

日本基礎老化学会

第2回市民フォーラム

「人生100年時代の健康意識 in 山陽小野田」

「山陽小野田市健康で長生きのまちづくりフォーラム 2021」と同時開催
フォーラム終了後に学会懇親会を予定しています。

日時

2021年11月27日(土)
13:00 ~ 16:00
(受付開始 12:30 ~)

会場

山陽小野田市民館



写真：寝太郎像（厚狭駅前）

講師

清水孝彦 先生

(国立長寿医療研究センター)

中川伸 先生

(山口大学医学部精神科神経科・心療内科)

町田修一 先生

(順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科)

丸山光生 先生

(国立長寿医療研究センター)

共催 山陽小野田市, 山口東京理科大学



写真：徳利窯



写真：江沙湖橋（江沙公園）



写真：ひまわり畑（花の海）



写真：きららビーチ焼野

問い合わせ：日本基礎老化学会第2回市民フォーラム事務局
山陽小野田市立山口東京理科大学 再生医療学分野
嶋本 顕 (shim@rs.socu.ac.jp)

第42回シンポジウム

「大学が推進する基礎老化研究 in 西日本」

会期 2021年 11月 28日(日)
10:00 ~ 15:30(予定)

会場 山口東京理科大学大講義室
(オンライン同時開催予定)

新型コロナウイルス感染拡大の状況により
オンライン開催のみとなる場合がございます。

伊豫田拓也 (山口東京理科大学薬学部)

尾池 雄一 (熊本大学大学院生命科学研究部)

岡 香織 (熊本大学大学院先端機構)

古賀 友紹 (熊本大学発生病学研究所)

演者 篠原 久明 (山口東京理科大学薬学部)

田代 聡 (広島大学原爆放射線医科学研究所)

千原 崇裕 (広島大学大学院統合生命化学研究科)

告 恭史郎 (山口東京理科大学薬学部)

林田 直樹 (山口大学大学院医学系研究科)

参加登録 (参加無料)

日本基礎老化学会ホームページ http://www.jsbmg.jp/news_symposium.html

登録フォームから受付期間【2021年8月2日(月)~11月12日(金)】に参加登録をお願いします。

オンライン参加方法

開催の1週間前にシンポジウムのZoom ミーティング URL をメールでお知らせします。

前日のフォーラム終了後に学会懇親会を予定しています。

問い合わせ

日本基礎老化学会第42回シンポジウム事務局

山陽小野田市立山口東京理科大学 再生医療学分野

嶋本 顕 (shim@rs.socu.ac.jp)

共催 山口東京理科大学

後援 広島大学, 熊本大学

写真: 本山岬公園 <ぐり岩の夕日

日本基礎老化学会会員各位

第2回市民フォーラム・第42回シンポジウム世話人

山口東京理科大学 嶋本 顕

日本基礎老化学会第2回市民フォーラム・第42回シンポジウムの開催について

拝啓 学会員の皆様におかれましてはますますご清祥のこととお慶び申し上げます。平素から日本基礎老化学会の運営には多大なご理解とご協力をいただき、厚く御礼申し上げます。すでに理事会、並びに評議員会、総会等でご案内しております通り、令和3年11月27日（土）、28日（日）の2日間にわたり、山口県山陽小野田市で第2回市民フォーラム、並びに第42回シンポジウムを開催いたします。

全国的にワクチン接種が進んでいるとはいえ、オリンピック開催やウイルス変異株の拡大により、7月末現在で収束の見通しは不透明の状況ではありますが、山口県は地域の事情から、幸い新型コロナウイルス感染は低く抑えられている状況です。そこで、この機会に是非とも先生方にお集まりいただき、市民フォーラムとシンポジウムを通じて、老化研究の近況、そして今後の動向について語り合い、日本基礎老化学会の在り方と発展について意見交換していただきたいと切に願う次第です。

もちろん予断を許さない状況ではありますが、一層のご理解とご支援を賜りたく、奮ってご参加していただきますようここにご案内申し上げます。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

敬具

（新型コロナウイルス感染拡大防止の策を講じての開催となります。また国、及び県や市の新型コロナウイルス感染拡大防止の措置等により、オンライン開催のみ、或いは中止となる場合がございますことをご了承ください。）

第2回市民フォーラム・第42回シンポジウム協賛企業

(50音順)

宇部興産株式会社

田辺三菱製薬工場株式会社

日産化学株式会社

第 42 回日本基礎老化学会シンポジウム
テーマ「大学が推進する基礎老化研究 in 西日本」

日 時 2021 年（令和 3 年）11 月 28 日（日）
場 所 山陽小野田市立山口東京理科大学 7 号館 711 教室（大講義室）
参加費 無料

プログラム

10 時 20 分

開会の辞 山口東京理科大学薬学部 嶋本 顕
開会の挨拶 日本基礎老化学会理事長 石神 昭人
開催地代表挨拶 山陽小野田市市長 藤田 剛二

座長 京都大学大学院薬学研究科 柿澤 昌

10 時 30 分 「最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける炎症抑制と発がん耐性の連関」
熊本大学大学院先端機構 岡 香織

11 時 00 分 「脂質とエピゲノムによる炎症性単球系サブセットの機能制御」
熊本大学発生医学研究所 古賀 友紹

11 時 30 分 「老化メカニズムと加齢関連疾患の分子基盤解明」
熊本大学大学院生命科学研究部 尾池 雄一

12 時 00 分～12 時 10 分（休憩 10 分）

座長 芝浦工業大学システム理工学部 福井 浩二

12 時 10 分 「放射線被ばくと老化」
広島大学原爆放射線医科学研究所 田代 聡

12 時 40 分 「ALS 関連小胞体タンパク質 VAP の細胞内・外における生理機能」
広島大学大学院統合生命科学研究科 千原 崇裕

13 時 10 分～14 時 00 分（休憩 50 分）

座長 早稲田大学人間科学学術院 千葉 卓哉

14 時 00 分 「認知症状や神経症状を示す神経難病の治療薬開発」
山口大学大学院医学系研究科 林田 直樹

14 時 20 分 「がんの悪性化に寄与するがん間質細胞の老化において、インテグリンの活性調節が果たす役割」

山口東京理科大学薬学部 伊豫田 拓也

14 時 40 分 「治療効果の高いヒト間葉系幹細胞製剤を目指したヒト間葉系幹細胞の抗老化 3D 培養法と非侵襲的老化状態評価法の確立」

山口東京理科大学薬学部 告 恭史郎

15 時 00 分 「老化 B 細胞の機能解析」

山口東京理科大学薬学部 篠原 久明

15 時 20 分 閉会の辞

山口東京理科大学学長 望月 正隆

懇親会

11 月 27 日（土）17 時 30 分 ANA クラウンプラザホテル宇部（参加費 5 千円を予定）

第 42 回シンポジウムの前日には、日本基礎老化学会第 2 回市民フォーラムを山陽小野田市民館で開催いたします。是非とも 11 月 27 日（土）の第 2 回市民フォーラムにもご参加いただき、懇親会で親交を深めたいと思います。何卒ご検討くださいますようお願い申し上げます。

参加登録

懇親会参加人数を把握するため、事前登録をお願いいたします。現地参加、並びにオンライン参加について以下の URL でご案内をしております。（11 月 19 日締切）

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSchyYm5p7byxQkGJiAxx-V7rHdjPXkQGfZUY6FleSmfJgXzLQ/viewform>

会場アクセス（詳細は次ページのマップを参考にしてください）

山陽小野田市民館（第 2 回市民フォーラム）

・JR 山陽本線小野田駅下車，タクシー 7 分 ・JR 小野田線南中川駅下車，徒歩 8 分

山口東京理科大学（第 42 回シンポジウム）

・JR 小野田線雀田駅下車，徒歩 5 分

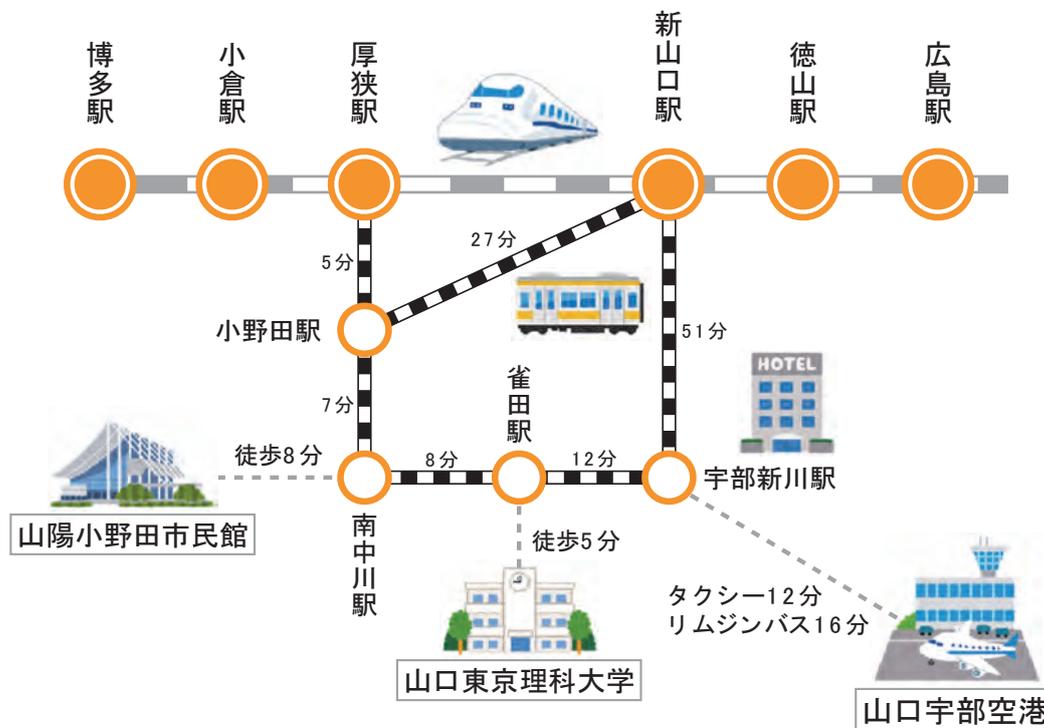
事務局

〒756-0884 山口県山陽小野田市大学通 1-1-1

山陽小野田市立山口東京理科大学 薬学部再生医療学分野 嶋本 顕

TEL: 0836-39-9178, E-mail: shim@rs.socu.ac.jp

交通アクセス



山口県外から山陽小野田市民館

- ・新山口駅から山陽本線(下関方面)に乗り換えて小野田駅下車, 小野田線に乗り換えて南中川駅下車。
- ・厚狭駅から山陽本線(岩国方面)に乗り換えて小野田駅下車, 小野田線に乗り換えて南中川駅下車。
- ・山口宇部空港からタクシー, またはリムジンバスで宇部新川駅へ。宇部新川駅から小野田線(小野田方面)で南中川駅下車。

山口県外から山口東京理科大学

- ・新山口駅から山陽本線(下関方面)に乗り換えて小野田駅下車, 小野田線に乗り換えて雀田駅下車。
- ・厚狭駅から山陽本線(岩国方面)に乗り換えて小野田駅下車, 小野田線に乗り換えて雀田駅下車。
- ・山口宇部空港から タクシー, またはリムジンバスで宇部新川駅へ。宇部新川駅から小野田線(小野田方面)で雀田駅下車。

宿泊場所・ホテルの情報

- ・宇部新川駅周辺のホテルをご利用ください。

最長寿齧歯類ハダカデバネズミにおける炎症抑制と発がん耐性の連関

岡 香織

熊本大学大学院先端機構

キーワード：ハダカデバネズミ，がん，炎症応答，細胞死制御



ハダカデバネズミは、マウスほどの体サイズながら最大寿命 37 年以上の最長寿齧歯類であり、加齢に伴う心血管機能や妊孕性などの低下が生じにくい老化耐性を持つ¹。さらに長期の観察研究から、代表的な加齢性疾患である腫瘍の形成がほとんど見られないことが報告されている。これまでにハダカデバネズミの細胞自律的な発がん耐性を示唆する複数の機構が提唱されてきたが^{2,3}、最近、それとは矛盾する結果も報告されるなど⁴、本種の発がん耐性機構の本態は議論的となっている。腫瘍形成は、変異細胞の自律的増殖だけでなく、その周囲で生じる炎症などの複雑な細胞間相互作用によって制御される。そこで、ハダカデバネズミの生体内における新規の発がん抑制機構を明らかにするため、個体へ発がん刺激を加えた際の組織応答を解析し、ハダカデバネズミ特異的ながん抑制性応答の同定と分子機序の解明を目指した。

ハダカデバネズミに 3-メチルコラントレンあるいは DMBA/TPA による発がん誘導を行なった結果、二年以上の観察期間中どちらの発がんモデルでも腫瘍形成がみられず、実験的な発がん誘導に対しても強い発がん耐性を有することが明らかとなった。興味深いことに、ハダカデバネズミでは DNA 傷害や細胞増殖亢進など発がん刺激へのある種の組織応答は観察された一方、発がん促進的な炎症の指標の一つである免疫細胞の浸潤はマウスと比べて著しく減弱していた。炎症応答に関与する遺伝子発現変化に着目し、網羅的な遺伝子配列解析を行なったところ、ハダカデバネズミでは炎症惹起に寄与する経路に必須とされる二遺伝子に機能喪失型変異を有することがわかった。同因子の阻害剤投与あるいはノックアウトマウスでは 3-メチルコラントレンによるがん発症が有意に遅延したことから、この経路の欠失による炎症誘導能の減弱がハダカデバネズミの発がん耐性の一端に寄与している可能性がある。

[参考文献]

1. Ruby, J. G., Smith, M. & Buffenstein, R. Naked Mole-Rat mortality rates defy gompertzian laws by not increasing with age. *Elife* 7, 1–18 (2018).
2. Miyawaki, S. *et al.* Tumour resistance in induced pluripotent stem cells derived from naked mole-rats. *Nat. Commun.* 7, 11471 (2016).
3. Tian, X. *et al.* High-molecular-mass hyaluronan mediates the cancer resistance of the naked mole rat. *Nature* 499, 346–9 (2013).
4. Hadi, F. *et al.* Transformation of naked mole-rat cells. *Nature* 583, E1–E7 (2020).

[MEMO]

脂質とエピゲノムによる炎症性単球系サブセットの機能制御

○古賀 友紹, 中尾 光善

熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野

キーワード：エピゲノム, マクロファージ, 炎症, ヒストン修飾



炎症は、最も重要な生体防御応答の1つであり、感染症や創傷治癒などの生体応答に深く関わる(1,2)。また、高齢者では慢性炎症が起きやすくなっており、加齢に伴う炎症(Inflammaging)が加齢関連疾患の発症や進展に寄与する。樹状細胞やマクロファージ(MΦ)に代表される単球系サブセットは、生体内に広く分布し炎症応答をコントロールするが、その制御機構は不明な点が多く残されている。我々はこれまでに、脂質とエピゲノムに着目して炎症性疾患の分子機構の解明を行ってきた。近年では、最終糖化産物受容体 (RAGE) を介した好中球の新規遊走機構を明らかにし(3)、また生理活性脂質ロイコトリエン B₄ (LTB₄) を介した加齢黄斑変性症の新しい分子機構を明らかにした(4)。さらに近年、我々は LTB₄ 受容体 BLT1 が高発現する新規樹状細胞サブセット (BLT1^{hi} DC) を同定した。この細胞集団は、炎症局所での T 細胞分化を促進し、アレルギー性皮膚炎を増悪することがわかった(5)。また一方で、約 700 のエピゲノム調節因子に着目した分子スクリーニングから、M2MΦ極性化の制御因子としてヒストン脱メチル化酵素 KDM7A を同定した。Kdm7a 遺伝子を欠損すると M2MΦ特異的な遺伝子発現や代謝が増強され、肺線維症が増悪することがわかった。以上、本研究成果は、脂質とエピゲノムによる単球系サブセットの機能制御を介した炎症の新規分子機構を明らかにしたものである。

[参考文献]

1. Nakao M, Tanaka H, Koga T: *Trends Cell Biol*, 30(12): 919-922, 2020.
2. Koga T, *J Biol Chem*, 290(51): 30366-30374, 2015.
3. Ichiki T, Koga T*, *FASEB J*, 30(2): 933-947, 2016.
4. Sasaki F, Koga T, *JCI Insight*, 3(18): e96902, 2018.
5. Koga T, *Cell Mol Immunol*, 18(6):1437-1449, 2021.

[MEMO]

老化メカニズムと加齢関連疾患の分子基盤解明

尾池 雄一

熊本大学大学院生命科学研究部 分子遺伝学講座

キーワード：細胞老化，慢性炎症，SASP，ミトコンドリア



超高齢社会の到来により、老化の遅延および健康寿命延伸が喫緊の課題となっている。それ故、個体老化の基本メカニズムを解明し、それに基づく加齢関連疾患の治療戦略開発が重要である。細胞老化は、不可逆的な細胞増殖が停止した状態と定義されるが、生体には活発な増殖細胞を含む臓器のみならず、脳や心臓のような細胞増殖の乏しい臓器でも、加齢に応じてほぼ同じ時相で機能低下をきたす。このことは、分子、細胞、組織、臓器、個体の階層を超えた統合的理解が、個体老化の解明には重要であることを示唆している。

本講演では、細胞老化を示す細胞から個体の老化や関連疾患に関わる因子が分泌される現象 Senescence-associated secretory phenotype (SASP)、全細胞に必須な ATP 産生に重要なミトコンドリアの機能変容の観点から、我々の近年の研究成果をご紹介します、個体の老化および加齢性疾患の発症に関わる分子基盤について議論したい。

[参考文献]

Nat Commun 12:2529, 2021、**Nat Commun** 11:3820, 2020、**Genes Dev** 33:1641-1656, 2019、**Nephrol Dial Transplant** 35:854-860, 2019、**J Biol Chem** 293:1596-1609, 2018、**EMBO J** 36:409-424, 2017、**Nat Commun** 7:13016, 2016、**Kidney Int** 89:327-341, 2016、**ATVB** 36:1686-1691, 2016、**Sci Signal** 7:ra7, 2014、**Trends Endocrinol Metab** 25:245-254, 2014、**Mol Cancer Res** 12:239-249, 2014、**ATVB** 34:790-800, 2014、**Diabetes Care** 36:98-100, 2013、**ATVB** 32:1400-1409, 2012、**Cancer Res** 72:1784-1794, 2012、**Cancer Res** 71:7502-7512, 2011、**Nutr Diab** 1:e20, 2011、**Cell Metab** 10:178-188, 2009

[MEMO]

放射線被ばくと老化

田代 聡

広島大学原爆放射線医科学研究所細胞修復制御研究分野

キーワード：放射線，染色体異常，老化



放射線被ばくは、ゲノム損傷や染色体異常の誘導を行い、このことが老化の促進に働くとされている。また、健常人では加齢と共に正常細胞での染色体異常数が増加することが知られている。染色体異常、特に末梢血リンパ球の二動原体染色体と環状染色体は、緊急被ばく医療での被ばく線量バイオマーカーとして確立している。しかし、従来のギムザ染色法による染色体標本を用いてこれらの染色体異常を正確に同定するためには、高度なトレーニングを要し、さらにトレーニングを受けた研究者にとっても負荷の大きい検査手法である。このため、大量の検体の解析や低線量放射線被ばくによる微小な染色体異常の増加の検出は困難であった。私たちは、ハイスループットに染色体異常を検出するため、セントロメアとテロメアの PNA プローブを用いた FISH 法を用いて PNA-FISH 法を開発した。この手法を用いて、私たちは末梢血リンパ球の染色体異常について多数の臨床検体を用いて検討を行なった。その結果、60 名の非がん症例と 15 名の健常ボランティアについては、末梢血リンパ球の二動原体染色体および環状染色体数が年齢と相関することが明らかになった。そして、代表的な低線量放射線被ばくである CT 検査によるリンパ球の染色体への影響評価では、非がん症例で胸部および腹部 CT 検査後に染色体異常が増加することが確認された。興味深いことに、CT 検査後の染色体異常の増加には個人差が認められた。検査前に染色体異常が少ない症例では検査後の染色体異常の増加が明確である一方、検査前の染色体異常が多い症例では CT 検査による染色体異常の増加は明確でなかった。低線量放射線被ばくによる染色体異常形成の個人差を検証するために、健常人ボランティアの末梢血に体外で放射線照射を行い染色体異常を解析したところ、染色体異常数が元々少ないヒトでは被ばく線量に比例して染色体異常数が増加するが、ベースラインの染色体異常数が多い人では明確な被ばく線量との関連が認められなかった。これらの結果から、低線量放射線被ばくの影響はベースラインの染色体異常数が少ない人では明確に認められることが明らかになった。リンパ球での染色体異常形成の個人差と老化、放射線障害の関連について、討論したい。

[参考文献]

Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure. Shi L, Fujioka K, Sakurai-Ozato N, Fukumoto W, Satoh K, Sun J, Awazu A, Tanaka K, Ishida M, Ishida T, Nakano Y, Kihara Y, Hayes CN, Aikata H, Chayama K, Ito T, Awai K, Tashiro S. Radiat Res. 2018 Oct;190(4):424-432.

[MEMO]

ALS 関連小胞体タンパク質 VAP の細胞内・外における生理機能



千原 崇裕

広島大学大学院統合生命科学研究科

キーワード：小胞体，VAP，ALS，ショウジョウバエ

筋萎縮性側索硬化症（ALS）関連の小胞体（ER）タンパク質である VAP は、ER と様々な細胞内オルガネラとの間の繋ぎ止め分子として機能する¹。この機能に加え、VAP は切断され、その N 末端 MSP ドメインが細胞外へ分泌されることが示されている^{1,2}。興味深いことに、多くの孤発性 ALS 患者の血清で、VAP MSP 濃度が顕著に低下していることも報告されている³。しかし、VAP の細胞内および細胞外の機能が、どのように加齢依存的な生理変化や ALS 発症・進行に関与しているかは未だ不明である。

VAP の細胞内外の生理機能、及び老化・疾患発症との関連を明らかにするため、我々はショウジョウバエを用いた解析を進めている。ヒト *VAPB* のショウジョウバエオルソログである *vap33* の変異ホモ接合体ニューロン (*vap33^{-/-}*クローン) を解析したところ、*vap33^{-/-}*クローンの樹状突起の形態安定性に異常が検出された。この樹状突起の形態異常は、*vap33* cDNA もしくはヒト *VAPB* cDNA の細胞自律的な発現によってレスキューできたことから、Vap33 が樹状突起形態を細胞自律的に制御することが明らかになった⁴。次に、分泌された VAP MSP ドメインの役割を調べるために、Vap33 の切断部位を生化学的に同定し、「Vap33 が切断されないものの、細胞内機能は正常な非切断型 *vap33* 変異体」を作製した。この非切断型 *vap33* 変異体は致死性を示すことから、切断・分泌された VAP MSP ドメインが個体生存に必須であることが明らかになった。興味深いことに、VAP MSP ドメインの過剰発現は、「ヒト ALS 変異を導入した *vap33^{P58S}* 変異体」の表現型を抑制した。本発表では、VAP の細胞内外の生理機能を理解することで得られる「加齢依存的な ALS 発症メカニズム」について議論する。

[参考文献]

- 1: *J Biochem* 165, 391-400 (2019). 2: *Cell* 133, 963-977 (2008). 3: *Euro J Neurol* 21, 478-485 (2014).
- 4: *Genes to Cells* 26, 230-239 (2021)

[MEMO]

認知症状や神経症状を示す神経難病の治療薬開発

林田 直樹

山口大学大学院医学系研究科

キーワード：認知症状，神経症状，神経難病，治療薬開発



我々の研究グループは「認知症状あるいは神経症状を呈する神経難病（正式には神経変性疾患）を完治させる薬剤の開発」を目標として研究を行ってきた。これまで10個以上の有望な物質を見出すことに成功し、2016年、2018年、2020年と3回の特許出願を行い、本年6月には1つ目の特許取得に至った。本発表においては、特許取得に至った物質、および2020年に特許出願した物質のデータを紹介し、今後の神経難病の治療薬開発の展望について話したい。

特許取得に至った物質は、ホルボールエステルという一群の化合物の1つであった（具体的な物質名は要旨においては仮称を用いることをご容赦願いたい）。多くの神経難病に共通する病態かつ原因の1つとして、神経細胞を中心とする脳内の細胞内に変性したタンパク質が凝集することが知られている。我々は、前頭側頭型認知症の患者で発見されているR406Wの変異を持った変異型タウタンパク質、およびポリグルタミン (polyQ) タンパク質をヒト神経細胞に発現させると凝集体が出来ることを確認し、次に、低分子化合物 P1 を培地に含ませた状態で発現させると、両タンパク質とも、50%以上凝集体の形成が抑えられることを発見した。

続いて我々は、神経細胞の軸索の伸展に対する化合物 P1 の効果を調べた。認知症状や神経症状の原因として、この軸索の変性が知られており、これを抑制するか、もしくは新たな軸索の伸展を誘導できれば、症状の改善が期待できる。ヒト神経細胞において実験を行ったところ、化合物 P1 はわずか 1.0 nM の濃度で正常な軸索を持つ細胞数を2倍に増加させた。さらに、変異型のタウタンパク質を発現させた神経細胞でも、同じレベルの効果を示した。このことは、既に変性タンパク質の凝集が起り始めた神経細胞においても、化合物 P1 は軸索の伸展を亢進させ、脳の機能の回復に寄与する可能性を示している。

以上と全く同じ実験を、2020年に特許出願した糖類 G1 を用いて行ったところ、全ての実験において化合物 P1 と同レベルの結果を示した。さらに G1 については、顕著な神経症状を示し脳内に polyQ タンパク質が蓄積するハンチントン病モデルマウスを用いた動物実験も実施した。3週間にわたって腹腔から投与を行い、脳の病理解析を行ったところ、投与群では polyQ タンパク質の凝集体を形成した細胞の割合が70%抑制されていた。今後、P1 および G1 を臨床応用するために、動物実験を急いで進めていきたい。

[参考文献]

1. **Hayashida**, Non-Hsp genes are essential for HSF1-mediated maintenance of whole body homeostasis. **Experimental Animals** 64, 397-406, 2015.
2. **Hayashida** et al., Heat shock factor 1 ameliorates proteotoxicity in cooperation with the transcription factor NFAT. **EMBO Journal** 29, 3459-3469, 2010.

[MEMO]

がんの悪性化に寄与するがん間質細胞の老化において、 インテグリンの活性調節が果たす役割

○伊豫田 拓也^{1,2,3,4}, 藤田 元道², 笹田 学²,
長田 聡史⁵, 児玉 浩明⁵, 樋上 賀一^{2,3}, 深井 文雄²
¹山口東京理科大学 薬学部, ²東京理科大学 薬学部, ³東京理
科大学総合研究院 核酸創薬研究部門, ⁴再生医療を加速する
超細胞・DDS 開発研究部門, ⁵佐賀大学 理工学部
キーワード：がん間質, テネイシン-C, インテグリン, SASP



がんは加齢とともに罹患率の上昇する疾患の1つであるが、その増加割合は加齢と正比例ではなく、ある一定の年齢を境に急激に罹患率が上昇する傾向を示す。この事実はがん発症の原因が、個体が過去に晒されたストレスの積み上げのみでなく、個体や細胞の老化がもう1つの鍵として重層することを示唆している。細胞の老化はさまざまな要因で齎されるが、老化した細胞は様々な液性因子 (senescent-associated secretory phenotype (SASP) 因子) の分泌を介して、種々病態の進展に寄与する。故に、細胞老化を標的とした医療戦略の創生が期待されるものの、細胞老化と SASP 誘導に至るメカニズムには不明な点も多い。

近年我々は、がん間質を含む各種炎症性領域にて一過的に高発現し、がんの予後不良因子とも認識される細胞外マトリックス関連蛋白質・テネイシン-C に着目している。我々は本分子内より、インテグリンの強力かつ持続的な活性化を誘導する新規生理活性領域・TNIIIA2を見出し、本領域による刺激ががん細胞の悪性形質発現を顕著に促進することを報告してきた^{#1,2}。一方で最近、TNIIIA2 領域による刺激が、ヒト正常線維芽細胞に細胞老化を誘導することを見出し、また TNIIIA2 により老化誘導された線維芽細胞が、前がん細胞にがん性の悪性形質発現を齎すとの観察を得た^{#3,4}。そこで今回は、がんの悪性形質発現における、がん間質細胞の老化とテネイシン-C 内生理活性領域・TNIIIA2、インテグリンを介した細胞接着活性の変化、そして SASP 因子誘導の関係について紹介したい。

[参考文献]

1. Fujita M *et al*, Involvement of integrin-activating peptides derived from tenascin-C in cancer aggression and new anticancer strategy using the fibronectin-derived integrin-inactivating peptide. *Molecules* 2020, 25(14) : 3239.
2. Iyoda T *et al*, Biologically active TNIIIA2 region in tenascin-C molecule: A major contributor to elicit aggressive malignant phenotypes from tumors/tumor stroma. *Front Immunol* 2020, 11:610096.
3. Fujita M *et al*, Peptide TNIIIA2 derived from tenascin-C contributes to malignant progression in colitis-associated colorectal cancer via β 1-integrin activation in fibroblast. *Int J Mol Sci* 2019, 20(11) : 2752.
4. Fujita M *et al*, Induction of cellular senescence in fibroblasts through β 1-integrin activation by tenascin-C-derived peptide and its protumor effect. *under submission*.

[MEMO]

治療効果の高いヒト間葉系幹細胞製剤を目指したヒト間葉系幹細胞の 抗老化 3D 培養法と非侵襲的老化状態評価法の確立

告 恭史郎

山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部薬学科

キーワード：間葉系幹細胞，三次元培養，細胞老化，画像診断



間葉系幹細胞（mesenchymal stem cell：MSC）は、全身の様々な組織に存在する組織幹細胞であり、単離・拡大培養した後、分化誘導の過程を経ずに治療効果を発揮することから、現在、再生医療で注目されている。一方、培養用ディッシュで MSC を培養すると、MSC の幹細胞性は次第に失われ、最終的に不可逆的に細胞分裂が停止した細胞老化の状態に至る。MSC を体外の環境で、いかに長期に安定して培養し続けられるか、または、培養中の MSC の老化状態を適切に判定する評価法の構築は、治療効果の高い MSC 製剤を開発するための重要な課題である。本シンポジウムでは、私たちが取り組んでいる抗老化 3D 培養法と非侵襲的細胞老化評価モデルについて紹介する。

多孔質膜基材を用いた抗老化 3D 培養

多孔質膜基材を用いて、MSC を 3D 培養した結果、培養ディッシュによる 2D 培養と比較して、9 倍の細胞密度まで増殖したのち、分裂を停止し、63 日間にわたり維持可能であった。解析の結果、当該基材で 3D 培養した MSC は、細胞老化マーカー p21、炎症マーカー IL-6 の発現が抑制されている一方、休眠マーカー p27、p57 の発現が顕著に亢進しており、細胞老化を回避して休眠していると考えられた。さらには、幹細胞関連因子の発現亢進が認められた。

機械学習を用いた非侵襲的 MSC 老化状態評価モデル

培養ディッシュで MSC を 8 日から 100 日にわたり培養し、各日 300 枚、合計約 20,000 枚の位相差画像を取得した。約 14,000 枚の画像を Deep Learning に用いて作成した学習モデルを 6,000 枚の画像を用いて検証した結果、82.96%で位相差画像より培養日数を同定できる極めて精度の高い非侵襲的 MSC 老化状態評価モデルの構築に成功した。本評価モデルは、染色などの操作を必要とせず位相差画像のみで判定可能であるため、臨床応用も容易であり、細胞治療に用いる前の MSC の治療効果予測に応用されることが期待される。

[MEMO]

老化 B 細胞の機能解析

篠原 久明

山陽小野田市立山口東京理科大学

薬学部 生命科学系 生体防御学分野

キーワード：老化 B 細胞, SOD1, 免疫応答, 細胞分化



免疫 B 細胞の老化は感染応答能を低下させ、COVID-19 のような感染症にかかりやすく重症化を招く(1)。糖尿病等の代謝性疾患、関節炎、心筋症等の炎症性疾患、認知症等の神経変性疾患およびがんを含む多くの老化関連疾患においては自己抗体・炎症性サイトカインを産生し発症・悪化に寄与すると考えられている (2,3)。故に「老化した B 細胞が老化関連疾患を発症・悪化させる機序」の理解が求められている。

老化関連疾患の原因の解明および潜在的な治療戦略の提示には「老化した B 細胞」を理解する必要がある。最近報告されている加齢に伴い出現する B 細胞亜集団 “**老化 B 細胞**” の解析は B 細胞の老化を理解する糸口となる可能性がある (4)。しかしながら、異なる疾患モデルより見いだされる “**老化 B 細胞**” は共通のマーカーが未だ特定されておらず、どのような特性を持つのか、どのような経緯で老化するのか、更には B 細胞の老化に特異的に介入可能な制御は存在するのか、等の問題を理解するための情報と実験の系が不足している。

本課題では加齢病態のモデルとして SOD1 欠損マウスを用いて、老化特異的に出現する B 細胞を、“**老化 B 細胞**” で報告されているマーカーを用いて評価し、それぞれのマーカーで見いだされる B 細胞の亜集団の特徴、免疫応答、細胞分化、等の機能を明らかにしようと試みている。ここではその研究の一端を紹介する。

[参考文献]

1. Front Immunol. 2020;11:1748.
2. Aging Cell 2013; 12: 303.
3. Front Immunol. 2019; 10: 318.
4. Curr Opin Immunol. 2018; 55: 75.

[MEMO]