

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03507

研究課題名(和文) 腫瘍微小環境における細胞質核酸センサーの機能解析

研究課題名(英文) Functional Analysis of Cytoplasmic Nucleic Acid Sensor in the Tumor Microenvironment

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 細胞老化プロジェクト・プロジェクトリーダー

研究者番号：60380052

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：細胞老化は正常な細胞において重要ながん抑制機構として働く一方で、様々な炎症性蛋白質を分泌するSASP (senescence-associated secretory phenotype) をおこすことで、発がんを促す危険性があることが知られている。しかし、老化細胞においてSASP遺伝子の発現誘導に重要な細胞質核酸センサーの活性化機構は未知の部分が多い。本研究では、細胞質核酸センサーを活性化させる核酸リガンドが産生されるメカニズムの解析を行い、その原因の一つとしてRNA分解酵素の機能低下によるDNA/RNAハイブリッドの産生と、ゲノムDNAの脆弱化がSASP誘導に重要であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、加齢性疾患の原因となる老化細胞やSASPを治療標的とするSenolyticsの開発が世界的に進められている。そのため、老化細胞でSASPがおこる分子メカニズムを明らかにすることは疾患制御の観点から重要であると考えられている。本研究は、SASPの引き金となる細胞質核酸センサーの活性化には、老化細胞におけるRNA分解酵素の機能低下が重要であることを見出し、今後、核酸センサーを標的とした新たな治療方法やSASPを抑制するSenomorphicsの開発に繋がること期待される。

研究成果の概要(英文)：Cellular senescence is important tumor suppressive mechanisms. However, senescent cells secrete various inflammatory SASP (senescence-associated secretory phenotype) factors, which promote cancer development and malignancy. In this study, we found that the expression level of ribonuclease significantly decreases in senescent cells, resulting in the production of DNA/RNA hybrid and accumulation of ribonucleoside monophosphate in genomic DNA, which promotes genomic instability. Consequently, cytoplasmic nucleotide fragments are accumulated in the cytoplasm and cause the activation of cytoplasmic sensors, thereby leading to SASP induction in the cancer microenvironment.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：細胞老化 SASP 核酸センサー 腫瘍微小環境

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, 3]。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4, 5]。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蛋白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6]。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7]。また、老化細胞では炎症性蛋白質だけでなく、細胞外分泌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) として機能しがん細胞の増殖を促進することを明らかにしてきた[文献8, 9]。さらに最近、老化細胞では細胞質に存在するゲノム DNA の断片が cGAS/STING 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10]。

近年、DNA 複製や転写、DNA 修復の過程で DNA の一本鎖と RNA の一本鎖からなる R-Loop 構造 (DNA/RNA ハイブリッド) が産生され、腫瘍の発症や悪性化に関与することが示唆されている[文献11]。一方で、腫瘍微小環境中に存在するがん細胞や老化細胞においては、転写経路や DNA 修復経路が活性化していることが知られており、それらの副産物として DNA/RNA ハイブリッドが過剰に産生されていることが予測された。そこで、申請者が予備実験を行った結果、がん細胞や老化細胞では DNA/RNA ハイブリッドが細胞質に蓄積しており、自然免疫応答を引き起こしていることを見出した (未発表データ)。しかし、これらの細胞で DNA/RNA ハイブリッドが蓄積する分子メカニズムは不明であり、DNA/RNA ハイブリッドの細胞質核酸センサーと SASP 誘導の関連は明らかになっていない。

加齢に伴い体内に蓄積した老化細胞が分泌する SASP 因子は、炎症反応を誘発し発がんに関与することが知られており、近年では高悪性度ながん細胞においても SASP (炎症性蛋白質) 様の遺伝子群の発現が誘導され、がん細胞の増殖・浸潤や転移に関与することが報告されている。つまり、これらの細胞で SASP を制御することができれば、加齢に伴う発がん率の上昇やがん細胞の悪性形質獲得を制御できる可能性があることが示唆されている。しかし、老化細胞で細胞質に核酸断片が蓄積し自然免疫応答の活性化と SASP 様の遺伝子発現が上昇する分子機構は明らかになっておらず、その詳細な分子メカニズムを解明することは重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究は、がん細胞や老化細胞において核酸センサーの活性化と SASP 誘導に機能する核酸リガンドが産生されるメカニズムを解明し、その経路を制御することでがん細胞の増殖や浸潤・転移に対する抑制法の探索に繋げることを目的として行った。

3. 研究の方法

まず、(1) 老化細胞やがん細胞で DNA/RNA ハイブリッドやゲノム DNA 断片が過剰に産生され細胞質内に蓄積する分子メカニズムを明らかにするために、ヒト正常線維芽細胞 (TIG-3) に継代培養やがん遺伝子の活性化などによって Replicative senescence や Ras-induced senescence を誘導する前後で RNA シーケンス解析を行い、責任因子の同定を試みた。(2) 次に、同定された責任因子の機能が、なぜ老化細胞で変化し DNA/RNA ハイブリッドやゲノム DNA 断片の産生に繋がるのかメカニズムの解析を行った。(3) また、責任因子のノックダウンや過剰発現で DNA/RNA ハイブリッドやゲノム DNA 断片の産生と核酸センサーの活性化に影響があるかどうか検証を行った。(4) 最後に、本研究で見出した DNA/RNA ハイブリッドやゲノム DNA 断片産生メカニズムが早老症患者やがんで機能しているかどうか、さまざまなモデルシステムを用いて解析を行った。

4. 研究成果

(1) RNA シーケンス解析の結果から、正常細胞に比べて老化細胞やがん細胞で発現が大きく変動する遺伝子群に着目し、DNA/RNA ハイブリッドやゲノム DNA 断片の産生と細胞内蓄積に関与する可能性のある候補遺伝子として RNA 分解酵素を同定した。そして、正常細胞と老化細胞内の RNA 分解酵素の発現量を比較すると、mRNA とタンパク質の両方が老化細胞で顕著に低下していることを見出した。さらに、老化細胞では RNA 分解酵素活性も有意に低下していることを明らかにした。

(2) 老化細胞で RNA 分解酵素の発現が低下する分子メカニズムを明らかにするために、RNA 分解酵素遺伝子の発現制御領域の解析を行い、転写開始点から約 1kb 以内のプロモーター領域に E2F 転写因子複合体の結合コンセンサス配列が複数存在することを見出した。そこで、コンセン

サス配列付近でクロマチン免疫沈降 (ChIP) を行ったところ、活性化型 E2F ファミリー転写因子の E2F1 と E2F3 が RNA 分解酵素のプロモーターに結合していることを確認した。E2F 転写因子複合体の活性化には DP1 タンパク質が必要であることから、DP1 のノックダウンを行ったところ、E2F 転写因子の機能低下により RNA 分解酵素の発現が転写レベルで低下することを明らかにした。そのため、RNA 分解酵素の遺伝子発現制御領域をクローニングし、E2F 結合部位を欠損させた 5 種類の deletion 変異と 7 種類の point 変異プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子の 5' 上流に挿入し、細胞にトランスフェクションを行い、ルシフェラーゼ活性によって RNA 分解酵素の転写の活性化に重要な領域を同定した。これらの結果から、RNA 分解酵素の遺伝子発現が E2F 転写因子複合体に制御されていることが明らかとなった。

RNA 分解酵素は、DNA/RNA ハイブリッドの産生源である R-Loop 構造の解消や、複製・転写・修復の過程でゲノム DNA に誤って取り込まれた Ribonucleoside monophosphate (rNMP) の分解に働き、ゲノム DNA の安定性を維持するために重要な役割を担っていることが明らかとなっている [文献 1 2]。しかし、老化細胞では RNA 分解酵素の酵素活性が低下することから、DNA/RNA ハイブリッドの蓄積とゲノム中の rNMP の増加によるゲノム DNA の脆弱化がおこっていると考えられる。そこで、ヒト正常線維芽細胞に継代培養やがん遺伝子の活性化などによって Replicative senescence や Ras-induced senescence を誘導する前後でゲノム DNA を抽出し、アルカリ電気泳動を行った。その結果、老化細胞のゲノム DNA には rNMP が多く残存しており、そのために染色体が不安定化し核酸センサーのリガンドとなるゲノム DNA 断片が産生されることを見出した。

(3) 上記の知見を検証するために、ヒト正常線維芽細胞において RNA 分解酵素のノックダウンを行ったところ、仮説の通り RNA 分解酵素活性の低下によりゲノム DNA の損傷応答の活性化と細胞質核酸断片量の増加、そして SASP 遺伝子の発現が誘導されることを観察した。さらに、RNA 分解酵素を過剰発現した正常線維芽細胞に細胞老化を誘導すると、細胞質の核酸リガンドの量は減少し、SASP 遺伝子の発現も抑制されることが明らかとなった。

(4) RNA 分解酵素の発現低下が個体老化でもおこっているかどうかを確かめるために、6 週齢の若齢マウスと 108 週齢の老齢マウスの組織を回収し、免疫組織染色により細胞老化の誘導と RNA 分解酵素の発現の解析を行った。その結果、加齢によってマウスの肝臓と膵臓に蓄積した老化細胞では、RNA 分解酵素の発現が低下することが明らかとなった。

次に、日本人に多い早老症である Werner 症候群の患者由来組織細胞と同年代の健常者由来組織細胞を用いて、RNA 分解酵素の発現とゲノム DNA の脆弱性と細胞質核酸の解析を行った。その結果、Werner 症候群の患者由来組織細胞では、健常者由来組織細胞に比べて RNA 分解酵素の発現レベルの低下しており、ゲノム DNA が脆弱化していることから細胞質に核酸リガンドが多く蓄積していた。そして、さまざまな SASP 遺伝子の発現が誘導されていることを見出した。

また、siRNA の実験は off-target effect による自然免疫応答の誘導が懸念されるので、その可能性を排除するために RNA 分解酵素のデグロン細胞株 (植物のオーキシンホルモンにより短時間で蛋白分解を誘導できる系 [文献 1 3]) を作製し機能解析を行った。ヒト大腸がん細胞で RNA 分解酵素の機能を阻害すると、やはり細胞質にゲノム DNA 断片が蓄積し SASP 遺伝子の発現が誘導された。このとき、がん細胞の運動能も亢進することが明らかとなった。

がん遺伝子変異の組み合わせによって、がんの悪性度が異なる大腸がんマウスモデル由来のオルガノイドを用いて、がんの悪性度と RNA 分解酵素の関連に着目した解析を行った [文献 1 4]。がん遺伝子である *Apc*, *K-ras*, *tgfb2*, *trp53* の組み合わせによって樹立された A, AKP, AKTP のそれぞれのマウス由来の大腸がんオルガノイドでは、がんの悪性度にしたがって RNA 分解酵素の発現低下、細胞質における核酸リガンドの蓄積、SASP 遺伝子の発現が検出された。

これらの結果から、老化細胞では E2F 転写因子によって発現が制御されている RNA 分解酵素の機能が低下し、ゲノム DNA 上に R-loop 構造と rNMP が蓄積し、これが DNA/RNA ハイブリッドとゲノム DNA 断片の産生源となることが示された。細胞質に蓄積した核酸リガンドは核酸センサーによって認識され、自然免疫応答を引き起こすことから SASP 遺伝子群の発現が誘導されることが明らかとなった。がん微小環境に存在する老化間質細胞による SASP 因子の分泌は、がんの増殖性を亢進するとともに抗腫瘍免疫応答を抑制し、がんの悪性化に関与することが明らかとなっている [文献 1 5, 1 6, 1 7]。さらに本研究の結果から、がん細胞においても RNA 分解酵素の機能低下は、炎症性遺伝子の発現上昇による運動能の亢進や悪性化に関与することが示唆されたので、現在論文を投稿中である。また、RNA 分解酵素の生体機能の詳細な解析を行うために本研究において RNA 分解酵素のコンディショナルノックアウトマウスを作成した。今後はモデルマウスの表現型を解析することで、RNA 分解酵素の機能と核酸センサーの活性化や、加齢性疾患の関連について、明らかにしてゆきたい。

<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 p16INK4a/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. Takeuchi, S., Takahashi, A., Motoi, N., Tajima, T., Yamakoshi, K., Yoshimoto, S., Hirao, A., Yanagi, S., Fukami, K., Ishikawa, Y., Sone, S. and Hara, E. Intrinsic cooperation between p16INK4a and p21Waf1/Cip1 in the onset of cellular senescence and tumor suppression in vivo. *Cancer Res.*, 70, 9381-9390, 2010
4. 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 p16Ink4a reveals crosstalk with p53. *J. Cell Biol.*, 186, 393-407, 2009
5. Sato, S., Kawamata, Y., Takahashi, A., Imai, Y., Hanyu, A., Okuma, A., Takasugi, M., Yamakoshi, K., Sorimachi, H., Sone, S., Nishioka, Y., Ohtani, N. and Hara, E. Reversing the ageing phenotypes of klotho mice by ablating the p16INK4a tumour suppressor. *Nat. Commun.*, 6, 7035 doi: 10.1038/ncomms8035, 2015
6. He, S. and Shepless, N.E., Senescence in Health and Disease. *Cell*, 169(6), 1000-1011, 2017
7. 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
8. 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
9. Takasugi, M., Okada, R., Takahashi, A., Chen, D., Watanabe, S. and Hara, E. Small extracellular vesicles secreted from senescent cells promote cancer cell proliferation through EphA2. *Nat. Commun.*, 8, 15729, 2017.
10. 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
11. Niehrs, C. & Luke, B. Regulatory R-loops as facilitators of gene expression and genome stability. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 21(3), 167-178, 2020
12. Cerritelli, S.M. & El Hage, A. RNases H1 and H2: guardians of the stability of the nuclear genome when supply of dNTPs is limiting for DNA synthesis. *Current Genetics*, 66, 1073-1084, 2020
13. Nishimura, K., Fukagawa, T., Takisawa, H., Kakimoto, T., Kanemaki, M., An auxin-based degron system for the rapid depletion of proteins in nonplant cells. *Nat. Med.*, 6(12), 917-922, 2009
14. Sakai, E., Nakayama, M., Oshima, H., Kouyama, Y., Niida, A., Fujii, S., Ochiai, A., Nakayama, K.I., Mimori, K., Suzuki, Y., Hong, C.P., Ock, C.Y., Kim, S.J., Oshima, M. Combined Mutation of Apc, Kras, and Tgfbr2 Effectively Drives Metastasis of Intestinal Cancer. *Cancer Res.*, 78(5), 1334-1346, 2018
15. 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
16. 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. 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
17. Miyata, K. & Takahashi, A. Pericentromeric repetitive ncRNA regulates chromatin interaction and inflammatory gene expression. *Nucleus*, 13, 74-78, 2022

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Loo Tze Mun, Miyata Kenichi, Tanaka Yoko, Takahashi Akiko	4. 巻 111
2. 論文標題 Cellular senescence and senescence associated secretory phenotype via the cGAS STING signaling pathway in cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 304 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14266	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 Wakita Masahiro, Takahashi Akiko, Sano Osamu, Loo Tze Mun, Imai Yoshinori, Narukawa Megumi, Iwata Hidehisa, Matsudaira Tatsuyuki, Kawamoto Shimpei, Ohtani Naoko, Yoshimori Tamotsu, Hara Eiji	4. 巻 11
2. 論文標題 A BET family protein degrader provokes senolysis by targeting NHEJ and autophagy in senescent cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15719-6	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 -
1. 著者名 Hitomi Kazuhiro, Okada Ryo, Loo Tze Mun, Miyata Kenichi, Nakamura Asako J., Takahashi Akiko	4. 巻 21
2. 論文標題 DNA Damage Regulates Senescence-Associated Extracellular Vesicle Release via the Ceramide Pathway to Prevent Excessive Inflammatory Responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3720 ~ 3720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103720	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 Kenichi et al	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 Proceedings of the National Academy of Sciences	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 Misawa Tomoka, Tanaka Yoko, Okada Ryo, Takahashi Akiko	4. 巻 20
2. 論文標題 Biology of extracellular vesicles secreted from senescent cells as senescence associated secretory phenotype factors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Geriatrics & Gerontology International	6. 最初と最後の頁 539 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ggi.13928	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 Tanaka Yoko, Takahashi Akiko	4. 巻 169
2. 論文標題 Senescence-associated extracellular vesicle release plays a role in senescence-associated secretory phenotype (SASP) in age-associated diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 147 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa109	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 Miyata Kenichi, Takahashi Akiko	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 高橋暁子, 原英二	4. 巻 37
2. 論文標題 SASP誘導の分子機構とその役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1735-1739
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 宮田憲一、高橋暁子	4. 巻 72
2. 論文標題 老化とがんにおけるSASPの役割とメカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床・免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 214-219
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 菅原 祥、宮田憲一、田中久道、高橋暁子	4. 巻 38 (3)
2. 論文標題 老化研究と細胞老化の基礎	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 バイオマテリアル学会誌	6. 最初と最後の頁 160-165
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 羅智文、菅原 祥、高橋暁子	4. 巻 2(6)
2. 論文標題 SASP因子の機能解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 610-618
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 宮田憲一、高橋暁子	4. 巻 277(2)
2. 論文標題 がんにおける細胞老化の多彩な機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 149-153
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 高橋暁子、原 英二	4. 巻 39(9)
2. 論文標題 cGAS/STING経路は細胞老化による炎症反応を誘発する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1391-1394
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 高橋暁子	4. 巻 40(3)
2. 論文標題 老化細胞を標的としたSenolyticsへの挑戦	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 364-370
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14件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The biological function of exosomes secreted from senescent cells in the cancer microenvironment
3. 学会等名 第18回American Association for Cancer Research AACR/JCA Joint Session: Exosomes in Diagnosis and Treatment of Cancer (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The biological function of SASP factors in cancer
3. 学会等名 Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology International Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 老化細胞分泌因子 (SASP因子) の生体における機能解析
3. 学会等名 第19回日本抗加齢医学会総会
4. 発表年 2019年

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微粒子の解析
3. 学会等名 第37回物性物理化学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The roles of Cellular Senescence in the cancer microenvironment
3. 学会等名 Tohoku Forum for Creativity, Thematic Program 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化と加齢性疾患の関り
3. 学会等名 北海道大学部局横断シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akiko Takahashi
2. 発表標題 The biology of Cellular Senescence in age-related diseases
3. 学会等名 GIAR Symposium 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋暁子
2. 発表標題 細胞老化による核膜構造変化と加齢性疾患の関わり
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会 合同大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

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 (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 (招待講演)
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（招待講演）
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（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回サイトプロテクション研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

公益財団法人がん研究会がん研究所細胞老化プロジェクトホームページ https://www.jfcr.or.jp/laboratory/department/senescence/www/index.html

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