

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04037

研究課題名(和文) 早老症の遺伝原因同定と、正常加齢への寄与の検索

研究課題名(英文) Discovery of novel progeroid syndrome loci and contribution to normative aging

研究代表者

OSHIMA JUNKO (OSHIMA, JYUNKO)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号：80792275

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：一連の研究結果から、DNA損傷が基盤にある早老症の分子病態において、早老症候群変異を有する細胞は、カロリー制限やラパマイシン(mTOR経路抑制剤)などのミトコンドリアの相互作用の関与を考慮することにより、長期の使用でオートファジーレベルが正常に近いレベルまで低減し、DNA損傷蓄積の減少と細胞増殖速度の回復が見られる可能性が示唆された。よって、創薬標的候補のひとつとして、p38MAPK阻害剤が有用である可能性も十分に想定され、その阻害効果としてDNA損傷蓄積の減少・細胞寿命の延長が期待できることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究のように国際コンソーシアムを用いて早老遺伝子候補を発見することでその分子基盤が明らかにされ、更に遺伝子が早老表現型を起こすメカニズムが分子レベルで解明し、動物モデルで実証していくことは、有効な治療薬のないこの難病と正常の老化制御の接点で機能する遺伝子や分子群のシグナル研究分野において非常に重要である。また、早老遺伝子が、どの程度加齢疾患の進行や寿命に関連するかを人口学的に調査し、老化の過程への関与を明らかにするような社会疫学的/遺伝学的融合研究の推進も重要である。これらの研究は、早老症の有効な治療法、加齢関連疾患の治療、一般高齢者の健康維持の開発、健康長寿社会の実現に大いに貢献できる。

研究成果の概要(英文)：From results of this study, in the molecular pathophysiology of progeria syndrome based on DNA damage, cells with its causative mutations can be considered by accounting for the involvement of mitochondrial interactions via caloric restriction as well as rapamycin (mTOR pathway inhibitor). It was suggested that autophagy level may be reduced to near normal level with long-term use, and thereby the DNA damage accumulation may be reduced and subsequently cell proliferation rate may be restored. Taken together, it is fully assumed that the p38MAPK inhibitor would be useful as one of the drug discovery targets, and it was shown that the inhibitory effect can be expected to reduce the accumulation of DNA damage and prolong the cell life.

研究分野：早老症

キーワード：遺伝学 ゲノム 老化 内科 早老症

## 1. 研究の学術的背景

ワーナー症候群は、成人発症の早老症で、DNA ヘリケースをコードする WRN 遺伝子の変異によって生じる (Yu et al., *Science* 1996;324:797)。典型的なワーナー症候群の臨床的特徴は、“加齢のカリカチュア”として表現される。実際、出生時の表現型は正常であり、思春期の身長増加がないことを発端に、20 歳代から加齢性変化(容貌)が加速する。30 歳代には、白内障・糖尿病、ついで骨粗鬆症・動脈硬化症などの中老年疾患を早期に発症する (Oshima et al., *GeneReview* 2014)。ワーナー患者の繊維芽細胞は、増殖能が低下しており、染色体異常は特徴的な“多彩な転座モザイク”を認める。そのような背景の中、研究代表者らは、ワーナー症候群の全容解明とその克服を目指す目的で、1988 年にワーナー症候群国際レジストリー(米国)(www.wernersyndrome.org)を立ち上げた。1996 年の WRN 発見後、世界中に及ぶ早老症に解析対象を広げて、その病因解明研究を推進している。しかしながら、臨床的に診断された現在ワーナー症候群の内、約 20%は WRN 変異を認めず、“非定型”と分類され、その原因解明が希求されている。そこで、国際コンソーシアム/レジストリーを組織して、運営に当たっている (Yokote et al., *Hum Mut*, in press)。

早老症の原因として、研究代表者が同定した WRN 遺伝子の変異がよく知られているが、その後の研究により、ゲノム維持・核内構造・糖脂質代謝などに影響を与える多彩な機能を持ち、主には DNA 修復作用(単鎖または二重鎖切断修復を含む)を有することがわかってきた。重要なことに、複数の疫学的研究から、WRN の多様性が動脈硬化の重症度や 100 歳以上の長寿に寄与することが示された。即ち、早老症研究は希少疾患にとどまらず、がんや動脈硬化・生活習慣病などの多くの加齢性疾患やエイジング研究としての大きな意義を持つのである (PLoS One. 2012;7:e29848)。従って、これらの制御分子基盤の解明は、その正常老化への応用的研究や学術的波及効果をもたらすのである。

## 2. 研究の目的

目的 1. 未知の早老症原因遺伝子の探索と候補遺伝子の同定。ワーナー・レジストリーで原因不明の症例を対象に、NGS による whole exome sequence を array CGH と HapMap linkage と組み合わせることで原因となる遺伝子変異の候補を探索し、そのターゲットシーケンスと遺伝学的連関解析を行う。

目的 2. 目的 1 で発見された原因遺伝子の変異について、原因であることの生物学的機能解析を実施する。患者から得られた細胞あるいは実験的に突然変異を導入した細胞を用いて、細胞加齢のパラメーターと新規に発見された遺伝子の性質から考慮されるパラメーターを定量的に解析し、その生物学的メカニズムを解明する。

目的 3. 将来的な早老症薬物治療法開発を念頭に、臨床前実験を開始する。現在ワーナー症候群を含めた早老症で、臨床前実験あるいは臨床試験中の薬物を目的 2 で用いた細胞でその効果を試験する。本研究中に新しい知見がある時はこれも加えて行う。

## 3. 研究の方法

本研究では、早老症原因遺伝子のゲノムワイドの探索とその機能解析を通じて、加齢加速のメカニズム解明とそのがん・動脈硬化など加齢性疾患への応用を目指す。方法は、本邦および国際ワーナー・レジストリー患者を対象(WRN 変異ジェノタイプング済みの 24 家系・随時追加症例)に、NGS によるエクソーム・シーケンシングをトリオ(患者と両親)で解析する。更に arrayCGH と HapMap linkage 解析を組み合わせ、新規候補遺伝子を同定する。未知の早老症原因となる新たな遺伝子候補に対し、CRISPR/Cas9 などを用いた in vitro の実験と患者フェノタイプとの相関解析を通じて、生物的・病態生理学的検証と、早老症治療に向けた薬物実験を細胞レベルで行う。国内・国外の多種のレジストリーと緊密な連携を継続/発展させ、共同研究の効率的推進に努めることを目指した。

## (目的1)

2009年以前には、遺伝子疾患の原因となる変異の検索は、HapMap linkage が主で、arrayCGH や染色体解析(主に、転座)と組み合わせて得られた候補遺伝子のサンガー法塩基配列決定でなされた。2009年にワシントン大学の Nickerson 教授らによる次世代シーケンシングの開発後、これが現在の主流である。次世代シーケンシングによるメンデル性疾患の発見成功率は、概ね25%前後であるが、ワシントン大学施設では~40%を報告している (Am J Hum Genet. 2015;97:199)。バイオ・インフォマティクスの洗練と次世代機械技術の進歩で、今後も成功率の改善が予想される。マイクロ RNA やエピジェネティックの変異で調節領域に変化が起きるものは、現方法では限界があるが、臨床疾患に応用されうる手技が開発されるつど本研究に使用する。

本プロジェクトの次世代シーケンシング千葉大学医学部ならびにワシントン大学メンデル性疾患ゲノムセンターの施設で行う。後者の利点は、既に14,000以上のヒトの総エクソームないしは総ゲノムの次世代シーケンシングを行っており、品質管理、実験工程、データ解析が自動化されている。データ解析は、それまで集計データと他の公共のデータを組み入れたプログラムは SeattleSeq Annotation Server (Nat Rev Genet. 2011;12:745) を主に用いて千葉大学で行なう。このプログラムでは、既知の疾患遺伝子を検索後、遺伝多様性はいずれかの集団で一般頻度が0.5%以上のものは除外され、アミノ酸変異による蛋白機能変化の予測は数々のプログラム (PolyPhen, PhastCons, GERP など) を取り入れた CADD スコアを用いて、一人につき約2000以上ある変化の中から原因遺伝子の候補が絞り込まれる (Kircher et al., Nat Genet. 2014;46:310)。原因遺伝子の候補となったものについて、臨床症状と照らし合わせ、既存の動物モデルの表現型を踏まえた上で、サンガー法で変異の存在を再確認し、家族内でのセグリゲーションを確認する。上記の方法で遺伝的因果関係が成立した遺伝子については、他の原因不明の早老症例でも変異の有無を検索する。

この過程で一番の困難は(1)多くの候補遺伝子の中から一つに定まらない、(2)1患者に複数の明らかに病原となる変異があるで、いずれも同じ遺伝子に変異のあり共通の症状をもつ患者を複数確認することが解決につながる。このために作られた、国際遺伝症例マッチサイト (Genematch.org) を用いて、国内外との未解決症例と比較する。

開発当初は次世代シーケンシングの前に arrayCGH で広域わたるゲノムの変化が無いことを確認したが、現在は arrayCHG で得られる情報の一部(ヘテロの欠損など)が次世代シーケンシングでもやや得られることから、次世代シーケンシングを第一手法とし、arrayCHG とそれに続く HapMap linkage は必要に応じて行なわれている。

このプロジェクトの目的は、総ての早老症患者の原因を解明することではなく、現在の手法で1例でも多くその原因を究明することである。国際レジストリーの例では、表1にあるように、様々な世界地域で異なった原因遺伝子が発見され、症例数に関わらずその意義を貢献していることから、ワーナー・レジストリー症例の解析が待たれる。

## (目的2)

目的1で遺伝子変異と表現型の因果関係が遺伝学的に確認されたものについて、細胞レベルで因果関係を生物的に実証する。これには、患者由来と健常家族由来の線維芽細胞および/またはリンパ芽球様細胞株を用いる。同時に、発見された変異を導入したヒト線維芽細胞に作成するが、比較的長い細胞寿命を有することが知られている正常ヒト線維芽細胞株を用いる。導入する変異は、変異のタイプに応じて siRNA、CRISPR または過剰発現を用いる。第一選択は相同組換えを利用した CRISPR システムで、現在は Cas9 とガイド RNA をゲノム挿入レンチウイルスで、相同組換えドナーDNA はアデノ随伴ウイルスを用いたシステムを用いているが (Biotechnol J. 2015;10:258)、オフターゲット効果をサザン分析する必要が今だある。CRISPR で予期しない問題がある場合は、劣性遺伝の変異は siRNA、優性遺伝は変異体 cDNA の過剰発現を用いる。

検査する細胞の表現型は、遺伝子産物の機能と突然変異のタイプによる。詳細は、既存の文献ならびに、その分野のエキスパートとの共同研究で、適切なコントロールを用いて実施する。上

図の例は、POLD1 変異細胞で細胞周期 G2 の増加、SPRTN 変異細胞では染色体異常、MDM2 変異細胞では p53 とその下流遺伝子の誘導、SAMHD1 変異細胞では細胞内の dNTP プールの変化である。早老症細胞の大部分は、DNA 損傷の蓄積の増加と p53 活性の上昇があることから、二重鎖損傷のマーカー(53BP1 の免疫染色など)と p53 活性 (p21 の誘導など) は全例で検討していく。必要に応じて変異蛋白のアッセイ(酵素活性測定など)もなされる。

### (目的3)

新規早老症の特性評価の一部として、mTOR 経路阻害剤および p38MAPK 阻害剤に対する反応を細胞レベルで検討する。mTOR 経路は老化の重要な調節因子で、栄養豊富な環境(高 mTOR 活性)での細胞増殖を促進し、栄養の乏しい環境(低 mTOR 活性)では幹細胞維持に資源を転換する(Nature. 2013;493:338)。WRN 欠損線維芽細胞は、短期の mTOR 経路阻害剤によって一過性にオートファジー上昇と増殖能低下が見られた後、長期の使用で細胞増殖能の回復と DNA 損傷の減少することが複数の研究室で観察されている(Aging Cell. 2014;13:573)。用いる mTOR 経路阻害剤には、将来的に患者での使用を考慮し、現在 TAME スタディー(80 歳以上の一般高齢者で健康維持を試験)で用いられるメトホルミンを含める。

p38MAPK は、DNA 損傷によるストレスシグナル伝達を媒介するもので、2つの腫瘍抑制経路、p53/p21 および pRb/p16Ink4a を活性化し、線維芽細胞の早期老化を誘発する(Nat Med. 2015;21:1424)。p38MAPK を標的阻害剤は、ワーナーを含むゲノム不安定性症候群に由来する線維芽細胞において p21 の蓄積および抑制増殖能力を回復しすることが示された (Biogerontology. 2013 ;14:47-62)。早老モデルマウスで、p16Ink4a を発現する細胞を除去することによりその寿命が延びた報告がある(Nature. 2011;479:232)。よって、p38MAPK 阻害剤効果のメカニズムは、p16Ink4a 抑制、ならびに、GATA4-NF- $\kappa$ B を介する慢性炎症サイトカイン(SASP)分泌の調節によると考える(Science 2015;349:1504; EMBO J. 2011;30:1536-48)。mTOR 阻害剤、p38MAPK の選択的阻害剤の加え、本研究推進期間中に新たに開発報告された薬剤も適宜実験項目に加える。

## 4. 研究成果

本研究計画の第一の目的として、未知の早老症原因遺伝子の探索と候補遺伝子の同定を目指して、ワーナー・レジストリーで原因不明の症例を対象に、次世代シーケンシングによる whole exome sequence を array CGH と HapMap linkage と組み合わせて原因となる遺伝子変異の候補の探索を行った。今回、過去の知見も含めて、WRN に加え、国際レジストリーの症例で報告されている新たな早老症遺伝子として、LMNA、POLD1、SPRTN などが検出された(表1)。

表1. 成人発症早老症の原因遺伝子候補 — 国際レジストリーの解析結果

遺伝子座	蛋白機能	遺伝	発見法	例数	国
<i>WRN</i>	DNA ヘリケース	劣性	Positional cloning	143	日本、欧米多数
<i>LMNA</i>	核構造蛋白	優性	類似疾患	11	欧米
<i>POLD1</i>	ポリメラーゼ	優性	類似疾患	7	欧米
<i>SPRTN</i>	DNA 修復	劣性	次世代シーク	1 (+1)	モロッコ
<i>MDM2</i>	p53 抑制	劣性	HapMap linkage	3	エジプト
<i>SAMHD1</i>	核酸プール	劣性	次世代シーク	1	トルコ
Mosaic trisomy 8	染色体異常	—	Array CGH	1	米国
Unknown				62	

さらに、新規の遺伝子として、早老症候補遺伝子を同定することに成功した。これらの遺伝子については、SeattleSeq Annotation Server を主に用いて、バイオインフォマティクス解析を実

施した。このプログラムは、既知の疾患遺伝子を検索後、遺伝多様性について、一般頻度が0.5%以上のものを除外し、アミノ酸変異による蛋白機能変化の予測のために、数々のプログラムを用いて、一人につき約2000以上ある変化の中から原因遺伝子の候補を絞り込むものである。原因遺伝子の候補となったものについて、サンガー法で変異の存在を再確認し、家族内でのセグリゲーションを確認した結果、putative genesとしている。このように目的1に関しては、ワーナー・レジストリーで原因不明の症例を解析対象に、次世代シーケンシングによるwhole exome sequenceをarray CGHと HapMap linkageと組み合わせて原因となる遺伝子変異の候補の探索を行うことが、計画通り実施できた。さらに、ワシントン大学のインフラとして使用できるサーバーとバイオインフォマティクス手法を利用できた結果、既存のWRN遺伝子変異に加え、新規の早老症候補遺伝子を同定することに成功した。

目的2および3に関しては、原因不特定の早老症(既存の24家系に新規を加える)の原因遺伝子同定と機能解明により、早老症分子基盤に基づいた、加速老化のメカニズムとその正常老化における役割を明らかにする研究を実施した。この研究成果を通して、革新的な早老症治療と健康長寿の確立を目指している。

具体的には、発見された原因遺伝子の変異について、原因であることの生物学的機能解析として、siRNAスクリーニングを用いて、抗早老症効果を示す遺伝子発現プロファイル変化解析を行い、早老症を更に強める遺伝子群や、抗早老効果を有意に認める遺伝子群を同定するという大きな成果を得た。なかでも、抗早老効果としてのMSH6やFBXL19などや、早老促進としてのMED10TDRD7など、興味深い遺伝子の関与が示唆された。

特に重要な知見として、国際レジストリーの症例で報告された21歳のエジプト人男性早老症患者において、HapMap linkage解析からp53抑制機能を有するMDM2遺伝子の劣性遺伝型の変異の同定に成功した。検証的解析を実施した結果、サンガーシークエンス法を用いて、MDM2変異の変異が家族内でセグリゲーションしていることが確認された。この早老症のputative genesの生物学的意義をin vitroのcell-based assayを用いて検証した。結果、MDM2変異体を持つ線維芽細胞で、3 $\mu$ Mアドリアマイシン処理後のp53シグナルの応答が顕著に上昇していることが明らかとなり、DNA損傷蓄積の増加とp53活性の上昇が早老症メカニズムの中心に位置する可能性が示された。これらの研究成果は、寿命を延ばす効果が期待できる薬や方法の新たな標的として、MDM2-p53シグナルが重要であり、さらにカロリー制限やラパマイシン(mTOR経路抑制剤)などのミトコンドリアの相互作用を研究することで、早老症の新規発症機序とそれに基づく治療法開発につながるものとなった。

これらの一連の研究結果を総合的に考察すると、DNA損傷が基盤にある早老症の分子病態において、早老症候群変異を有する細胞は、カロリー制限やラパマイシン(mTOR経路抑制剤)などのミトコンドリアの相互作用の関与を考慮することにより、長期の使用でオートファジーレベルが正常に近いレベルまで低減し、DNA損傷蓄積の減少と細胞増殖速度の回復が見られる可能性が示唆された。従って、創薬標的候補のひとつとして、p38MAPK阻害剤が有用である可能性も十分に想定され、その阻害効果としてDNA損傷蓄積の減少・細胞寿命の延長が見られることが予想される。今後の将来的研究の大きな方向性として、有効な治療薬のないこの難病と正常の老化制御の接点で機能する遺伝子や分子群のシグナル研究分野において、本研究のような国際コンソーシアムを用いたGenetics解析で早老遺伝子候補が発見されてその分子基盤が徐々に明らかにされるにつれ、どのようなメカニズムでその遺伝子が早老表現型を起こすかを分子レベルで更に詳細に解明し、動物モデルで実証していくことが重要である。また、早老遺伝子が、どの程度加齢疾患の進行や寿命に関連するかを人口学的に調査し、老化の過程への関与を明らかにするような社会疫学的/遺伝学的融合研究の推進も重要である。最終的な目標は、早老症の有効な治療法、加齢関連疾患の治療、一般高齢者の健康維持の開発、ひいては健康長寿社会の実現に資する研究に結びつけることである(Oshima & Martin, Nature 2016;537:316)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 15件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Zhang J, Burnaevskiy N, Annis J, Han W, Hou D, Ladd P, Lee L, Mendenhall AR, Oshima J, Martin GM.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Cell to cell variations in gene expression are differentially modulated by knockdowns of diverse genetic loci: implications for the pathobiology of aging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Gerontol A Biol Sci Med 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) 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 Zhang J, Hou D, Annis J, Sargolzaeiaval F, Appelbaum J, Takahashi E, Martin GM, Herr A, Oshima J.	4. 巻 39
2. 論文標題 Inactivating Mutations in Exonuclease and Polymerase Domains in DNA Polymerase Delta Alter Sensitivities to Inhibitors of dNTP Synthesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 DNA and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 50 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/dna.2019.5125	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 Maierhofer M, Flunkert J, Oshima J, Martin GM, Poot M, Nanda I, Dittrich M, Müller T, Haaf T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Epigenetic signatures of Werner syndrome occur early in life and are distinct from normal epigenetic aging processes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Aging Cell	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) 10.1111/accel.12995	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 Matsumoto N, Ohta Y, Deguchi K, Kishida M, Sato K, Shang J, Takemoto M, Hishikawa N, Yamashita T, Watanabe A, Yokote K, Takemoto M, Oshima J, Abe K.	4. 巻 58
2. 論文標題 Characteristic Clinical Features of Werner Syndrome with a Novel Compound Heterozygous WRN Mutation c.1720+1G>A Plus c.3139-1G>C	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1033 ~ 1036
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1816-18	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 Sargolzaeiaval F, Zhang J, Schleit J, Lessel D, Kubisch C, Precioso DR, Sillence D, Hisama FM, Dorschner M, Martin GM, Oshima J.	4. 巻 6
2. 論文標題 CTC1 mutations in a Brazilian family with progeroid features and recurrent bone fractures	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Genetics & Genomic Medicine	6. 最初と最後の頁 1148-1156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1002/mgg3.495	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 Hisama FM, Oshima J.	4. 巻 319
2. 論文標題 Precision Medicine and Progress in the Treatment of Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA	6. 最初と最後の頁 1663-1664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2018.2199	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 Maezawa Y, Kato H, Takemoto M, Watanabe A, Koshizaka M, Ishikawa T, Sargolzaeiaval F, Kuzuya M, Wakabayashi H, Kusaka T, Yokote K, Oshima J.	4. 巻 9
2. 論文標題 Biallelic WRN Mutations in Newly Identified Japanese Werner Syndrome Patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Syndromol.	6. 最初と最後の頁 214-218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489055	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 Oshima J, Kato H, Maezawa Y, Yokote K.	4. 巻 173
2. 論文標題 RECQ helicase disease and related progeroid syndromes: RECQ2018 meeting.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mech Ageing Dev.	6. 最初と最後の頁 80-83
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mad.2018.05.002	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 Horvath S, Oshima J, Martin GM, Lu AT, Quach A, Cohen H, Felton S, Matsuyama M, Lowe D, Kabacik S, Wilson JG, Reiner AP, Maierhofer A, Flunkert J, Aviv A, Hou L, Baccarelli AA, Li Y, Stewart JD, Whitset EA, Ferrucci L, Matsuyama S, Raj K.	4. 巻 10
2. 論文標題 Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo studies.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 1758-1775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101508	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 Lessel D, Wu D, Trujillo CB, Ramezani T, Alwasiyah MK, Saha B, Hisama FM, Rading K, Goebel I, Sch&uuml;tzt P, Speit G, H&uuml;gel J, Thiele H, N&uuml;rnberg G, N&uuml;rnberg P, Hammerschmidt M, Katz C, Martin GM, Oshima J, Prives C, Kubisch C.	4. 巻 127
2. 論文標題 Dysfunction of the MDM2/p53 axis is linked to premature aging	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 3598 ~ 3608
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI92171	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 Amalnath SD, Sargolzaeiaval F, Oshima J, Baskar D.	4. 巻 36
2. 論文標題 Uncommon cause of cirrhosis?A case of Werner syndrome with a novel WRN mutation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Indian Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 323 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12664-017-0781-1	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 該当する

1. 著者名 Mori Takayasu, Yousefzadeh Matthew J., Faridounnia Maryam, Chong Jessica X., Hisama Fuki M., Hudgins Louanne, Mercado Gabriela, Wade Erin A., Barghouthy Amira S., Lee Lin, Martin George M., Nickerson Deborah A., Bamshad Michael J., Niedernhofer Laura J., Oshima Junko	4. 巻 39
2. 論文標題 ERCC4 variants identified in a cohort of patients with segmental progeroid syndromes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Human Mutation	6. 最初と最後の頁 255 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/humu.23367	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 該当する

1. 著者名 Purizaca-Rosillo Nelson, Mori Takayasu, Benites-Condor Yamali, Hisama Fuki M., Martin George M., Oshima Junko	4. 巻 173
2. 論文標題 High incidence ofBSCCL2intragenic recombinational mutation in Peruvian type 2 Berardinelli-Seip syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 American Journal of Medical Genetics Part A	6. 最初と最後の頁 471 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.38053	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 該当する

1. 著者名 Maierhofer Anna, Flunkert Julia, Oshima Junko, Martin George M., Haaf Thomas, Horvath Steve	4. 巻 9
2. 論文標題 Accelerated epigenetic aging in Werner syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 1143 ~ 1152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101217	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 Oshima Junko, Sidorova Julia M., Monnat Raymond J.	4. 巻 33
2. 論文標題 Werner syndrome: Clinical features, pathogenesis and potential therapeutic interventions	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Ageing Research Reviews	6. 最初と最後の頁 105 ~ 114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arr.2016.03.002	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

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Junko Oshima
2. 発表標題 Genetics of Aging: Molecular Mechanisms of Progeroid Syndromes
3. 学会等名 Seminars in Medical Sciences Series, Tsukuba University, (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junko Oshima
2. 発表標題 Genetics of Aging: Molecular Mechanisms of Progeroid Syndromes
3. 学会等名 Leading Seminar, Chiba University, Japan. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junko Oshima
2. 発表標題 International Registry of Werner Syndrome: Search for progeroid syndrome mutations and mechanisms
3. 学会等名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting "Mechanism of Aging" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junko Oshima
2. 発表標題 International Registry of Werner Syndrome: Search for progeroid syndrome mutations and mechanisms
3. 学会等名 The International Meeting on RECQ Helicases and Related Diseases 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Oshima J, Martin GM, Hisama F.	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier, Amsterdam.	5. 総ページ数 30
3. 書名 The Biological Basis of Aging: Implications for Medical Genetics. In: Emery & Rimoin's Principles & Practice Of Medical Genetics And Genomics 7th edition. Chapter 15	

1. 著者名 Oshima J, Hisama FM, Monnat RJ	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier Academic Press. Cambridge, MA.	5. 総ページ数 18
3. 書名 Werner Syndrome as a Model of Human Aging. In: Handbook of Models on Human Aging 2nd edition. Conn PM ed. Chapter 1	

〔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	田中 知明  (TANAKA TOMOAKI)  (50447299)	千葉大学・大学院医学研究院・教授    (12501)	
研究 分担者	横手 幸太郎  (YOKOTE KOUTAROU)  (20312944)	千葉大学・大学院医学研究院・教授    (12501)	