

【総説】

細胞老化研究の新展開 – 老化細胞は新たな創薬標的となるか –

三河 隆太¹、杉本 昌隆^{1,2}

¹国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部 免疫研究室

²名古屋大学大学院医学研究科 老化基礎科学

要約

哺乳動物細胞の分裂回数が有限であることを示す“Hayflick limit”が発見されてから半世紀以上たった今、細胞老化研究に再び大きなブレイクスルーが得られようとしている。哺乳動物において、細胞老化は癌に対する防御機構として極めて重要な役割を持つことが古くから知られていた。一方、細胞老化が個体の老化に関与するのかわについては不明であった。しかしながら近年のSASP (senescence-associated secretory phenotype) の発見から、細胞老化研究は大きく発展し、老化研究の分野でその重要性が改めて認識された。本稿では、最近発表された細胞老化除去マウスから得られた知見をもとに、組織機能の加齢性変化や疾患に細胞老化が及ぼす影響について概説し、さらに細胞老化を標的とした創薬の可能性について紹介する。

キーワード：Senescence, Aging, Mouse model, Senolytic drug

1. はじめに

哺乳動物の正常体細胞を試験管内で培養すると、ある程度の分裂を繰り返した後、やがて恒久的な増殖停止状態に陥る。この現象は「細胞老化 (cellular senescence または replicative senescence という)」と呼ばれ、50年以上も前に Hayflick らによって発見された [1]。細胞老化の生理的な役割については長い間不明であったが、1990年代の分子遺伝学・分子生物学の爆発的な発展により、細胞老化には p53 や pRB をはじめとした複数の重要な癌抑制タンパク質が重要な役割を持ち、生体内で細胞老化が極めて重要な癌抑制機構として機能することが明らかになった [2]。

一方、細胞老化を起こした細胞 (本稿では老化細胞と呼ぶ) は、加齢とともに様々な組織中で観察されることが20年以上も前に報告されていたが [3]、組織の加齢性変化 (aging) との関与については懐疑的であった。当時、細胞老化は細胞周期チェックポイント機構の活性化により増殖を停止しただけの細胞と捉えられており、老齢個体の組織中に観察される老化細胞の割合は低い

め (2% 程度)、周辺の大多数の細胞は正常な機能を保持し、組織機能にはさほど影響はないと考えられた。しかしながら、老化細胞からは炎症性サイトカインやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) を含む様々な生理活性物質が分泌され、周辺の正常細胞の機能に影響を与えることが近年見出された [4]。このような老化細胞特異的な分泌表現型は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と名付けられ、SASP を介した細胞非自律的な老化細胞の機能が、加齢に伴う生体機能の変化や加齢性疾患の発症に関与すると現在では考えられている [5]。

2. 細胞老化の制御機構

細胞老化が起きるまでの期間 (分裂寿命) は細胞種によって異なり、さら同じ細胞であっても DNA ダメージや癌遺伝子の導入など、細胞にとってストレスとなる要素が多い時には分裂寿命は短くなる。したがって、分裂寿命は細胞固有のストレスに対する寛容性 (tolerance) により規定されるものと考えられる。

細胞老化を引き起こすストレスシグナルは、最終的に pRB、p53 の2つの癌抑制タンパク質へと伝達される。そしてこれらの癌抑制タンパク質へとストレスシグナルを伝達する中継点となるのが *CDKN2A* 遺伝子座である (図1)。*CDKN2A* 遺伝子座には異なる2つの癌抑制タンパク質 p16^{INK4a}、p19^{ARF} (ヒトでは p14^{ARF}) が重複してコードされている (INK4: inhibitor of CDK4/6, ARF:

連絡先：杉本昌隆 〒474-8511

愛知県大府市盛岡町 7-430

TEL：0562-46-2311 (代表)

FAX：0562-44-6591

E-mail：msugimot@ncgg.go.jp

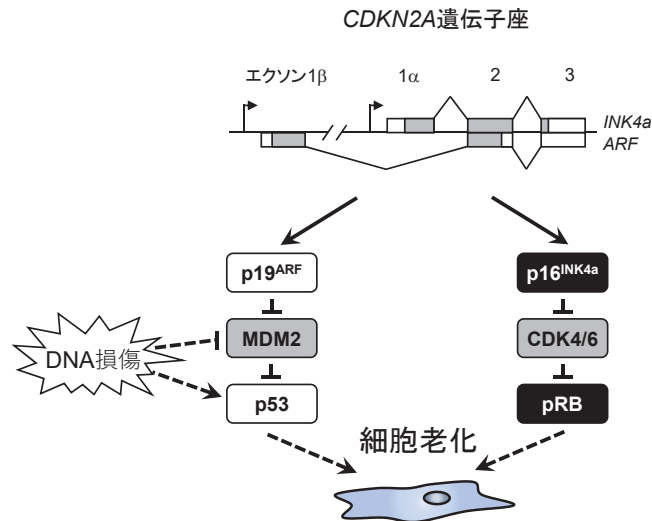


図1. 細胞老化の制御機構

alternative reading frame)。両者はそれぞれ独自の第1エクソンから転写されるが、共通した第2、第3エクソンへとスプライスされる。しかしながら共通部分では翻訳の際に読み枠がずれるため、アミノ酸配列に相同性は見られない。p16^{INK4a}、p19^{ARF}はそれぞれpRBとp53の活性を負に調節するCDK4/6、Mdm2タンパク質に直接結合してそれらの働きを阻害することで、間接的にpRBとp53を活性化し、細胞周期の進行を止める [6]。ヒトにおいてARFタンパク質は細胞老化時に発現が変化しないことから、ヒト細胞の細胞老化には直接関与しないと考えられている [7]。しかしARFノックアウト (KO) マウスの細胞は分裂寿命を持たず、生後半年以内にはほぼ100%癌を発症するのに対し [8]、*INK4a* KOマウスは癌や細胞老化に関しては軽度な表現型しか示さないことなどから [9, 10]、マウスの細胞分裂寿命の制御においてはARF-p53経路の方がINK4a-RB経路よりも重要な役割を持っていると考えられる。生体組織においても、*CDKN2A* 遺伝子の発現は加齢に伴って上昇し、老化細胞の蓄積を反映するバイオマーカーとなる [11, 12]。しかし*CDKN2A* 遺伝子座の発現制御機構は複雑であり、大規模なクロマチン構造の変化を伴うと考えられているが、その全貌については明らかにはなっていない [13]。一方SASPに関しては、上記の*CDKN2A* 遺伝子による細胞周期制御機構とは別に、恒常的なDNAダメージシグナルによる転写因子NF-κBの活性化を介する [14]。

3. 老化細胞除去マウス

細胞老化が個体老化に関わる可能性については昔から議論されてきた。早期老化症患者由来の細胞は、健康人のものと比べて分裂寿命が著しく短く [15]、またp53の活性が恒常的に高いマウスでは、幹細胞の細胞老化とともに様々な老化様表現型が観察される [16]。さらに近年のSASPの発見は、細胞老化と組織老化の関連を強く示唆するものとなった。では、細胞老化が少なくと

も部分的に組織老化の原因になり得るとして、逆に老齢個体の組織から老化細胞を選択的に排除することにより組織機能を回復させること、つまり‘若返り’は可能であろうか？この問いに答えるべく、我々のグループを含め最近3つの老化細胞除去トランスジェニック (Tg) マウスが発表された。以下に、これらマウスの特性と、得られた知見について紹介する。

1) INK-ATTAC (apoptosis through targeted activation of caspase) マウス

生体から老化細胞を除去可能なマウスとして最初に報告されたのが、Mayo Clinicのvan Deursenのグループが作製したINK-ATTACマウスである。このTgマウスは、外来遺伝子として*INK4a*のプロモーター制御下でFKBP-Caspase8融合タンパク質とGFPを発現する (図2)。したがって外来遺伝子が発現した老化細胞では、FK506アナログの投与によりCaspase8が活性化され、選択的にアポトーシスが誘導される。

紡錘体チェックポイント因子BubR1の機能低下型変異マウスでは、染色体の不安定化により細胞老化の亢進と様々な老化症状が早期から観察されることが以前に同じグループから報告されていたが [17]、INK-ATTACのシステムを使用して老化細胞を選択的に排除すると、BubR1機能低下型変異マウスで見られた老化様の症状が緩和・遅延されることが示された [18]。当然のことながらこの論文が出た時には、これらBubR1機能低下型変異マウスで観察される老化様の表現型が、本当に老化を反映したものであるのかについては議論があった。しかし2016年にvan Deursenらは、マウスが自然に老化 (遺伝子の改変で誘導されるものではなく) したときに見られる症状のうち少なくとも白内障、心肥大、腎糸球体硬化などは、INK-ATTACにより老化細胞を排除することにより緩和もしくは発症が遅延されることを報告した [19]。それぞれの組織の加齢性変化に細胞老化がどのような機構を介して関与するのかについては、今

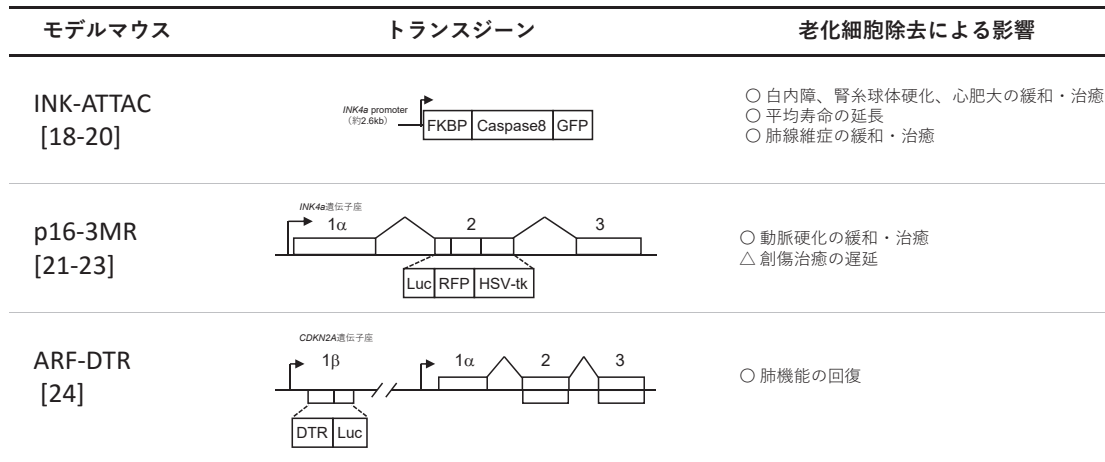


図2. 老化細胞除去マウス

後のさらなる解析で明らかにされるものと期待されるが、この論文ではさらに驚くべきことに、老化細胞を排除することによりマウスの平均寿命が延長可能であることが記述されている（C57BL/6-129Sv-FVB ミックス系統を用いた解析では最大寿命も延長されることが示されている）。

また2017年には、Mayo Clinicの別のグループがINK-ATTACマウスを用い、プレオマイシン投与による特発性肺線維症（IPF）モデルにおいて、老化細胞を排除することにより疾患を緩和することが可能であることを報告した[20]。細胞老化マーカーの発現はヒトIPF患者の病変部位で増加するが、因果関係については不明であった。IPFモデルであるプレオマイシン誘導性のマウス肺線維症において細胞老化は亢進し、様々なSASP因子の発現も増加する。このIPFモデルにおいては、老化細胞の排除を行うことにより、疾患を食い止めることが可能であることが示されている。このことから少なくともIPFの治療においては老化細胞が有効な標的となることが期待され、実際に論文では後述するsenolytic薬の有効性について検証を行っている。

これまでにINK-ATTACマウスからは多くの知見が得られている。しかし、INK-ATTACマウスでは外来遺伝子を発現するために使用したのは、わずか2.6kbの*INK4a*プロモーター領域であり（図2）、前述したように*CDKN2A*遺伝子の発現はクロマチンレベルの大規模な構造変化を伴うと考えられているため、このマウスで本当に老化細胞だけの排除の影響を見ているのかについては慎重に調べる必要があるであろう。また、実験で使用するC57BL/6マウスは半数以上が癌を発症するが[21]、老化細胞除去マウスでは老化細胞と同時に癌細胞も生体から排除されることが期待されるため、寿命への影響の評価については注意して解釈する必要がある。

2) p16-3MRマウス

2014年にBuck研究所のCampisiらのグループは、*INK4*遺伝子座にルシフェラーゼ、RFPおよびHSV-TK

（ヘルペス単純ウイルスチミジンキナーゼ）を挿入した人工染色体を外来遺伝子として保持するTgマウスを発表した[22]。このマウスはINK-ATTACマウスと異なり、外來遺伝子発現のために*INK4a*遺伝子座を完全に含む人工染色体を使用している（図2）。したがって内在性の遺伝子座に近い形で、外來遺伝子の発現制御が行われることが期待できる。p16-3MRマウスでは、老化細胞がHSV-TKの発現により、ガンシクロビル（GCV）に対して感受性を示すようになる。GCVはHSV-TKによりリン酸化されるとDNA合成を阻害する。老化細胞は細胞周期から逸脱しており、ゲノムDNAの複製を行っていないため効果がないのではとも考えられるが、論文で著者らは、GCVがゲノムDNAに複製とは独立して行われるミトコンドリアの複製を阻害することにより、老化細胞特異的な毒性を示すと主張している。

Campisiらはこのマウスを用いた最初の報告において、皮膚創傷治癒過程における細胞老化の役割に関する解析を行った[22]。皮膚損傷部位では筋線維芽細胞と呼ばれる収縮性の細胞の働きにより、傷口が閉じる。損傷部位では細胞老化が誘導されるが、p16-3MRマウスで老化細胞を排除すると創傷治癒が遅延することが示されている。したがって老化細胞は創傷治癒過程においては、傷口を効率よく修復するという生体にとって有益な機能を持つことになる。論文ではその機構として、老化細胞の細胞自律的な機能（細胞老化誘導による創傷部位の線維化の抑制）、および細胞非自律的な機能（老化細胞から分泌される血小板由来成長因子AAによる筋線維芽細胞の分化誘導）の両方が貢献していることが示唆されている。

2016年には、van DeursenとCampisiのグループの共同研究により、p16-3MRマウスとINK-ATTACマウスを用いて、アテローム性動脈硬化の発症・進行に細胞老化が関与することが報告された[23]。病変部位の肥厚（プラーク）には細胞老化マーカーの発現が認められるが、この報告では病変部位の老化細胞から分泌されたMMP-12/13（老化細胞からは複数のMMPが分泌され

るが [24]、動脈硬化病変部位では特に MMP-12/13 の発現が高い) が、プラークの不安定化 (破裂しやすくなる) を促進し得ることが示され、老化細胞が動脈硬化においても有効な治療標的となり得ることが強く示唆されている。またこの論文においても、後述の senolytic 薬を用いた検証が実際に行われている。

さらに 2017 年に Campisi のグループは、p16-3MR を用いた研究により癌の化学療法によって生じる細胞老化が予後に影響を大きく与える可能性について報告した [25]。抗癌剤などの細胞障害性薬剤は、細胞老化をしばしば誘導することが知られている [26]。Campisi らは論文中において、老化細胞を排除すると抗癌剤によって低下した身体機能・生理機能が回復すること、さらに癌の再発・転移が抑制されることを記述している。これらの知見から、抗癌剤治療と同時に老化細胞を抑制するような処置を行うことにより、抗癌剤の副作用を低減可能であることが期待できる。

3) ARF-DTR マウス

上記の老化細胞除去マウスとは別に、筆者の研究グループは独自に老化細胞除去 Tg マウスを樹立した [27]。このマウス (ARF-DTR マウス) は、p16-3MR マウスよりも広範囲の *CDKN2A* 遺伝子座を完全に含む人工染色体をトランスジーンとして保持し、トランスジーン中の *ARF* 遺伝子の第一エクソンをジフテリア毒素受容体 (DTR) 遺伝子とルシフェラーゼ遺伝子の発現ユニットに置換してあるため、外来遺伝子の発現は *ARF* 遺伝子の発現に依存する (図 2)。マウスの細胞はヒト細胞と異なりジフテリア毒素 (DT) に耐性を持つが、DTR を発現させることにより、ヒト細胞同様に DT に感受性を持たせることが可能である。受容体を介して細胞内に侵入した DT は、ペプチド鎖伸長因子を ADP リボシル化することによりタンパク質の合成を阻害し、その結果細胞死が誘導される。このシステム (TRECK: toxin receptor-mediated cell knockout) は、マウスで特定の細胞を排除するために多くのマウスモデルで使われている [28, 29]。ARF-DTR マウスでは、老化細胞が DT に対して感受性を持つようになるため、DT を投与することにより生体内から老化細胞を特異的に排除可能であることが期待される。

ARF-DTR マウスにおいてルシフェラーゼ発光シグナルは、加齢に従って肺や脂肪組織で老化細胞の蓄積を反映して顕著に増加する [27]。老齢 ARF-DTR マウスに DT を投与すると、肺組織では速やかにルシフェラーゼ発光シグナルと内在性の細胞老化マーカーの発現低下が見られたことから、ARF-DTR マウスでは肺組織から老化細胞は排除可能であることが確認された。ヒトやマウスの肺組織は、加齢に伴って弾性線維の減少とともに顕著な組織弾性の低下 (コンプライアンスの増加) が見られる [30, 31]。しかしながら ARF-DTR マウスにおいて、老化細胞を肺組織から排除すると、弾性線維の回復ともに組織全体の弾性も顕著な回復が認められ、肺組織の加齢性変化には細胞老化が深く関与していることが強く示

唆された。また興味深いことに、肺組織の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、加齢に伴って見られる遺伝子発現の変化の半分以上が老化細胞依存的事であることが明らかになった。肺組織中の老化細胞の数は非常に少ないことから、老化細胞はおそらく SASP を介して細胞非自律的に組織中の正常 (細胞老化を起していない) 細胞の遺伝子発現に大きく影響を与えると考えられる。

老化細胞の細胞非自律的な機能が、組織の加齢性変化に関与するというのは、おそらく他の組織でも同様であると推測される。しかしながら、ARF-DTR マウスではすべての臓器で内在性 *ARF* の発現を外来遺伝子が模倣できていないため、このマウスを利用して解析できる組織は限られている。このシステムをさらに活用するためには、他の臓器でも老化細胞の検出と排除が可能な ARF-DTR Tg マウスラインを選定する必要がある。

4. 老化細胞を標的とした創薬の可能性

上述の Tg マウスから得られた知見は、多くの場合 (創傷治癒の例もあるので、すべてではない) において生体から老化細胞を排除することが有益であることを示唆している。細胞老化自体は生体にとって潜在的に危険な細胞を排除するために不可欠である。したがって最も理想的なのは、細胞老化が正常に起こり、その後速やかに生体から排除されることであるとも考えられる。では Tg マウスから得られた知見を将来的にヒトへ応用することを見据え、外来遺伝子に頼らずに薬学的アプローチにより、老化細胞を生体から特異的に排除することは可能だろうか?

老化細胞を標的とした薬剤という概念は、多くの研究者が昔から考えていたが、この数年間で実際に複数のグループが老化細胞特異的に細胞死を誘導する senolytic 薬 (Senolytic は *seno* + *lysis*, *seno* は *senescence* の意) についての報告を行っている。Mayo Clinic の Kirkland のグループは、老化細胞では PI3K や Bcl-2 など特定の経路の活性が亢進し、これらに生存を依存するようになることを見出した [32]。この特性を利用し、既に抗癌剤として使用されているチロシンキナーゼ阻害剤 dasatinib とフラボノイドの一種で PI3 キナーゼを含む複数のキナーゼ活性を阻害する作用を持つ quercetin を併用することにより、マウスの体内から老化した細胞を排除し、早期老化症の表現型を呈する *Ercc1* 変異マウスにおいて心機能の回復がみられること、また老齢マウスや動脈硬化モデルマウスにおいては血管運動機能障害が緩和することが確認されている [33]。

また Kirkland のグループは、抗アポトーシス活性を持つ Bcl-2 ファミリータンパク質の阻害剤も、senolytic 薬として有効であることを報告している [34, 35]。ABT-263 に関してはこれまでに既に複数のグループが老化細胞排除の効果を確認しており、Zhou のグループはマウス体内で老化細胞を排除することにより造血幹細胞や筋幹細胞の活性を回復させることに成功し [36]、上述の Campisi と van Deursen のグループは p16-3MR マウスで観察された老化細胞排除による動脈硬化の治癒

効果が、ABT-263の投与により同様に観察されることを報告している [23]。

さらに piperlongumine (PL) と呼ばれるアルカロイドも senolytic 薬として有効である可能性が報告されている [37]。PL はグルタチオン S-トランスフェラーゼ等を阻害することにより活性酸素種を亢進させ、細胞死を誘導すると考えられる。

上記のように、これまでに複数の薬剤が senolytic 薬として有効であることが示唆されている。しかしながら、実際にこれらの薬剤を senolytic 薬としてヒトへ応用するためには、まだ多くの壁を乗り越えなければならないであろう。Dasanitib/quercetin、および ABT-263 は、老化した細胞以外にも影響を及ぼし、ABT-263 は造血系細胞などでは毒性を示すこともわかっている [38, 39]。また肺線維症モデルにおける老化線維芽細胞においては、ABT-263 は効果がなく、dasanitib/quercetin が有効であるなど、細胞種によって senolytic 薬に対する感受性も異なることも報告されている [20]。Senolytic 薬の開発は未だ発展途上であり、その効果やメカニズムに関しては慎重に調べる必要がある。しかし、細胞老化が少なくとも一部の加齢性疾患の発症に寄与していることについて疑いはなく、今後、より副作用が少なくかつ効果の高い senolytic 薬の開発が待たれる。

5. 参考文献

1. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp.Cell Res.* 25 : 585-621, 1961.
2. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, *et al.* Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88 : 593-602, 1997.
3. Dimri GP, Lee X, Basile G, *et al.* A biomarker that identifies senescent human cells in culture and in aging skin in vivo. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 92 : 9363-9367, 1995.
4. Coppe JP, Patil CK, Rodier F, *et al.* Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS.Biol.* 6 : 2853-2868, 2008.
5. Munoz-Espin D, Serrano M, Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nature reviews. Molecular cell biology* 15 : 482-496, 2014.
6. Sherr CJ, The INK4a/ARF network in tumour suppression, *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.* 2 : 731-737, 2001.
7. Brookes S, Rowe J, Ruas M, *et al.* INK4a-deficient human diploid fibroblasts are resistant to RAS-induced senescence. *EMBO J.* 21 : 2936-2945, 2002.
8. Kamijo T, Zindy F, Roussel MF, *et al.* Tumor suppression at the mouse INK4a locus mediated by the alternative reading frame product p19ARF. *Cell* 91 : 649-659, 1997.
9. Sharpless NE, Bardeesy N, Lee KH, *et al.* Loss of p16Ink4a with retention of p19Arf predisposes mice to tumorigenesis. *Nature* 413 : 86-91, 2001.
10. Krimpenfort P, Quon KC, Mooi WJ, *et al.* Loss of p16Ink4a confers susceptibility to metastatic melanoma in mice. *Nature* 413 : 83-86, 2001.
11. Krishnamurthy J, Torrice C, Ramsey MR, *et al.* Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J.Clin.Invest.* 114 : 1299-1307, 2004.
12. Yamakoshi K, Takahashi A, Hirota F, *et al.* Real-time in vivo imaging of p16Ink4a reveals cross talk with p53. *J Cell Biol.* 186 : 393-407, 2009.
13. Hirose A, Ishihara K, Tokunaga K, *et al.* Quantitative assessment of higher-order chromatin structure of the INK4/ARF locus in human senescent cells. *Aging Cell* 11 : 553-556, 2012.
14. Rodier F, Coppe JP, Patil CK, *et al.* Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. *Nat.Cell Biol.* 11 : 973-979, 2009.
15. Goldstein S. Lifespan of cultured cells in progeria. *Lancet* 1 : 424, 1969.
16. Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, *et al.* p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 415 : 45-53, 2002.
17. Baker DJ, Jeganathan KB, Cameron JD, *et al.* BubR1 insufficiency causes early onset of aging-associated phenotypes and infertility in mice. *Nat Genet.* 36 : 744-749, 2004.
18. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonja T, *et al.* Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature* 479 : 232-236, 2011.
19. Baker DJ, Childs BG, Durik M, *et al.* Naturally occurring p16(Ink4a)-positive cells shorten healthy lifespan. *Nature* 530 : 184-189, 2016.
20. Schafer MJ, White TA, Iijima K, *et al.* Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun.* 8 : 14532, 2017.
21. Matheu A, Maraver A, Klatt P, *et al.* Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature* 448 : 375-379, 2007.
22. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, *et al.* An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Developmental cell* 31 : 722-733, 2014.
23. Childs BG, Baker DJ, Wijshake T, *et al.* Senescent intimal foam cells are deleterious at all stages of atherosclerosis. *Science* 354 : 472-477, 2016.
24. Coppe JP, Patil CK, Rodier F, *et al.* A human-like senescence-associated secretory phenotype is conserved in mouse cells dependent on

- physiological oxygen. PLoS.One 5 : e9188, 2010.
25. Demaria M, O’Leary MN, Chang J, *et al.* Cellular Senescence Promotes Adverse Effects of Chemotherapy and Cancer Relapse. *Cancer Discov.* 7 : 165-176, 2017.
 26. Schmitt CA, Senescence, apoptosis and therapy--cutting the lifelines of cancer. *Nat Rev Cancer* 3 : 286-295, 2003.
 27. Hashimoto M, Asai A, Kawagishi H, *et al.* Elimination of p19ARF-expressing cells enhances pulmonary function in mice. *JCI Insight* 1 : e87732, 2016.
 28. Furukawa N, Saito M, Hakoshima T, *et al.* A diphtheria toxin receptor deficient in epidermal growth factor-like biological activity. *Journal of biochemistry* 140 : 831-841, 2006.
 29. Saito M, Iwawaki T, Taya C, *et al.* Diphtheria toxin receptor-mediated conditional and targeted cell ablation in transgenic mice. *Nature biotechnology* 19 : 746-750, 2001.
 30. Verbeke EK, Cauberghs M, Mertens I, *et al.* The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 2. Functional aspects. *Chest* 101 : 800-809, 1992.
 31. Bozanich EM, Collins RA, Thamrin C, *et al.* Developmental changes in airway and tissue mechanics in mice. *Journal of applied physiology* 99 : 108-113, 2005.
 32. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, *et al.* The Achilles’ heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell* 14 : 644-658, 2016.
 33. Roos CM, Zhang B, Palmer AK, *et al.* Chronic senolytic treatment alleviates established vasomotor dysfunction in aged or atherosclerotic mice. *Aging Cell* 15 : 973-977, 2016.
 34. Zhu Y, Tchkonina T, Fuhrmann-Stroissnigg H, *et al.* Identification of a novel senolytic agent, navitoclax, targeting the Bcl-2 family of anti-apoptotic factors. *Aging Cell* 15 : 428-435, 2016.
 35. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, *et al.* New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)*, 2017.
 36. Chang J, Wang Y, Shao L, *et al.* Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat Med.* 22: 78-83, 2015.
 37. Wang Y, Chang J, Liu X, *et al.* Discovery of piperlongumine as a potential novel lead for the development of senolytic agents, *Aging (Albany NY)* 8 : 2915-2926, 2016.
 38. Wilson WH, O’Connor OA, Czuczman MS, *et al.* Navitoclax, a targeted high-affinity inhibitor of BCL-2, in lymphoid malignancies: a phase 1 dose-escalation study of safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and antitumour activity. *Lancet Oncol.* 11 : 1149-1159, 2010.
 39. Schoenwaelder SM, Jarman KE, Gardiner EE, *et al.* Bcl-xL-inhibitory BH3 mimetics can induce a transient thrombocytopenia that undermines the hemostatic function of platelets. *Blood* 118 : 1663-1674, 2011.

Senescent cell ablation and senolytic drugs

Ryuta Mikawa¹, Masataka Sugimoto^{1,2}

¹Section of Immunology, National Center for Geriatrics and Gerontology

²Department of Aging Research, Nagoya University Graduate School of Medicine

Abstract

More than half century has passed since cellular senescence was discovered, and it's now making a breakthrough in the aging research. While there is no doubt that cellular senescence has critical and essential roles in tumor suppression in mammal, its involvement in tissue aging has been obscure. Discovery of cell non-autonomous function of senescent cells through SASP (senescence-associated secretory phenotype) as unveiled the roles of cellular senescence in the tissue aging, and increasing evidences now suggest that cellular senescence underlies in aging and aging-associated pathologies. In this review, we describe recent advances in cellular senescence by senescent cell ablation mouse models as well as the drugs targeting senescent cells, namely, senolytic drugs.