

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第54回会合

「老化細胞を標的としたがん克服への挑戦」

講師 高橋暁子（たかはし あきこ）
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

日時 2023年5月19日（金）18:00～20:15

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会：6階 千里ルームA（WEB配信併用）
懇親会：5階 Port5

* 懇親会を開催いたしますので、是非会場にお越しください。なお、定員(20名)に達しない場合は、懇親会の開催を見送ります。

参加費 講演会、懇親会とも無料

定員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方（申込締切り5月17日）のみとし、定員になり次第締切ります。参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。<https://www.senri-life.or.jp>

* オンデマンド配信は予定していません。

コーディネーター

菊池 章（大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授）

山下 俊英（大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授）

主催：公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail：dsp-2021@senri-life.or.jp Tel：06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【要旨】

老化細胞を標的としたがん克服への挑戦

高橋 暁子

公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化研究部
NEXT-Ganken プログラム がん細胞社会成因解明プロジェクト

先進諸国の高齢化が進む中、我が国の平均寿命も年々延長し続け、がん・動脈硬化・アルツハイマー・肺線維症・骨粗鬆症のように加齢と共に罹患率が上昇する疾患（加齢性疾患）の増加が深刻な社会問題となっている。加齢性疾患の発症には複合的な要因があげられるが、その一つとして、加齢とともに体内に蓄積した老化細胞が関与していることが明らかとなってきた。

細胞老化は生体に加わる様々なストレスによって誘導され、細胞増殖を停止させる重要ながん抑制機構として働いている一方で、老化細胞においては炎症性蛋白質の遺伝子発現が亢進し、細胞外へと分泌する SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) をおこすことで周囲の組織に慢性的な炎症を引き起こし、加齢性疾患の発症や個体の機能低下の要因となる[文献 1, 2, 3]。がんの微小環境には老化した間質細胞が存在し、SASP 因子を介してがんの進展に寄与することが示唆されてきたことから、私たちは、老化細胞で SASP がおこる分子機構の解析を行ってきた。老化細胞では、ゲノム DNA が脆弱化し核酸断片が産生され、細胞質の核酸センサー (cGAS-STING 経路) の活性化を引き起こすことや[文献 4, 5, 6]、細胞老化でおこるエピゲノム異常が、炎症性 SASP 遺伝子の発現誘導に重要であることを明らかにしてきた[文献 7, 8]。最近では、老化細胞が分泌する SASP 因子の機能解析を行い、がん変異細胞を体内から排除する重要ながん抑制機構である細胞競合が、SASP 因子によって阻害されること、そのため老化細胞は発がんの初期段階でがん変異細胞の増殖を促進することを見出した[文献 9]。さらに、老化細胞においては炎症性蛋白質だけではなく、エクソソームなどの細胞外小胞 (Small extracellular vesicle) の分泌も亢進していることから[文献 10, 11]、老化細胞由来の細胞外小胞に含まれる特徴的なタンパク質を解析し、血中の老化細胞マーカーを見出した[文献 12]。近年、老化細胞に選択的に細胞死を誘導することで加齢性疾患の発症やがんを抑制しようとする新しい治療戦略 Senolytics が注目されていることから、がん微小環境における老化細胞を標的とした新しい治療戦略でがん克服を目指している。

【文献】

1. Takahashi *et al.*, Mitogenic signalling and the p16INK4a/Rb pathway co-operate to enforce irreversible cellular senescence, **Nature Cell Biol.**, 8, 1291-1297 (2006)
2. Yamakoshi *et al.*, Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals crosstalk with p53, **J. Cell Biol.**, 186, 393-407 (2009)
3. Loo *et al.*, Cellular senescence and senescence - associated secretory phenotype via the cGAS - STING signaling pathway in cancer, **Cancer Sci.**, 111, 304-311 (2020)
4. Takahashi *et al.*, Downregulation of cytoplasmic DNases is implicated in cytoplasmic DNA accumulation and SASP in senescent cells, **Nature Commun.**, 9, 1249 (2018)
5. Ebata *et al.*, Telomere Maintenance and the cGAS-STING Pathway in Cancer, **Cells**, 11, 1958 (2022)
6. Sugawara *et al.*, RNaseH2A downregulation drives chromosomal DNA fragmentation and accumulation of RNA-DNA hybrids in senescent cells, **Commun. Biol.**, 5, 1420 (2022)
7. Takahashi *et al.*, DNA Damage Signaling Triggers Degradation of Histone Methyltransferases through APC/C(Cdh1) in Senescent Cells, **Mol. Cell**, 45, 123-131 (2012)
8. Miyata *et al.*, Pericentromeric noncoding RNA changes DNA binding of CTCF and inflammatory gene expression in senescence and cancer, **PNAS**, 118(35), e2025647118 (2021)
9. Igarashi *et al.*, Hepatocyte growth factor derived from senescent cells attenuates cell competition-induced apical elimination of oncogenic cells, **Nature Commun.**, 13, 4157 (2022)
10. Takahashi *et al.*, Exosomes maintain cellular homeostasis by excreting harmful DNA from cells, **Nature Commun.**, 8, 15287 (2017)
11. Hitomi *et al.*, 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)
12. Misawa *et al.*, Identification of novel senescent markers in small extracellular vesicles, **Int. J. Mol. Sci.**, 24 (3), 2421 (2023)

【略歴】

- 1999年 北海道大学歯学部 卒業
- 2003年 北海道大学大学院歯学研究科博士課程 修了 博士（歯学）修得
- 2004年 徳島大学ゲノム機能研究センター蛋白情報分野 ポスドク
- 2005年 日本学術振興会特別研究員（PD）
- 2007年 財団法人癌研究会癌研究所 がん生物部 研究員
- 2013年 公益財団法人がん研究会がん研究所 がん生物部 主任研究員
- 2017年 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
- 2017年 国立研究開発法人科学技術振興機構 さきがけ研究員兼任
- 2019年 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 PRIME 研究員兼任
- 2020年 公益財団法人がん研究会 NEXT-Ganken プログラム
がん細胞社会成因解明プロジェクト プロジェクトリーダー兼任
- 2022年 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