/adipogenic progenitors is impaired in diabetes muscle |
| 3. 学会等名 An ASCB EMBO meeting Cell Bio 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sena Yamamoto, Yuki Saito, Tsukasa Sato, Norihiro Miura, Kentaro Nagaoka, Taiki Iwamoto, Maki Miyajima, Arisa Kita, and Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Cellular Senescence in Epidermal Stem Cells as a Potential Driver of Lupus Erythematosus Skin Lesions |
| 3. 学会等名 An ASCB EMBO meeting Cell Bio 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Taiki Iwamoto, Yuki Saito, Sena Yamamoto, Kentaro Nagaoka, Yasutaka Murahashi, Atsushi Teramoto, Kosuke Iba, Toshihiko Yamashita, Takako Chikenji |
| 2. 発表標題 Cellular senescence of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis model mice |
| 3. 学会等名 An ASCB EMBO meeting Cell Bio 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kentaro Nagaoka, Yuki Saito, Shogo Ijima, Sena Yamamoto, Tsukasa Sato, Norihiro Miura, Taiki Iwamoto, Maki Miyajima, Takako S. Chikenji |
| 2. 発表標題 Involvement of Cellular Senescence in the Pathogenesis of Lupus Nephritis in Mice |
| 3. 学会等名 An ASCB EMBO meeting Cell Bio 2023 (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Karen Yamamoto, Sena Yamamoto, Arisa Kita, Yuki Saito, Takako Chikenji |
| 2. 発表標題 Identification of TGFB1-upregulated senescent fibroblasts in keloids. Poster Presentation |
| 3. 学会等名 5th FHS International Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齋藤悠城, 千見寺貴子 |
| 2. 発表標題 「運動による細胞老化制御と骨格筋の再生・変性メカニズムの探索」 |
| 3. 学会等名 第31回日本運動生理学会 |
| 4. 発表年 2023年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 齋藤悠城、千見寺貴子 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 9 |
| 3. 書名 健康寿命の鍵を握る骨格筋(第3章) 個体の老化を支配する骨格筋の老化 運動による細胞老化制御と骨格筋再生 | |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 千見寺貴子、齋藤悠城 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版株式会社 | 5. 総ページ数 7 |
| 3. 書名 老化細胞の光と影「老化を標的とした疾患予防・治療」(中西真企画) | |

[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 |
|-------|---|----------------------------------|----|
| 研究分担者 | 齋藤 悠城 (Saito Yuki) (40758702) | 札幌医科大学・医学部・講師 (20101) | |

| | 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 |
|-------|--|-------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 寺本 篤史 (Teramoto Atsushi) (20404642) | 札幌医科大学医学部整形外科学講座 (20101) | |
| 研究協力者 | 射場 浩介 (Iba Kosuke) (60363686) | 札幌医科大学医学部整形外科学講座 (20101) | |
| 研究協力者 | 村橋 靖崇 (Murahashi Yasutaka) (90855842) | 札幌医科大学医学部整形外科学講座 (20101) | |
| 研究協力者 | 山下 敏彦 (Yamashita Toshihiko) (70244366) | 札幌医科大学医学部整形外科学講座 (20101) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|--|-------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 宮島 真貴 (Miyajima Maki) (30779773) | 北海道大学保健科学研究院 (10101) | |

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 |
|---------|---------|
| | |