

令和 5 年 5 月 13 日現在

機関番号：72602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2022

課題番号：21K19419

研究課題名（和文）自己DNAを標的としたSASP制御への挑戦

研究課題名（英文）Challenging SASP control targeted on self-DNA.

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 細胞老化研究部・部長

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）：近年、加齢に伴って体内に蓄積する老化細胞がSASPをおこすことで、がんなどの加齢性疾患の発症や病態の増悪に関与することが明らかになっている。これまでの研究から、老化細胞では細胞質に蓄積した自己DNA断片によってcGAS/STING経路が活性化することでSASPを誘導することを報告してきた。本研究では、ヒトゲノム由来のDNA断片に対するcGASの結合を指標としてその結合を阻害する低分子化合物のスクリーニングを行った。得られたヒット化合物に関して、ヒト免疫細胞を用いたcGAS阻害効果や老化細胞におけるSASP阻害効果を判定し、本研究によりSASPを阻害できる新規化合物が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、細胞老化を起こした細胞を選択的に体内から除去しSASPを阻害することで、マウスの寿命が延長することや加齢性疾患の発症時期を遅らせることが報告されている。cGAS/STING経路を阻害することで有効なSASP制御法の開発が期待されるが、現在までに報告された阻害剤は全てインターフェロン応答を指標にして同定されたものであり、老化細胞におけるSASP阻害効果は不明である。本研究で同定された新規阻害化合物は、ヒトゲノム由来のDNAに対するcGASの結合を阻害することで、加齢性疾患の発症を阻害することのできる新規薬剤の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：In recent years, it has been revealed that senescent cells secrete various inflammatory proteins through a phenomenon known as SASP (senescence-associated secretory phenotype), which is implicated in the development of age-related diseases such as cancer, Alzheimer's disease, and COPD. Previous studies have shown that the activation of the cGAS/STING pathway by genomic DNA fragments leads to the induction of SASP. Therefore, the cGAS/STING pathway could be an important therapeutic target for controlling SASP in senescent cells. In this study, we conducted a screening of small molecules using the binding of cGAS to human genomic DNA fragments. We evaluated the inhibitory effect of hit compounds in human monocyte. In addition, we assessed the SASP inhibitory effects of candidate compounds in oncogene-induced senescent cells and identified novel compounds that can inhibit SASP.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：細胞老化 SASP ゲノムDNA断片 cGAS 加齢性疾患

## 1. 研究開始当初の背景

正常な体細胞が発がんの危険性のあるストレスを受けると、アポトーシス(細胞死)または細胞老化(不可逆的増殖停止)が誘導され、異常をもった細胞の増殖を抑制する重要ながん抑制機構としてはたらくことが知られている[文献1, 2]。しかしその一方で、加齢に伴うがんの罹患率の上昇と体内に蓄積してゆく老化細胞の数には正の相関関係が認められる[文献3, 4]。これらの研究から、細胞老化にはがん抑制だけではなく、むしろがんなどの加齢性疾患の発症を促進する作用もある可能性が示唆されてきた。そのメカニズムの一つとして、老化細胞が様々な炎症性タンパク質を高発現し周囲に分泌する SASP と呼ばれる現象の関与が指摘されている[文献5]。申請者らはこれまで、SASP が起こる分子メカニズムの解析を行い、SASP 因子のエピジェネティックな遺伝子発現制御機構を明らかにしてきた[文献6]。また、老化細胞では炎症性タンパク質だけでなく、細胞外膜小胞の一種であるエクソソームの分泌も亢進しており、がん微小環境において CAFs (Cancer-associated fibroblasts) として機能することを明らかにしてきた[文献7, 8]。さらに、老化細胞では細胞質に存在するゲノム DNA の断片が細胞質核酸センサーである cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) /STING (stimulator of interferon genes) 経路を活性化し肝がんの発症を促進することを報告した[文献9]。そこで、cGAS/STING 経路は SASP を制御するための重要な治療標的と期待されるが、既報の cGAS 阻害剤は細菌由来の DNA 配列を用いてインターフェロン応答を指標にして同定されたものであり、げっ歯類では感染に対する効果は証明されているものの、ヒトの老化細胞における SASP 阻害効果は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究は、細菌やウイルス由来の外來性 DNA ではなく、自己ゲノム DNA に対する cGAS の結合を阻害することで、老化細胞で SASP 遺伝子が高発現することを抑制し、加齢に伴うがんの発症や進展を制御できる新規薬剤の開発を目的として行った。

## 3. 研究の方法

### (1) cGAS 蛋白とヒトゲノム由来 DNA の結合阻害剤のスクリーニング

コムギ無細胞系で合成したヒト cGAS 蛋白と老化細胞の細胞質に存在することが知られているヒトゲノム由来二本鎖 DNA 断片の結合を高感度に検出することができる AlphaScreen システムを愛媛大学プロテオサイエンスセンターの竹田博士・野澤博士との共同研究で構築し、東京大学大学院薬学系研究科附属創薬機構より提供していただいた 9,600 化合物コアラライブラリを用いて cGAS と DNA の阻害活性をもつ化合物のスクリーニングを行った。

### (2) AlphaScreen システムを用いたタイトレーションアッセイ

スクリーニングで得られたヒット化合物について再現性と濃度依存性について AlphaScreen システムを用いたタイトレーションアッセイで確認を行った。

### (3) THP-1 細胞を用いた cGAS 阻害効果の評価

ヒト急性単球性白血病細胞 (THP-1) にインターフェロン応答性のルシフェラーゼを定常的に発現させた細胞株を用いて、核酸リガンドであるヒトゲノム由来二本鎖 DNA をトランスフェクションする際にヒット化合物を加えルシフェラーゼ活性による cGAS/STING 経路の下流のインターフェロン応答阻害効果の評価を行った。

### (4) 老化細胞における SASP 阻害効果の検証

ヒト正常線維芽細胞 (IMR-90) に活性化型 Ras の過剰発現で細胞老化を誘導した後に、ヒット化合物を添加することで SASP 遺伝子の発現を抑制することができるかどうか RT-qPCR 解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) cGAS 蛋白とヒトゲノム由来 DNA の結合阻害剤のスクリーニング

9,600 の化合物コアラライブラリを用いて、コムギ無細胞系で合成したヒト cGAS 蛋白と老化細胞の細胞質に存在するヒトゲノム由来二本鎖 DNA 断片の結合を阻害する化合物のスクリーニングを行った結果、cGAS とヒトゲノム由来二本鎖 DNA の結合を促進する化合物と抑制する化合物の両方 (合計 192 化合物) が同定された。

### (2) AlphaScreen システムを用いたタイトレーションアッセイ

上記の AlphaScreen システムを用いて (1) で cGAS と DNA の結合に影響を与えた 192 化合物を 1 $\mu$ M、5 $\mu$ M、10 $\mu$ M、20 $\mu$ M 濃度で添加し、データの再現性と濃度依存性の評価を行った。その結果、78 の化合物において濃度依存性が確認された。

### (3) THP-1 細胞を用いた cGAS 阻害効果の評価

THP-1 細胞にインターフェロン応答性ルシフェラーゼを発現する細胞株を用いて、ヒトゲノム由来二本鎖 DNA 断片を transfection し 78 の化合物を添加して 24 時間後にルシフェラーゼ活性の評価を行った。その結果、13 の化合物でインターフェロン応答の阻害効果が確認された。さらに、同じシステムを用いて様々な濃度の化合物を添加してルシフェラーゼアッセイを行っ

たところ、13 の候補化合物のいずれも濃度依存的なインターフェロン応答抑制が確認された。また既報の cGAS 阻害剤と比較しても、より阻害効果の高い化合物も得られた。

#### (4) 老化細胞における SASP 阻害効果の検証

IMR-90 細胞に活性化型 Ras を過剰発現し、細胞増殖停止、Senescence-associated beta-galactosidase 活性、 $\gamma$ H2AX と pST/Q の共染色による DNA damage foci の観察、CDK (cyclin-dependent kinase) inhibitor の発現上昇 (p16 と p21)、Lamin B1 の発現低下、SASP 因子の発現誘導で細胞老化の誘導の評価を行った。老化誘導が確認された細胞に対して 13 の候補化合物を添加し、48 時間後に RNA を回収し RT-qPCR 解析によって SASP 遺伝子 (IL-6、IL-8、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、CXCL10) の発現レベルを評価したところ、6 種類の化合物で SASP 阻害効果が確認された。そこで、最も阻害効果の高かった 2 種類の化合物に関して、それぞれ 7 種類と 11 種類の類縁体化合物を用いて同様の解析を行い、生体評価へと繋げる化合物候補を得た。

老化細胞は炎症性の SASP 遺伝子を高発現しそれらのタンパク質や細胞外小胞を細胞外へと分泌することで、がん細胞の増殖促進や染色体不安定誘導などを引き起こし、がんの悪性化に関わることが明らかになっている[文献 10, 11]。そこで、がんを含む多くの加齢性疾患を制御するために、老化細胞で SASP を阻害する Senomorphic 薬の開発が望まれている。本研究によって、ヒト cGAS とゲノム由来 DNA 断片の結合を阻害して炎症性の SASP 遺伝子群の発現を抑制することのできる新規候補化合物が同定された。THP-1 細胞を用いた実験から、本研究から得られた化合物はこれまでに報告されている cGAS 阻害剤よりも、インターフェロン応答の阻害効果が高いことがわかっており、SASP 阻害剤としての有用性が期待される。これまで、老化細胞において cGAS のリガンドとなるゲノム DNA 断片が産生される分子機構は不明であったが、我々はゲノム DNA の断片化に関わる分子のスクリーニングを行い、RNA 分解酵素である RNaseH2A 遺伝子の発現と酵素活性が低下することが cGAS のリガンド産生に関わることを見出した。RNaseH2A 遺伝子は E2F 転写因子複合体によって転写制御されていることから、p16<sup>INK4a</sup> や p21<sup>WAF1/CIP1</sup> などの CDK 阻害因子を高発現している老化細胞では、E2F 活性の低下により RNaseH2A の発現が抑制されることが明らかとなった。RNaseH2 活性の低下はゲノムの不安定化と断片化を引き起こし cGAS/STING 経路を活性化することで SASP 遺伝子群の発現誘導に機能すること、また早老症である Werner 症候群の患者由来細胞では RNaseH2A の発現低下とゲノム DNA の断片化、炎症性遺伝子群の発現が誘導されていることが示された。さらに我々は、大腸がんなどの複数のがんにおいて、RNaseH2A と E2F1 の発現に正の相関があること、RNaseH2A の発現低下が予後不良に関わることを明らかにした[文献 12]。これらの研究成果から、RNaseH2A の発現が低下している細胞においては cGAS 阻害剤が下流のインターフェロン応答抑制に奏功することが期待される。今後は、本研究から得られた候補化合物と cGAS の相互作用解析を行い生体投与に最適な化合物を選定し、老齢マウスや加齢性疾患モデルマウスに投与することで、SASP を抑制し炎症反応と個体の病態を制御できることが可能かどうか検証を行ってゆくことを計画している。将来的には、加齢性疾患の予防や治療に有用な Senomorphic 薬の開発に繋がることを目指している。

#### <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 p16<sup>INK4a</sup>/Rb pathway co-operate to enforce irreversible cellular senescence. *Nat. Cell Biol.*, 8, 1291-1297, 2006
- 2 . Imai, Y., Takahashi, A., Hanyu, A., Hori, S., Sato, S., Naka, K., Hirao, A., Ohtani, N. and Hara, E. Crosstalk between the Rb Pathway and AKT Signaling Forms a Quiescence-Senescence Switch. *Cell Rep.*, 7, 194-207, 2014
- 3 . 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 p16<sup>Ink4a</sup> reveals crosstalk with p53. *J. Cell Biol.*, 186, 393-407, 2009
- 4 . 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
- 5 . Gorgoulis, V., Adams, P.D., Alimonti, A., Bennett, D.C., Bischof, O., Bishop, C., Campisi, J., Collado, M., Evangelou, K., Ferbeyre, G., Gil, J., Hara, E., Krizhanovskiy, V., Jurk, D., Maier, A.B., Narita, M., Niedernhofer, L., Passos, J.F., Robbins, P.D., Schmitt, C.A., Sedivy, J., Vougas, K., von Zglinicki, T., Zhou, D., Serrano, M. and Demaria, M. Cellular Senescence: Defining a Path Forward, *Cell*, 179(4), 813-827, 2019
- 6 . Takahashi, A., Imai, Y., Yamakoshi, K., Kuninaka, S., Ohtani, N., Yoshimoto, S., Hori, S., Tachibana, M., Anderton, E., Takeuchi, T., Shinkai, Y., Peters, G., Saya, H. and Hara, E. DNA Damage Signaling Triggers Degradation of Histone Methyltransferases through APC/C(Cdh1) in Senescent Cells. *Molecular Cell*. 45, 123-131, 2012
- 7 . Takahashi, A., Okada, R., Nagao, K., Kawamata, Y., Hanyu, A., Yoshimoto, S., Takasugi, M., Watanabe, S., Kanemaki, M.T., Obuse, C. and Hara, E. Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells. *Nat. Commun.*, 8, 15287, 2017

- 8 . Hitomi, K., Okada, R., Loo, T.M., Miyata, K., Nakamura, A.J. and Takahashi, A. DNA damage regulates senescence-associated extracellular vesicle release via the ceramide pathway to prevent excessive inflammatory responses. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(10), 3720, 2020
- 9 . 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
- 1 0 . 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. and 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
- 1 1 . Ebata, H., Loo, T.M. and Takahashi, A. Telomere Maintenance and the cGAS-STING Pathway in Cancer. *Cells*, 11(12), 1958, 2022
- 1 2 . Sugawara, S., Okada, R., Loo, T.M., Tanaka, H., Miyata, K., Chiba, M., Kawasaki, H., Katoh, K., Kaji, S., Maezawa, Y., Yokote, K., Nakayama, M., Oshima, M., Nagao, K., Obuse, C., Nagayama, S., Nakanishi, A., Kanemaki, MT., Hara, E. and Takahashi, A. RNaseH2A downregulation drives chromosomal DNA fragmentation and accumulation of RNA-DNA hybrids in senescent cells. *Commun. Biol.*, 5, 1420, 2022

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Tasaki, Y., Suzuki, M., Katsushima, K., Shinjo, K., Iijima, K., Murofushi, Y., Naiki-Ito, A., Hayashi, K., Qiu, C., Takahashi, A., Tanaka, Y., Kawaguchi, T., Sugawara, M., Kataoka, T., Naito, M., Miyata, K., Kataoka, K., Noda, T., Gao, W., Kataoka, H., Takahashi, S., Kimura, K., Kondo, Y.	4. 巻 81
2. 論文標題 Cancer-specific targeting of taurine upregulated gene 1 enhances the effects of chemotherapy in pancreatic cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1654-1666
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1158/0008-5472.CAN-20-3021.	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 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.	4. 巻 118
2. 論文標題 Pericentromeric noncoding RNA changes DNA binding of CTCF and inflammatory gene expression in senescence and cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.	6. 最初と最後の頁 e2025647118
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1073/pnas.2025647118.	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 Miyata, K. and Takahashi, A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Pericentromeric repetitive ncRNA regulates chromatin interaction and inflammatory gene expression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleus	6. 最初と最後の頁 74-78
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/19491034.2022.2034269.	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 Ebata Hiroshi, Loo Tze Mun, Takahashi Akiko	4. 巻 11
2. 論文標題 Telomere Maintenance and the cGAS-STING Pathway in Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1958 ~ 1958
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells11121958	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 Sugawara S., Okada R., Loo T.M., Tanaka H., Miyata K., Chiba M., Kawasaki H., Katoh K., Kaji S., Maezawa Y., Yokote K., Nakayama M., Oshima M., Nagao K., Obuse C., Nagayama S., Takubo K., Nakanishi A., Kanemaki M.T., Hara E. and Takahashi A	4. 巻 5
2. 論文標題 RNaseH2A downregulation drives inflammatory gene expression via genomic DNA fragmentation in senescent and cancer cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04369-7	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26件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 6件)

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小胞の生体機能の解析
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 YECセミナー 「エクソソーム最前線」 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化とSASPの新知見
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会 会長企画シンポジウム 「免疫老化・細胞老化の新知見」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋暁子、宮田憲一
2. 発表標題 Analysis of cellular senescence and breast cancer recurrence in the cancer microenvironment
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 腫瘍別シンポジウム 4乳がん 「Late recurrenceの基礎と臨床」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 Chromatin Dynamics and Inflammatory Gene Expression in Cellular Senescence
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会 シンポジウム 2S07e 細胞老化の新潮流 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 Novel Regulatory Mechanism of SASP in Cellular Senescence
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会大会 シンポジウム 「Continuity of the life and Aging」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Kenichi Miyata, Eiji Hara
2. 発表標題 Pericentromeric noncoding RNA induces inflammatory gene expression in cellular senescence
3. 学会等名 The 6th International Cell Senescence Association (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akiko Takahashi, Kenichi Miyata, Yoko Tanaka
2. 発表標題 Biology of small extracellular vesicles secreted from senescent cells
3. 学会等名 The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 がん微小環境における細胞老化の機能
3. 学会等名 第40回腫瘍病理セミナー・北信がんプロFD講演会・金沢女性研究者フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 Molecular mechanisms of inflammatory gene expression in senescent cells
3. 学会等名 The 12th BRI International Symposium 「The old and new crossroads of microorganisms and neurodegeneration」 （招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化と発がん
3. 学会等名 第40回Cytoprotection研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化研究で疾患のメカニズム解明に挑む
3. 学会等名 東北大学 学際科学フロンティア研究所Life Science Seminar（招待講演）
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞による炎症惹起メカニズム
3. 学会等名 第30回日本Cell Death学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化の分子基盤と新たながん治療への応用
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 Pericentromeric Repetitive ncRNA Regulates Chromatin Interaction and Inflammatory Gene Expression
3. 学会等名 A3 Symposium “Cellular senescence: from pathophysiology to treatment”（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞と再生医療
3. 学会等名 近畿経済産業局 第1回ライブセッション in 再生医療（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 Biological function of senescent cells in the cancer microenvironment
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 加齢性疾患における老化細胞の機能
3. 学会等名 近畿経済産業局 第3回ライブセッション in 再生医療 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化はSASPを介して細胞競合を抑制する
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 Akiko Takahashi
2. 発表標題 Cellular senescence in age-related diseases
3. 学会等名 MHS2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 Tumorigenic roles of senescent cells in the cancer microenvironment
3. 学会等名 International Symposium on Recent Advances in Precision Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞におけるエピゲノム変化が炎症性SASP遺伝子を誘導する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞が引き起こす加齢性疾患の生物学
3. 学会等名 徳島大学研究クラスターセミナー (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化の基礎機構と肺の病態への関り
3. 学会等名 第16回愛宕喘息フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 がん微小環境における老化細胞とSASPの機能
3. 学会等名 エビジェネティック療法研究会 第15回講演会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞が分泌するEVsの機能解析
3. 学会等名 第7回肺トランスレーショナルメディシン研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞の研究が拓く新たながん予防・治療の可能性
3. 学会等名 AMEDがんシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 宮田憲一、高橋暁子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 実験医学「がんにおける細胞老化の多彩な機能」	

1. 著者名 高橋暁子、原 英二	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 実験医学「cGAS/STING経路は細胞老化による炎症反応を誘発する」	

1. 著者名 千葉正智、三澤知香、田中陽子、高橋暁子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学増刊号 細胞外小胞の生物学「細胞老化と細胞外小胞」	

1. 著者名 高橋暁子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学 企画「老化細胞を標的としたSenolyticsへの挑戦」	

1. 著者名 高橋暁子	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 760
3. 書名 新臨床腫瘍学（改訂第4版）	

1. 著者名 田中久通、高橋暁子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 460
3. 書名 生物の寿命延長	

1. 著者名 田中陽子、高橋暁子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 Clinical Neuroscience	

1. 著者名 菅原 祥、千葉正智、高橋暁子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本再生医療学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 再生医療学会誌	

1. 著者名 五十嵐七瀬、高橋暁子	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 実験医学	

1. 著者名 周 翔宇、池村美咲、高橋暁子	4. 発行年 2023年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床免疫アレルギー科	

〔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
---------	---------