

令和 6 年 9 月 11 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04116

研究課題名（和文）細胞の質的变化に基づく肺組織老化・疾患促進機構の研究：細胞老化の視点から

研究課題名（英文）Pathophysiological roles of cellular senescence in lung aging and diseases

研究代表者

杉本 昌隆（Sugimoto, Masataka）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長

研究者番号：50426491

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、加齢による細胞の質的变化が組織老化や疾患を促進する機構を明らかにすることにより、老化細胞の機能を標的とした呼吸器疾患に対する革新的な創薬基盤を確立することを目的とした。本研究では転移性肺がん、および肺気腫モデル動物を用いて解析を行った。転移性肺がんモデルでは、老化細胞依存的に産生されるタンパク質ががん細胞の肺転移を促進することを見出した。がん患者サンプルの解析から、遠隔転移を持つ患者では血中の因子濃度が高いことが示され、予後予測因子として有用である可能性が示唆された。肺気腫モデルを用いた解析では、老化細胞が肺再生に対して抑制性の作用を示して病態を増悪化することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸器疾患は世界で常に死因の上位を占めており、我が国においてもこの傾向は増している。しかしながら、これら呼吸器疾患に対する治療法は限られており、特に慢性閉塞性肺疾患の主要病態である肺気腫に対しては有効な治療法は確立されていない。

本研究では肺組織の老化細胞に着目し、転移性肺がんモデル・肺気腫モデルを用いて老化細胞とこれら疾患の関係について解析を行った。両疾患モデルにおいて老化細胞は病態を増悪化する作用を示し、老化細胞除去もしくは老化細胞の機能阻害により病態を抑えることが可能であることが示された。本研究結果から、老化細胞が難治性の呼吸器疾患において有効な創薬・治療標的となることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to establish an innovative drug discovery platform targeting senescent cells' function in respiratory diseases, elucidating the mechanisms underlying age-related qualitative changes in cells that contribute to tissue aging and disease progression. Our analyses utilized animal models of metastatic lung cancer and emphysema. In the metastatic lung cancer model, we discovered that a protein produced in a senescent cell-dependent manner promotes lung metastasis of cancer cells. Examination of cancer patient samples revealed elevated blood levels of this factor in patients with distant metastasis, suggesting its potential as a prognostic indicator. In our analysis using an emphysema model, we found that senescent cells exacerbate the disease by exerting inhibitory effects on lung regeneration.

研究分野：健康科学

キーワード：細胞老化 セノリシス 呼吸器疾患 転移性肺がん COPD（肺気腫）

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究では、老化に伴う細胞の質的变化として細胞老化に着目する。細胞老化と組織老化・加齢性疾患を促進する機構について明らかにし、新たな創薬基盤を確立することにより健康長寿社会の実現への貢献を目指して研究を開始した。

世界保健機関 (WHO) の調査 (Global Health Estimate) では、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や肺がんなどの呼吸器疾患は、全人類の死因のそれぞれ 3 位・6 位と上位を占めることが報告されている。これら呼吸器疾患による死亡率は先進国ではより高く、また罹患率は年齢とともに上昇し、未曾有の高齢化社会を迎える我が国では、これら疾患に起因する問題は今後一層肥大化することが予測される。しかしながら、これらの呼吸器疾患は治療が困難であり、特に COPD においては対症療法に頼るのみで有効な治療法は確立していないため、新たな治療・創薬基盤の確立が必要とされている。

老化は極めて複雑な複合的生命現象であり、その分子基盤についての理解は漸く始まったばかりである。老化現象の根底には、加齢に伴う細胞の質的・量的変化があると考えられる。近年、老化に伴う細胞の質的变化のひとつである細胞老化と組織老化の関係が明らかになってきた。細胞老化は、細胞自律的ながん抑制機構として機能することが古くから知られていた。一方、老化細胞は加齢とともに様々な組織に蓄積するが (Dimiri et al, Mol. Cell Biol. 1995)、組織老化との因果関係については不明であった。最近、代表者らを含む複数のグループは、生体から任意の時期に老化細胞を排除可能な遺伝子改変マウスを樹立し、組織の老化や加齢性疾患の発症・進行を細胞老化が促進することを明らかにした (総説: 杉本, 三河 実験医学 2019)。老化細胞は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれる特異的な分泌表現型を示すが、組織老化・疾患においては特に SASP を介した老化細胞の細胞非自律的機能が重要であると考えられている。代表者は、老化細胞特異的にルシフェラーゼおよびジフテリア毒素 (DT) を発現させることにより、生体イメージングによる老化細胞の可視化と DT 投与による生体内からの排除が可能なマウス (ARF-DTR マウス) を樹立した。代表者らは ARF-DTR マウスを用い、肺組織の老化細胞が加齢に伴う組織機能の変化の一因であることを報告した (Hashimoto et al, JCI Insight 2016)。

加齢は様々な疾患のリスクとなる。肺組織においても同様に、加齢により COPD や肺がんの罹患率は上昇する。この原因のひとつとして、肺組織内の老化細胞が疾患の生じやすい環境を形成していることが考えられる。代表者は COPD の主要病態である肺気腫モデルを用い、細胞老化が病態を増悪化する因子であることを明らかにした (Mikawa et al, Aging Cell 2018)。当該論文ではさらに、遺伝子改変に依存しない老化細胞除去方法として老化細胞特異的に細胞死を誘導する senolytic 薬を用いて、同様に肺気腫病態が抑制されることを報告した。

老化細胞による肺気腫病態増悪化には、肺組織内の炎症促進が重要であることを論文では記述したが、さらに最近の解析から、老化細胞による肺組織再生の障害も関与することを示す結果を得た (未発表)。また、別の呼吸器疾患モデルとして樹立した転移性肺がんモデルの解析からは、肺組織内の老化細胞が、がん細胞の転移が生じやすい環境をつくることを示す結果を得ている (当時未発表)。一方、米国のグループからは、老化細胞除去が特発性肺線維症を抑制することが報告されており (Schafer et al, Nat. Commun. 2017)、我々の研究結果と合わせ、呼吸器の病態において老化細胞は極めて重要な役割を持つことが強く示唆される。肺組織内の老化細胞の数は全間葉系細胞の 1% 以下と少ないことから (Hashimoto et al, JCI Insight 2016)、組織幹細胞やがんの肺転移に及ぼす影響は SASP などの働きによる老化細胞依存的な組織環境の変化に起因することが考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、治療が困難な呼吸器疾患に対する革新的な治療・創薬基盤開発を目的とし、COPD および転移性肺がんをモデルとして、老化細胞が病態を増悪化させる機構について培養細胞、モデル動物およびヒト検体を使用して包括的な解析を行い、創薬標的となる老化細胞の機能の探索を行った。

3. 研究の方法

1) 転移性肺がんモデルの解析

本研究ではメラノーマ肺転移モデルを用いて解析した。マウスメラノーマ細胞 B16-F10 をマウス尾静脈より導入すると、約 2 週間後に肺組織に転移結節の形成が観察される。ARF-DTR マウスでは肺組織の老化細胞を高い再現性を持って除去可能である (Hashimoto et al, JCI Insight 2016)。予備実験で既に老化細胞の除去がメラノーマの肺転移を抑制する結果を得ており、本計画では先ずこの実験を野生型マウスも用いて行い、老化細胞除去による肺転移への影響を確認・定量した。

ARF-DTR 及び野生型マウスに DT を投与し、肺胞洗浄液 (BALF) を調整して肺組織液性成分を抗体アレイにより解析し、老化細胞依存的に変動を示す因子のスクリーニングを行った。老化細胞依存的因子についてはさらに ELISA やウェスタンブロット法により定量解析を行っ

た。

上記の解析により同定した因子に対する中和抗体をマウスに投与し、がん細胞の肺転移に対する影響を観察した。

組換えタンパク質を準備し、**B16-F10** 細胞への影響を調べる。生物学的活性としてトランスウェルアッセイによる浸潤能評価、細胞増殖を調べた。さらに **RNA** 発現解析を行い、この因子がどのような遺伝子発現変化をもたらすのかについて調べた。

メラノーマ患者血清を購入し、血中の因子濃度と遠隔転移との関連について調べた。

2) 肺気腫モデルの解析

老化細胞除去が、肺組織幹/前駆細胞移植による肺気腫誘導後肺機能再生に及ぼす影響について調べた。先行研究において肺線維症モデルへの移植で有効性が認められた方法で採取した (**Henry et al, Stem Cells Transl. Res. 2015** ほか)。**ARF-DTR** マウスにエラストラーゼを経鼻投与して肺気腫を誘導後、老化細胞除去・非除去の 2 群に分け、肺組織幹/前駆細胞を尾静脈より移植した。移植を行ってから数週間後に呼吸機能検査、組織形態解析による肺組織機能再生の定量的評価を行った。

肺組織由来線維芽細胞を培養し、増殖中および細胞老化時の培養上清 (**CM**) を調製した。これら **CM** 存在下で肺組織幹/前駆細胞を培養し、**CM** が肺組織幹/前駆細胞の増殖、肺スフェロイド形成、分化誘導後の形質にどのような影響を及ぼすのか、*in vitro* で解析を行った。またこれらの細胞を同様に移植し、*in vivo* で再生能に与える影響について調べた。

4. 研究成果

1) 転移性肺がんモデルの解析

2ヶ月齢及び1年齢の **ARF-DTR** マウスにメラノーマ細胞を移植し、2週間後の肺組織における転移を観察したところ、2ヶ月齢と比べ1年齢マウスでは顕著に転移結節数の増加が認められた。しかしながら **DT** を投与して老化細胞を除去した **ARF-DTR** マウスでは転移結節の形成は抑制された。一方、野生型マウスでは **DT** 投与は、メラノーマの肺転移に影響しなかったため、転移結節数の変動は老化細胞依存的に生じる現象であることが示唆された。

ARF-DTR マウスおよび野生型マウスから調子した **BALF** を抗体アレイで解析し、老化細胞依存的に変動する液性因子のスクリーニングを行った。144種類のタンパク質を解析し、遊離 E カドヘリン (**seCad**) が老化細胞依存的に産生されることを示す結果を得た。ウェスタンブロットおよび **ELISA** 法においても同様の結果が得られた (図2) また血中の **seCad** 量も老化細胞依存的に変動することが、**ELISA** 法により示された (**Kawaguchi et al. iScience 2021**)。

次に **seCad** がメラノーマ細胞の肺転移においてどのような役割を持つのかについて解析した。野生型マウスに **seCad** 中和抗体を投与し、**B16-F10** 細胞を移植した。その結果コントロール抗体を投与したマウスに比べて、**seCad** 中和抗体を投与したマウスでは、顕著に肺組織にける転移結節数の低下が認められた。これらの結果から、メラノーマの肺転移には、老化細胞依存的に産生される **seCad** が重要な役割を持つことが強く示唆された。

次に **seCad** が **B16-F10** 細胞に直接作用して浸潤能を上昇させるのかについて、*in vitro* 浸潤アッセイにより評価した。マトリゲルコートしたトランスウェルを用いて、**seCad** 組換えタンパク質存在下で培養した時の浸潤能の変化について解析した。その結果、**seCad** 存在下で培養した **B16-F10** 細胞では顕著に浸潤能が上昇することが示唆さ

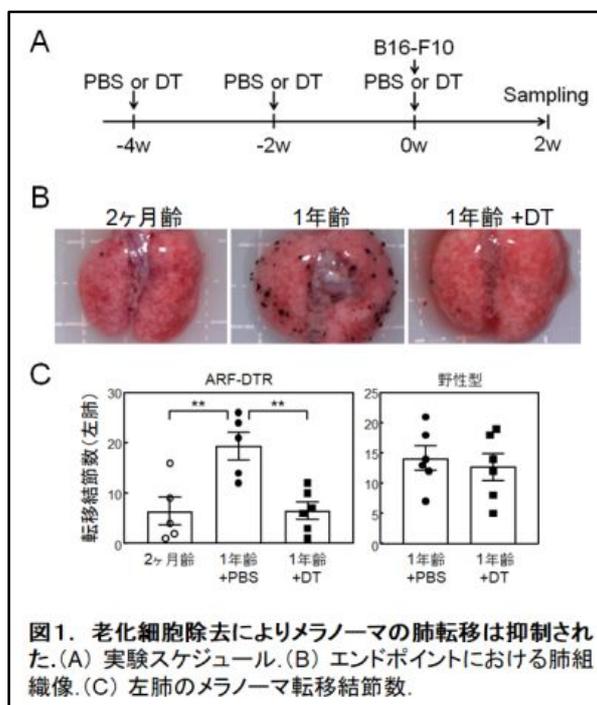


図1. 老化細胞除去によりメラノーマの肺転移は抑制された。(A) 実験スケジュール。(B) エンドポイントにおける肺組織像。(C) 左肺のメラノーマ転移結節数。

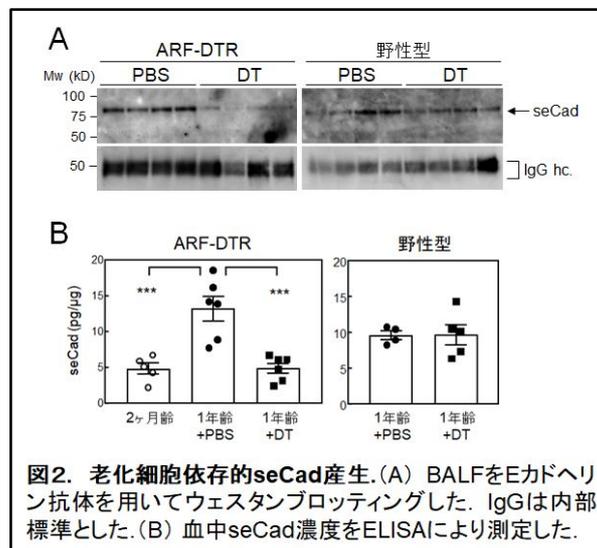


図2. 老化細胞依存的seCad産生。(A) BALFをEカドヘリン抗体を用いてウェスタンブロットングした。IgGは内部標準とした。(B) 血中seCad濃度をELISAにより測定した。

れた(図4)。

seCad のシグナル経路については不明である。**B16-F10** 細胞は **E** カドヘリンの発現が見られないことから、古典的なカドヘリン結合によるシグナルを介していることは考えにくい。そこでメラノーマ細胞で **seCad** がどのようなシグナルを活性化するのか解析を行い、少なくとも **PI3** キナーゼ経路が活性化されることを示す結果を得た。このシグナル経路の肺転移における役割について調べるために、**B16-F10** 細胞を **seCad** と **PI3** キナーゼ阻害剤で処理し、移植を行った。**seCad** で処理することにより、**B16-F10** 細胞の肺転移は促進されたが、**PI3** キナーゼ阻害剤で処理することによ

り、この作用は打ち消された。これらの結果から、**seCad** は **PI3** キナーゼ経路を活性化することにより肺転移を促進することが示唆された (*Kawaguchi et al. iScience 2021*)。

これらモデル動物の結果から、**seCad** がヒトメラノーマ患者においても重要な役割を持つ可能性が示唆された。ヒトにおいてメラノーマの肺転移は、加齢とともに増加することが知られている (*Gassenmaier et al. J Am Acad Dermatol. 2019*)。 **seCad** がメラノーマの予後に及ぼす可能性について検証するために、まず **seCad** による **B16-F10** 細胞の遺伝子発現変化をマイクロアレイで調べ、上昇する遺伝子群、低下する遺伝子群を抽出した。すべての遺伝子についてメラノーマ予後との相関について **Prognoscan** データベース ([http:// dna00.bio.kyutech.ac.jp/Prognoscan/](http://dna00.bio.kyutech.ac.jp/Prognoscan/)) で調べた結果、**seCad** で発現上昇する遺伝子群では、予後不良患者で発現上昇する遺伝子が濃縮されていた(図5)。

さらに健常人、遠隔転移がないメラノーマ患者、肺転移が認められているメラノーマ患者血清を購入し、血中の **seCad** 濃度を **ELISA** 法で測定したところ、健常人と遠隔転移のないメラノーマ患者の間では **seCad** 濃度に差は見られなかったが、肺を含む組織に遠隔転移が認められた患者では血中 **seCad** 濃度に有意な上昇が見られた。これらの結果から、老化細胞依存的に産生される **seCad** はヒトメラノーマにおいても遠隔転移を促進することが示唆され、また血中 **seCad** 濃度がメラノーマの予後予測因子として有用であることが期待された。

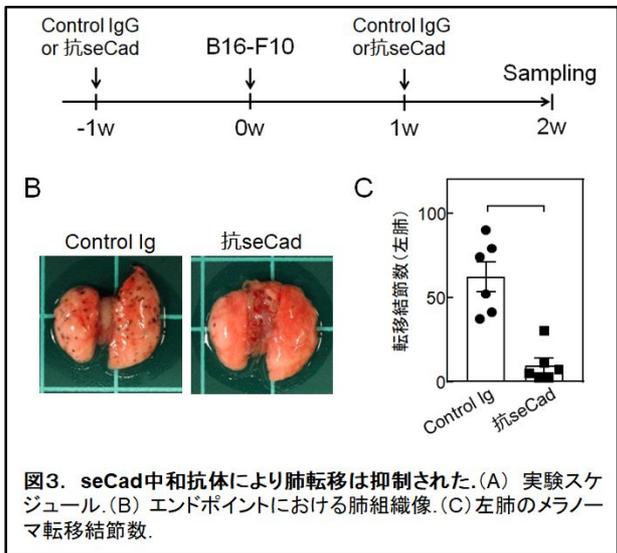


図3. **seCad** 中和抗体により肺転移は抑制された。(A) 実験スケジュール。(B) エンドポイントにおける肺組織像。(C) 左肺のメラノーマ転移結節数。

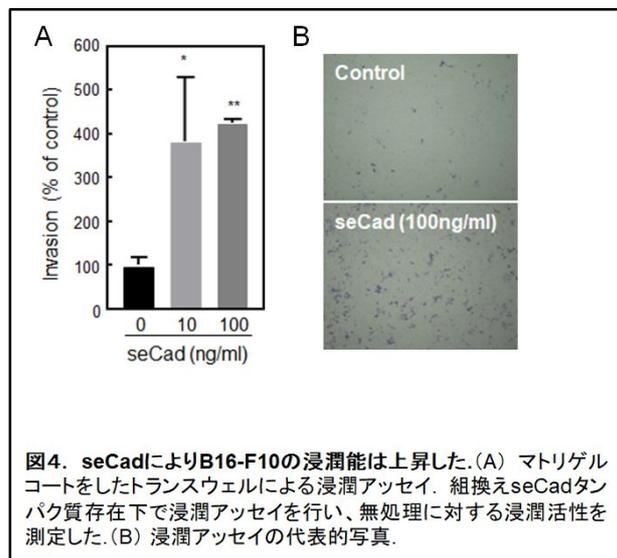


図4. **seCad**により**B16-F10**の浸潤能は上昇した。(A) マトリゲルコートをしたトランスウェルによる浸潤アッセイ。組換えseCadタンパク質存在下で浸潤アッセイを行い、無処理に対する浸潤活性を測定した。(B) 浸潤アッセイの代表的写真。

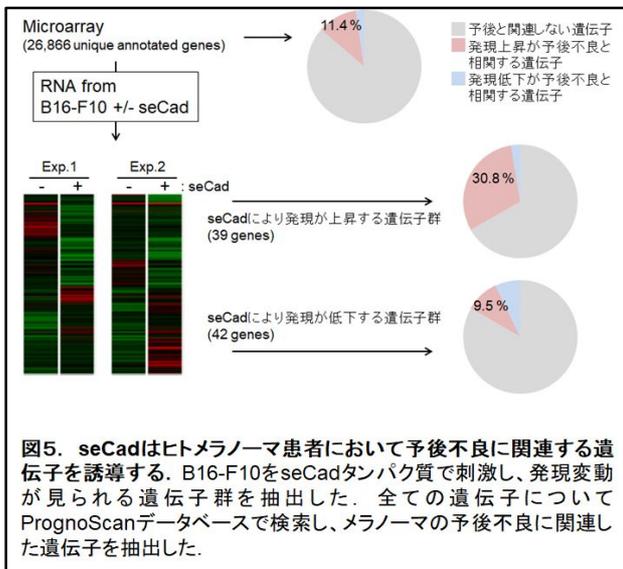


図5. **seCad**はヒトメラノーマ患者において予後不良に関連する遺伝子を誘導する。B16-F10をseCadタンパク質で刺激し、発現変動が見られる遺伝子群を抽出した。全ての遺伝子についてPrognoscanデータベースで検索し、メラノーマの予後不良に関連した遺伝子を抽出した。

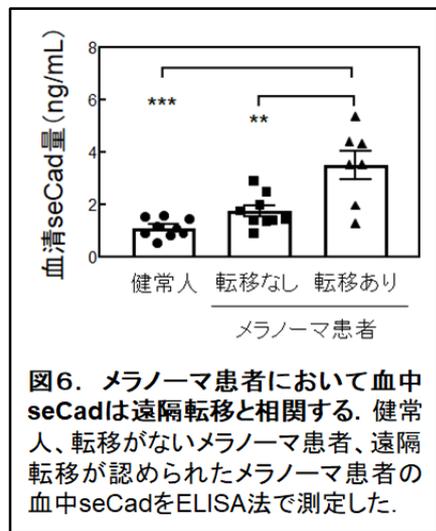


図6. メラノーマ患者において血中 **seCad** は遠隔転移と相関する。健常人、転移がないメラノーマ患者、遠隔転移が認められたメラノーマ患者の血中seCadをELISA法で測定した。

2) 肺気腫モデルの解析 (本項目の研究成果については論文作成中であるためデータは報告書では省略する)

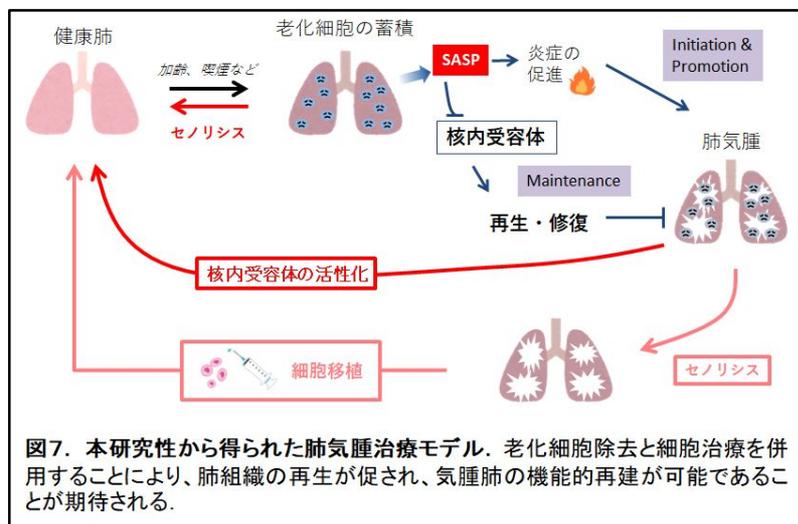
代表者の過去の研究成果から、肺組織の老化細胞を除去すると、エラスターゼ誘導性肺気腫モデルや喫煙モデルにおいて肺組織病態を緩和することが明らかになっている (**Mikawa et al. Aging Cell 2018; Mikawa et al. Biomolecules 2020**)。これらの結果から、老化細胞が肺気腫治療の標的として有効であることが示唆された。しかしながら、エラスターゼを投与し、肺気腫を発症させたマウスでは、老化細胞を除去しても呼吸機能の変化を含め治療的效果が認められなかった。しかしながら **EdU** 取り込み実験を行ったところ、老化細胞を除去した気腫肺では、細胞増殖の亢進が認められ、**Spc** 陽性細胞では特にこの傾向が顕著であった。**Spc** は肺胞表面を構成する **1** 型上皮細胞 (**AT1**) の前駆細胞である **2** 型肺胞上皮細胞 (**AT2**) およびその前駆細胞である **bronchoalveolar stem cell (BASC)** で発現していることから、肺組織の再生が老化細胞除去により亢進することが示唆された。

先行研究により、肺組織前駆細胞を肺線維症モデル動物に移植すると再生が促進されて病態が緩和することが報告されている (**Henry et al. Stem Cells Transl Med. 2015**)。エラスターゼ誘導性肺気腫モデルにこの前駆細胞を移植したところ、単独では変化が見られなかったが、老化細胞除去を行った肺気腫マウスでは呼吸機能の有意な改善が認められた。このマウス肺組織では **BASC** の活性が亢進しており、肺組織の再生がこの条件下では亢進していることが示唆された。

以上の結果から、老化細胞は肺再生に対して抑制性の作用を示すことにより病態を増悪化することが考えられた。肺組織の老化細胞はエラスターゼモデルにおいては主に間葉系の細胞に見られることから、老化細胞は **SASP** を介して非細胞自律的に肺前駆細胞に作用することが示唆された。この可能性について検証するために、増殖中もしくは細胞老化を起こしたヒト肺由来線維芽細胞培養上清 (**groCM** および **senCM**) を調製し、肺前駆細胞に対する影響を調べた。これら **CM** は細胞増殖に影響を与えなかったが、上皮系への分化誘導を行った際に、特定の分化マーカーの発現に顕著な変化が認められた。これらの結果から **SASP** 因子は肺組織前駆細胞の活性を変化させる作用を持つことが示唆された。さらにこれらの細胞を、老化細胞を除去した肺気腫マウスに移植したところ、呼吸機能の回復が **groCM** で処理した細胞よりも小さいことが示され、老化細胞が肺組織前駆細胞の活性を抑制することにより病態を増悪化することが示唆された。

肺組織前駆細胞を用いた先行研究において、前駆細胞から分泌される液性因子を投与するだけで肺再生が促進されることが示されている (**Dinh et al. Nature Commun. 2020**)。同様に前駆細胞由来の液性因子を調製し、セノリティック薬 **ABT-263** とともに肺気腫マウスに投与したところ、有意な呼吸機能の回復が認められた。これらの結果から、肺組織前駆細胞由来因子の中には気腫肺の再生を促進する因子が含まれ、老化細胞除去と併用することにより治療的效果を示すことが強く示唆された。また、**groCM** と **senCM** で処理した肺組織前駆細胞における液性因子 (**Dinh et al. Nature Commun. 2020**) の発現を調べたところ、複数の因子の発現に低下が認められた。興味深いことにそれらの中で最も発現低下が認められた因子の2つは、同じ核内受容体の標的遺伝子であることが報告されている。そこでこの核内受容体の活性について、ルシフェラーゼレポーターアッセイで調べたところ、**senCM** 存在下では顕著に核内受容体の転写活性化能が低下することが示唆された。一方、核内受容体の合成リガンドで肺組織前駆細胞を刺激すると、分化マーカーの発現様式に変化が見られることから、この経路が肺組織再生に関与する可能性が考えられた。この核内受容体の発現は **senCM** で処理することにより低下し、さらにヒト **COPD** 患者肺においても発現低下が見られることから、**COPD** 病態の増悪化に関与する可能性が示唆された。

以上の結果から、老化細胞除去と細胞移植を併用することにより気腫肺の機能的再建が可能であることが強く示唆された (図7)。老化細胞がこの核内受容体の発現を制御するメカニズム、および核内受容体の活性化が肺気腫病態にどのような影響を及ぼすのかについては今後の検討課題としたい。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9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 Kawaguchi Koichiro, Hashimoto Michihiro, Mikawa Ryuta, Asai Azusa, Sato Tadashi, Sugimoto Masataka	4. 巻 2
2. 論文標題 Protocol for assessing senescence-associated lung pathologies in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100993 ~ 100993
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2021.100993	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 Suda M, Shimizu I, Katsuumi G, Yoshida Y, Hayashi Y, Ikegami R, Matsumoto N, Yoshida Y, Mikawa R, Katayama A, Wada J, Seki M, Suzuki Y, Iwama A, Nakagami H, Nagasawa A, Morishita R, Sugimoto M, Okuda S, Tsuchida M, Ozaki K, Nakanishi-Matsui M, Minamino T	4. 巻 1
2. 論文標題 Senolytic vaccination improves normal and pathological age-related phenotypes and increases lifespan in progeroid mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 1117 ~ 1126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43587-021-00151-2	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 Kawaguchi Koichiro, Komoda Kaori, Mikawa Ryuta, Asai Azusa, Sugimoto Masataka	4. 巻 24
2. 論文標題 Cellular senescence promotes cancer metastasis by enhancing soluble E-cadherin production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103022 ~ 103022
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103022	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 川口耕一郎、杉本昌隆	4. 巻 279
2. 論文標題 SASPによる疾病発症メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 374 ~ 377
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 Hashimoto Michihiro, Goto Ayumi, Endo Yuki, Sugimoto Masataka, Ueda Jun, Yamashita Hitoshi	4. 巻 22
2. 論文標題 Effects of CREG1 on Age-Associated Metabolic Phenotypes and Renal Senescence in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	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) 10.3390/ijms22031276	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 Kawaguchi K., Hashimoto M., Sugimoto M.	4. 巻 541
2. 論文標題 An antioxidant suppressed lung cellular senescence and enhanced pulmonary function in aged mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 43-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.12.112	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 Johmura Y., Yamanaka T., Omori S., Wang T.W., 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 K.I., 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 Shimizu T., Yamada K., Suzumura A., Kataoka K., Takayama K., Sugimoto M., Terasaki H., Kaneko H.	4. 巻 61
2. 論文標題 Caveolin-1 Promotes Cellular Senescence in Exchange for Blocking Subretinal Fibrosis in Age-Related Macular Degeneration. Invest. Ophthalmol.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vis. Sci.	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) 10.1167/iovs.61.11.21	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 Yamada K., Kaneko H., Shimizu H., Suzumura A., Namba R., Takayama K., Ito S., Sugimoto M., Terasaki H.	4. 巻 9
2. 論文標題 Lamivudine Inhibits Alu RNA-induced Retinal Pigment Epithelium Degeneration via Anti-inflammatory and Anti-senescence Activities.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Transl. Vis. Sci. Technol.	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) 10.1167/tvst.9.8.1	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 -

1. 著者名 川口耕一郎、杉本昌隆	4. 巻 2
2. 論文標題 肺疾患における細胞老化の役割	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 552-559
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 杉本昌隆、川口耕一郎	4. 巻 56
2. 論文標題 老化細胞の除去 (senolysis) による加齢性疾患治療へのアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 1009-1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.11_1009	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 川口耕一郎、杉本昌隆	4. 巻 44-3
2. 論文標題 呼吸器の老化・疾患と細胞老化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 基礎老化研究	6. 最初と最後の頁 21-26
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 川口耕一郎、三河隆太、杉本昌隆	4. 巻 273
2. 論文標題 細胞老化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 332-337
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7件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Masataka Sugimoto
2. 発表標題 Senolysis: a potential approach against pulmonary aging and diseases.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本昌隆
2. 発表標題 呼吸器疾患における細胞老化の役割
3. 学会等名 第21回抗加齢医学会総会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Kawaguchi, Azusa Asai, Masataka Sugimoto
2. 発表標題 Senescence-dependent ectodomain shedding of E-cadherin promotes cancer metastasis.
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 Koichiro Kawaguchi, Kaori Komoda, Ryuta Mikawa, Azusa Asai, Masataka Sugimoto
2. 発表標題 Senescence-dependent alveolar factor promotes cancer metastasis.
3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉本昌隆
2. 発表標題 呼吸器疾患における細胞老化の役割
3. 学会等名 日本再生医療学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川口耕一郎、古茂田かおり、三河隆太、浅井あづさ、杉本昌隆
2. 発表標題 Alveolar senescence promotes lung metastasis of melanoma cells.
3. 学会等名 日本基礎老化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawaguchi K, Sugimoto M.
2. 発表標題 Senescence-dependent alveolar factor promotes metastatic lung cancer.
3. 学会等名 Mechanism of Aging, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 南野 徹	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 石井直明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 132
3. 書名 別冊「医学のあゆみ」 老化メカニズムの徹底究明 分子からアンチエイジングまで	

〔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	佐藤 匡 (Sato Tadashi) (10596993)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	
研究分担者	杉本 和史 (Sugimoto Kazushi) (60378370)	三重大学・医学部附属病院・准教授 (14101)	

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