

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01398

研究課題名(和文)細胞老化の統合的理解による発がん制御機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanisms underlying in vivo carcinogenesis by comprehensive analyses of cellular senescence

研究代表者

中西 真(Nakanishi, 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) 32,800,000円

研究成果の概要(和文)：細胞老化誘導過程において、リソソーム内に異常なタンパク質凝集体が生じ、これが原因となりCaMKII-p38MAPK-IL-1 alpha-NF-kB経路が活性化されて、細胞老化関連分泌現象(SPSP)が誘導されることが分かった。また老化細胞の生存はGlutaminolysisに依存しており、これを阻害すると老化細胞特異的に致死を誘導した。世界で初めて老化細胞を個体レベルで可視化し、解析可能なマウスモデルを作製した。また個体レベルで細胞老化誘導を制御可能なマウスモデルも作製した。興味深いことに、このマウスで細胞老化を誘導すると、個体の加齢性変化が促進した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により老化細胞特異的な除去技術のシーズが開発された。この技術により個体レベルで加齢性変化を改善することができた。現在日本は超高齢社会を迎えて加齢性変化を改善する技術が社会実装されれば社会全体に大きな貢献を果たすことは間違いない。

研究成果の概要(英文)：We found that there are many protein aggregates in lysosomes during senescence induction. These aggregates triggers activation of CaMKII-p38MAPK-IL-1 alpha-NF-kB axis, leading to the induction of SASP. Survival of senescent cells depends on activation of glutaminolysis and its inhibition induces mortality specifically in senescent cells. We develop mouse model in which senescent cells are visualized and can be analyzed at a single cell level. We also develop mouse model in which senescence induction can be regulated. Interestingly, aging process appears to be accelerated in these mouse after induction of senescence.

研究分野：分子腫瘍学

キーワード：細胞老化 p53 シングルセル解析 個体老化

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

正常細胞を試験管内で培養すると、ある一定回数の分裂の後に恒久的に増殖を停止し、細胞老化状態を呈する。この一定の分裂回数は、細胞種には依存せず、生物種により規定されることから、細胞老化は個体の寿命や老化と関連していると考えられた。その後、細胞老化はテロメア短小化のみならず、がん遺伝子活性化や DNA 損傷などのさまざまなゲノムストレスにより誘導されることが明らかとなった。非常に重要な事に、老化細胞は前がん病変で有意に蓄積しているが、悪性腫瘍病変では認められない。またほとんどのがん細胞において、細胞老化誘導に関わると考えられている *p53* や *pRb* 遺伝子に変異や欠失を認めることはよく知られた事実である。これらの事象は、個体における細胞老化誘導が重要ながん防御機構として機能していることを強く示唆している。一方、老化細胞は特異的に炎症性サイトカインや増殖因子を分泌し(Senescence Associated Secretory Phenotypes: SASP)、周囲の微小環境に影響を与えて慢性炎症場を形成することで発がんを促進する可能性についても提唱されている。

これまで細胞老化誘導機構について、細胞周期 G1 期の進行を制御するサイクリン依存性キナーゼ阻害たんぱく質 *p21* や *p16* が関わっていること、またがん抑制遺伝子産物 *p53* や *pRb* が老化誘導に必須の役割を果たしていることが明らかとなっていたが、その分子基盤はほとんど分かっていなかった。また、DNA 損傷などのゲノムストレスが、どのような情報伝達経路を活性化し、細胞老化を制御しているのかについても不明な点が多かった。申請者らは、細胞老化が細胞周期の G2 期特異的に *p53* が活性化されることにより、細胞分裂期を回避することで誘導されることを明らかにした。この分裂期回避を誘導する分子機構が、*p53* による *p21* の発現誘導を介した早期の APC/C<sup>Cdh1</sup> 活性化による分裂期制御たんぱく質群の分解と、*pRb* たんぱく質ファミリーを介した分裂期制御たんぱく質の転写抑制によることも解明した。重要なことに、個体内における老化細胞である母斑細胞も分裂期回避の結果生じることも明らかとなり、申請者の解明した機構は細胞老化の普遍原理であると考えられた。また、*Chk1* キナーゼ依存的な G2 期チェックポイントからの回復が、細胞老化誘導の感受性を決定していることも明らかにした。

一方、老化細胞の SASP については、慢性炎症場を形成し、細胞非自律的に発がんを促進すると考えられているが、SASP 誘導を制御する分子基盤についてはほとんど分かっていなかった。申請者らは、SASP 誘導に *p53* の機能抑制が必須であることを明らかにし、さらにこの機能抑制が SCF<sup>Fbxo22</sup> を介した、メチル化 *p53* 特異的なユビキチン化と分解により制御されていることを見出した (**Nature Commun 2016**)。実際、*Fbxo22* 欠失細胞では、細胞老化誘導刺激により恒久的増殖停止状態に入るが、SASP は有意に抑制されていた。

老化細胞は試験管内では長期にわたり生存することが可能であるが、個体内においては速やかに除去されていると考えられる。高齢個体では老化細胞除去機構に不全が起こり、老化細胞の蓄積から微小慢性炎症場を形成して発がんを促進する可能性が示唆される。しかしながら、老化細胞が個体内で除去される分子機構についてはこれまでほとんど分かっていない。申請者らは、老化細胞がアポトーシス細胞同様に、細胞膜表面にホスファチジルセリンを露出し、eat-me シグナルを発することでマクロファージに貪食されていることを見いだした (後述)。これらの知見は、加齢個体における老化細胞の蓄積が、eat-me シグナル異常を介した老化細胞除去機構の不全による可能性を示唆している。

## 2. 研究の目的

細胞老化は、分裂細胞に見られる恒久的増殖停止を特徴とする細胞形質で、様々な発がんストレスにより誘導され、個体の発がん防御に重要な役割を果たしていると考えられている。一方、老

化細胞の示す特異的性質である炎症性サイトカインや増殖因子分泌(SASP)は、周囲の微小環境に影響を与え、発がんを促進することも提唱された。しかしながら、細胞老化を制御する分子基盤がほとんど理解されていないため、これらの考えに対して未だ結論的な証拠は得られていない。申請者はこれまで細胞老化誘導・維持機構の解明に先駆的な成果を上げてきた。**本研究は、細胞老化誘導・維持・除去機構を統合的に理解することで、細胞老化が個体の発がんに果たす役割を解明することを目的とする。**

### 3. 研究の方法

本研究は、細胞老化誘導・維持・除去を標的とした老化細胞の統合的理解と、これらを利用した個体レベルでの老化細胞操作から、個体における発がん防御の分子基盤を明らかにするものである。従って、研究は主に培養細胞系を用いた老化細胞の統合的理解と、マウス個体を用いた発がん解析の2つのカテゴリーから構成される。

#### 培養細胞を用いた解析

##### (1) 細胞老化誘導機構の解明

申請者らのこれまでの研究から、G2 期において p53 が活性化されると、細胞分裂期回避が起こり、G1 期 4 倍体細胞が生じ、これが老化細胞の本体であることを明らかにしてきた。また、分裂期回避は、p53 による p21 の発現誘導を介した早期の APC/C<sup>dh1</sup> 活性化による分裂期制御たんぱく質群の分解と、pRb たんぱく質ファミリーを介した分裂期制御たんぱく質の転写抑制が同時に起こることにより制御される事もわかった。一方、細胞老化誘導刺激は Chk1 依存的な G2 チェックポイントを活性化させ、G2 期の細胞集団を増加することで老化効率を制御していることも証明した。以上のことを踏まえると、G2 チェックポイント活性化時間を規定するシステムが細胞老化誘導を上位で制御していることが考えられる。

##### (2) 細胞老化形質維持機構の解明

老化細胞は、炎症性サイトカイン・増殖因子分泌能 (SASP) を有するが、その分子基盤はほとんど分かっていない。本研究では、培養細胞を用いて SASP 誘導の分子基盤を明らかにする。

##### (3) 細胞老化除去機構の解明と除去技術の開発

個体内において老化細胞は、マクロファージ等の貪食細胞により速やかに除去されていることが分かっている。しかしながら、老化細胞のもつどの様なシグナルが貪食を制御しているのかについては全く不明である。本研究では老化細胞の特性を標的とした老化細胞特異的な致死誘導経路、あるいは致死誘導剤の開発を目指す。

#### マウス個体を用いた解析

##### (1) 細胞老化誘導促進マウスの樹立と解析

培養細胞を用いた解析から、非分解型 Caspase 発現トランスジェニック (TG) マウスでは、低レベルのゲノムストレスに対する細胞老化感受性が高まっていることが示されている。一方、培養細胞を用いた解析から、G2 期での特異的な p53 の活性化が細胞分裂回避を生じて細胞老化を誘導することが分かっている。以上のことから、個体レベルで G2 期に特異的に p53 を活性化できるマウスを作製し、加齢性変化の促進について解析を行う。

##### (2) 個体レベルでの老化細胞の可視化と 1 細胞解析

老化細胞は特異的に様々な炎症性サイトカインや増殖因子を分泌していることが知られており、周囲の微小環境に影響をあたえることで慢性炎症場を形成し、発がんに促進的に働くと予想されている。しかしながら、個体内のいつ、どの臓器の、どの組織に老化細胞が出現するのかに

については全くわかっていない。これらのことを明らかにし、個体内の老化細胞の特性を 1 細胞レベルで解析する目的で、内在性 p16 プロモーターを利用した老化細胞の蛍光可視化マウスを作製し、解析する。

### (3) 老化細胞除去による多様な加齢性変化や老年病の改善効果の解析

老化細胞の特性を標的とした老化細胞致死誘導技術を用いて、加齢マウス個体から老化細胞を除去した時の、加齢性変化や老年病の改善効果について解析する。

## 4. 研究成果

### 培養細胞を用いた解析

#### (1) 老化細胞の代謝特性と老化細胞除去技術の開発

G2 期特異的に p53 を活性化させることで細胞老化を誘導できることを利用して、ほぼ 100% 純化老化細胞を調整した。これを用いて、老化細胞特異的に致死を誘導する遺伝子をゲノムワイドな shRNA ライブラリーを用いてスクリーニングした。その結果、老化細胞は Glutamine 代謝に関わる GLS1 の活性にその生存が依存していることが分かった。従って、GLS1 阻害剤を投与すると老化細胞特異的に致死を誘導することが分かった。

#### (2) 老化細胞における SASP 誘導の分子基盤

老化細胞の詳細な解析から、老化細胞では小胞体中に異常なタンパク質凝集体が生じており、その結果、小胞体中から Ca イオンが流出し、CaMKII の活性化、p38MAPK の活性化、IL-1 の発現誘導を介して NF- $\kappa$ B が活性化され、様々な炎症性サイトカインの分泌が誘導されることが分かった。

### マウス個体を用いた解析

#### (1) 細胞老化誘導促進マウスの樹立と解析

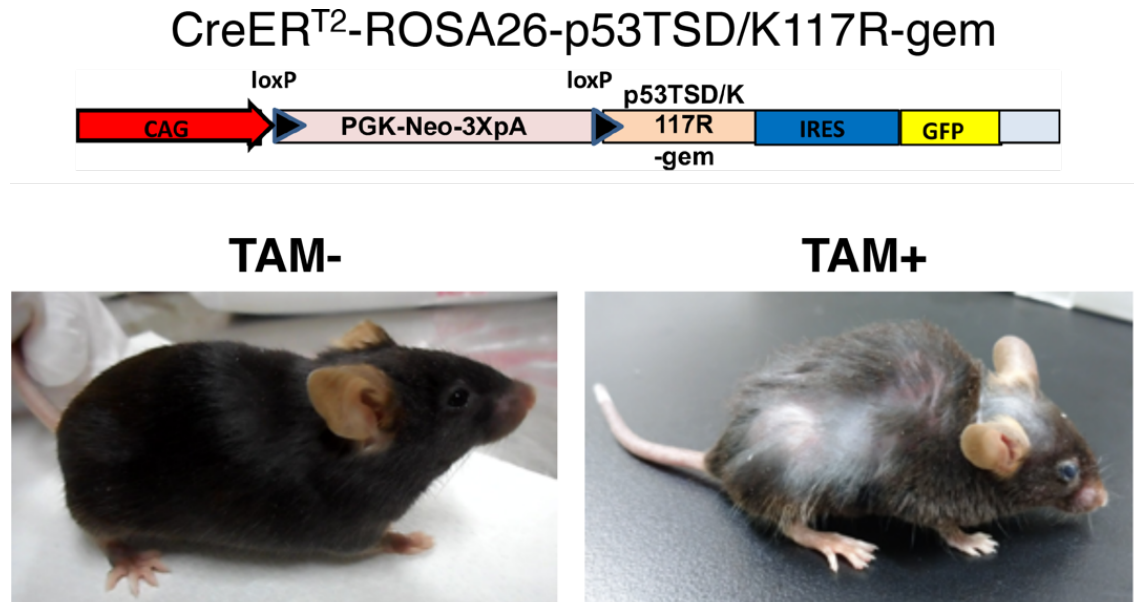


図 1 加齢促進マウス カセット遺伝子概要 (上図) とタモキシフェン投与 (下右)、非投与 (下左) 3 ヶ月後のマウス

前述した通り p53 が G2 期に活性化された場合に生じる細胞分裂期回避が原因の G1 期 4 倍体化が主たる原因である。このことから、活性型 p53 に geminin の分解デグロン (p53TSD/K117R-gem) を融合したタンパク質を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このカセット遺伝子は ROSA26 遺伝子座に CreERT<sup>2</sup> により切断を受けて発現可能となる (図 1)。3 ヶ月齢のマウスに 5 回タモキシフェンを投与したところ、3 ヶ月後には全身の臓器に様々な加齢性変化が誘導された

(図 2)。重要なことは、タモキシフェンの投与回数を調節することで加齢性変化の速度を制御できることで、これは世界で初めて加齢速度を制御可能なマウスである。

## (2) 個体レベルでの老化細胞の可視化と 1 細胞解析

老化細胞マーカーとして最も特異性や信頼性の面で高い遺伝子は p16 である。これまで p16 遺伝子座を利用して老化細胞を可視化する試みが世界的に行われてきたが、p16 プロモーター活性が非常に弱いため可視化することが困難であった。申請者らは p16 遺伝子座に CreER<sup>T2</sup> 遺伝子を組み込むことでタモキシフェン依存的に p16 陽性細胞において tdTomato を発現するシステムを構築した。このマウスは p16 陽性老化細胞を可視化することや、tdTomato 陽性細胞を用いたシングルセル解析が可能である (図 2)。

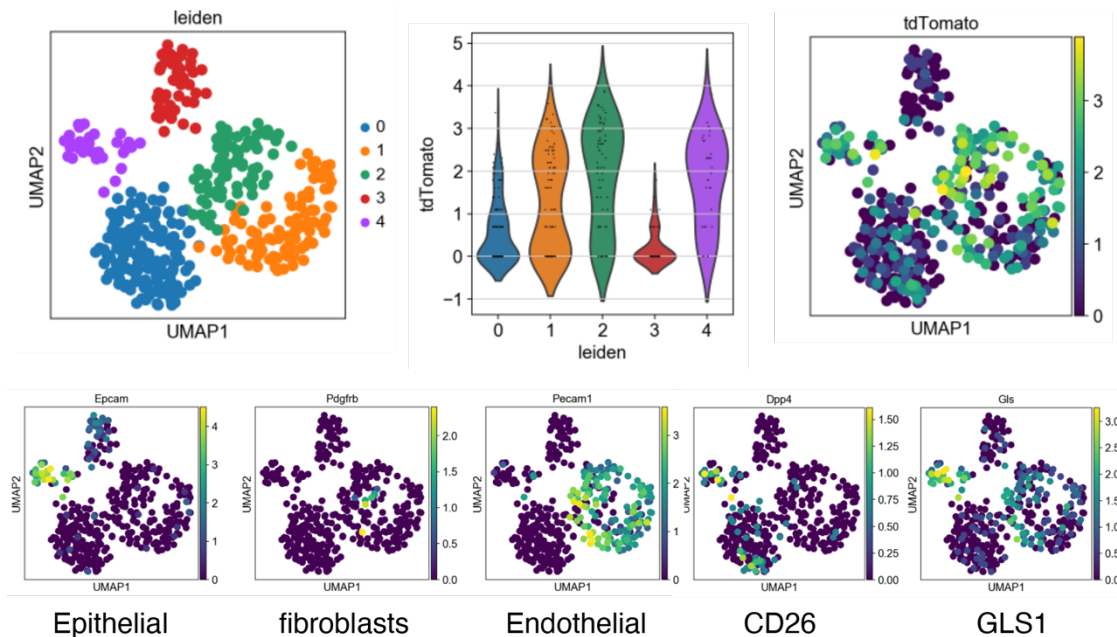


図 2 6 ヶ月齢マウス腎臓を用いた p16 陽性老化細胞のシングルセル解析

tdTomato シグナル (p16) は Epithelial, Fibroblasts, Endothelial のどの画分でも検出された。

## (3) 加齢個体からの老化細胞除去による加齢性変化の改善

これまで数種類の細胞老化除去薬物が報告されているが、特定の老化細胞限定や、効果や標的が曖昧であった。そのため、標的が明白で効果的に個体から老化細胞を除去できる技術の開発を行った。純化老化細胞に対して shRNA ライブラリーによるスクリーニングを行なった結果、Glutaminolysis の律速酵素である GLS1 が老化細胞特異的に生存に必須な遺伝子であることが分かった。Glutaminolysis の阻害剤を老齢マウスや肥満マウスに投与したところ、加齢や細胞老化によると考えられる様々な臓器・組織の病態・機能を改善した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Nakanishi Keiko, Niida Hiroyuki, Tabata Hidenori, Ito Tsuyoshi, Hori Yuki, Hattori Madoka, Johmura Yoshikazu, Yamada Chisato, Ueda Takashi, Takeuchi Kosei, Yamada Kenichiro, Nagata Koh-ichi, Wakamatsu Nobuaki, Kishi Masashi, Pan Y Albert, Ugawa Shinya, Shimada Shoichi, Sanes Joshua R, Higashi Yujiro, Nakanishi Makoto	4. 巻 29
2. 論文標題 Isozyme-Specific Role of SAD-A in Neuronal Migration During Development of Cerebral Cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 3738 ~ 3751
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1093/cercor/bhy253	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 Mishima Yuichi, Brueckner Laura, Takahashi Saori, Kawakami Toru, Otani Junji, Shinohara Akira, Takeshita Kohei, Garvilles Ronald Garingalao, Watanabe Mikio, Sakai Norio, Takeshima Hideyuki, Nachtegaal Charlotte, Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto, Arita Kyohei, Nakashima Kinichi, Hojo Hironobu, Suetake Isao	4. 巻 25
2. 論文標題 Enhanced processivity of Dnmt1 by monoubiquitinated histone H3	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 22 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1111/gtc.12732	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, Mulholland Christopher B., Bultmann Sebastian, Kori Satomi, Endo Akinori, Saeki Yasushi, Qin Weihua, Trummer Carina, Chiba Yoshie, Yokoyama Haruka, Kumamoto Soichiro, Kawakami Toru, Hojo Hironobu, Nagae Genta, Aburatani Hiroyuki, Tanaka Keiji, Arita Kyohei, Leonhardt Heinrich, Nakanishi Makoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Two distinct modes of DNMT1 recruitment ensure stable maintenance DNA methylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1222-1222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41467-020-15006-4	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 Johmura Y, Maeda I, Suzuki N, Wu W, Goda A, Morita M, Yamaguchi K, Yamamoto M, Nagasawa S, Kojima Y, Tsugawa K, Inoue N, Miyoshi Y, Osako T, Akiyama F, Maruyama R, Inoue JI, Furukawa Y, Ohta T, Nakanishi M.	4. 巻 128
2. 論文標題 Fbxo22-mediated KDM4B degradation determines selective estrogen receptor modulator activity in breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 5603-5619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1172/JCI121679.	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 Nishimura K, Johmura Y, Deguchi K, Jiang Z, Uchida KSK, Suzuki N, Shimada M, Chiba Y, Hirota T, Yoshimura SH, Kono K, Nakanishi M.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cdk1-mediated DIAPH1 phosphorylation maintains metaphase cortical tension and inactivates the spindle assembly checkpoint at anaphase.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat commun.	6. 最初と最後の頁 981-981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41467-019-08957-w.	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 Nakanishi K, Niida H, Tabata H, Ito T, Hattori M, Johmura Y, Yamada C, Ueda T, Takeuchi K, Yamada K, Nagata KI, Wakamatsu N, Kishi M, Pan YA, Ugawa S, Shimada S, Sanes JR, Higashi Y, Nakanishi M.	4. 巻 -
2. 論文標題 Isozyme-Specific Role of SAD-A in Neuronal Migration During Development of Cerebral Cortex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cereb Cortex.	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) doi: 10.1093/cercor/bhy253.	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 Yamaguchi, L., Nishiyama, A., Misaki, T., Johmura, Y., Ueda, J., Arita, K., Nagao, K., Obuse, C. and Nakanishi, M.	4. 巻 7
2. 論文標題 Usp7-dependent histone H3 deubiquitylation regulates maintenance of DNA methylation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-00136-5.	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 Ishiyama, S., Nishiyama, A., Saeki, Y., Moritsugu, K., Morimoto, D., Yamaguchi, L., Arai, N., Matsumura, R., Kawakami, T., Mishima, Y., Hojo, H., Shimamura, S., Ishikawa, F., Tajima, S., Tanaka, K., Ariyoshi, M., Shirakawa, M., Ikeguchi, M., Kidera, A., Suetake, I., Arita, K. and Nakanishi M.	4. 巻 68
2. 論文標題 Structure of the Dnmt1 Reader Module Complexed with a Unique Two-Mono-Ubiquitin Mark on Histone H3 Reveals the Basis for DNA Methylation Maintenance.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell	6. 最初と最後の頁 350-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.	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 Suzuki, A., Okuda, K., Yano, M., Oda, R., Sakane, T., Kawano, O., Haneda, H., Moriyama, S., Nakanishi, M. and Nakanishi, R.	4. 巻 14
2. 論文標題 Exon 7 splicing variant of estrogen receptor is associated with pathological invasiveness in smoking-independent lung adenocarcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncol Lett	6. 最初と最後の頁 891-898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2017.6216. Epub	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 Iwata, T., Uchino, T., Koyama, A., Johmura, Y., Koyama, K., Saito, T., Ishiguro, S., Arikawa, T., Komatsu, S., Miyachi, M., Sano, T., Nakanishi, M. and Shimada, M.	4. 巻 12
2. 論文標題 The G2 checkpoint inhibitor CBP-93872 increases the sensitivity of colorectal and pancreatic cancer cells to chemotherapy.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0178221. eCollection	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 Negishi, Y., Miya, F., Hattori, A., Johmura, Y., Nakagawa, M., Ando, N., Hori, I., Togawa, T., Aoyama, K., Ohashi, K., Fukumura, S., Mizuno, S., Umemura, A., Kishimoto, Y., Okamoto, N., Kato, M., Tsunoda, T., Yamasaki, M., Kanemura, Y., Kosaki, K., Nakanishi, M. and Saitoh, S.	4. 巻 18
2. 論文標題 A combination of genetic and biochemical analyses for the diagnosis of PI3K-AKT-mTOR pathway-associated megalencephaly.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Med Genet	6. 最初と最後の頁 4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12881-016-0363-6.	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19件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 6件）

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 細胞老化の代謝的特性とSenolysis
3. 学会等名 第28回 日本Cell Death学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 細胞老化と加齢性疾患
3. 学会等名 第81回 日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 Metabolic vulnerability in senescent cells
3. 学会等名 第42回 日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中西 真、西山 敦哉、有田 恭平
2. 発表標題 DNA維持メチル化とDNA複製の共役機構
3. 学会等名 第12回 エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 脂質代謝異常による老化細胞蓄積と老年病発症機序の解明
3. 学会等名 第29回研究成果発表会 第1回早石修記念賞記念式典・記念講演
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 ゲノムストレスによる細胞老化誘導と個体老化における役割
3. 学会等名 ゲノム創薬・医療フォーラム 第10回談話会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Role of Cellular Senescence in Carcinogenesis.
3. 学会等名 第37回 札幌国際がんシンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Molecular coupling between DNA methylation maintenance and DNA replication.
3. 学会等名 EMBO Workshop Cellular signaling and cancer therapy.(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 発がんにおける細胞老化の役割
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 ゲノムストレスによる細胞老化誘導と個体老化
3. 学会等名 第13回 臨床ストレス応答学会大会シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Role of Cellular Senescence in Carcinogenesis.
3. 学会等名 Genoproteomic Signature of Human Diseases. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 人はなぜ老化するの？
3. 学会等名 豊明市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化とがん
3. 学会等名 先端医学研究交流セミナー in Sapporo がん・白血病-先端研究の現状 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 老化細胞特有の代謝特性と形質維持
3. 学会等名 第29回 フォーラム・イン・ドージン (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Molecular coupling between DNA methylation maintenance and DNA replication.
3. 学会等名 L'Institut Curie (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Molecular coupling between DNA methylation maintenance and DNA replication.
3. 学会等名 University of Copenhagen (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Makoto Nakanishi
2. 発表標題 Mechanism of senescence induction and maintenance and their role in aging
3. 学会等名 東北大学研究推進・支援基地の創出センター/Aging Science: from Molecules to Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 エピゲノム修飾を介したオートファジー制御とがん
3. 学会等名 がんシリーズ第6回 エピゲノム情報に基づくがんの制御
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中西 真
2. 発表標題 細胞老化と前立腺疾患
3. 学会等名 第20回 UPTシンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 城村 由和、中西 真	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 8
3. 書名 アンチ・エイジング医学-日本抗加齢医学雑誌	

1. 著者名 城村 由和 中西 真	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学 2017年9月号	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計2件

産業財産権の名称 がんの予後判定方法	発明者 中西 真	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-177864	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 老化細胞を除去する方法、および老化細胞の調整方法	発明者 中西 真	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-210300	取得年 2018年	国内・外国の別 国内

〔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
---------------------------	-----------------------	----