

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

(英語) Elucidating the Pathophysiology of Senescence-Associated Homeostatic Disorders and Its Control

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二

所属 役職 氏名： (英語) Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, Professor Eiji Hara

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 老化細胞分泌因子の発癌との関係解明とその臨床応用への検討

開発課題名： (英語) Elucidation of relationship between senescence-associated secretory factors and cancer, and its clinical application

研究開発分担者 (日本語) 公益財団法人がん研究会がん研究所病理部 部長 石川雄一

所属 役職 氏名： (英語) The JFCR Cancer Institute, Division Director, Yuichi Ishikawa

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 大阪大学 微生物病研究所・原英二 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 21 件）

1. Horiike A, Takeuchi K, Uenami T, Kawano Y, Tanimoto A, Kaburaki K, Tambo Y, Kudo K, Yanagitani N, Ohyanagi F, Motoi N, Ishikawa Y, Horai T, Nishio M. Sorafenib treatment for patients with RET fusion-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016; 93:43-6.
2. Skawa Y. Prognostic significance of CpG island methylator phenotype in surgically resected small cell lung carcinoma. *Cancer Sci*. 2016 Mar;107(3):320-5. doi: 10.1111/cas.12876. Li J, Motoi N, Kanda H, Sugiura Y, Nagano H, Yonese J, Okumura S, Matsumoto S, Machinami R, Ishikawa Y. A newly emerged osteosarcomatous dedifferentiation of liposarcoma in lung metastasis - a potential diagnostic pitfall. *Pathol Int*. 2017 Jan;67(1):50-52.
3. Ishida H, Kasajima A, Kamei T, Miura T, Oka N, Yazdani S, Ozawa Y, Fujishima F, Sakurada A, Nakamura Y, Tanaka Y, Kurosumi M, Ishikawa Y, Okada Y, Ohuchi N, Sasano H. SOX2 and Rb1 in esophageal small-cell carcinoma: their possible involvement in pathogenesis. *Mod Pathol*. 2017 Jan 20. [Epub ahead of print]
4. Thrambilla E, de Cuba E, Geisinger K, Hiroshima K, Marchevsky A, Minami Y, Moreira A, Nicholson AG, Yoshida A, Tsao MS, Warth A, Duhig E, Chen G, Matsuno Y, Travis WD, Butnor K, Cooper W, Mino-Kenudson M, Motoi N, Poleri C, Pelosi G, Kerr K, Aisner SC, Ishikawa Y, Buettner RH, Keino N, Yatabe Y, Noguchi M. The use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and its Differential Diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol*. 2017 Feb;12(2):334-346.
5. Mori S, Motoi N, Ninomiya H, Matuura Y, Nakao M, Mun M-y, Ikumura S, Nishio M, Morikawa T, Ishikawa Y. High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases. *Pathol Int*. 2017 Jan;67(1):37-44.
6. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Sakakibara R, Ninomiya H, Subat S, Nagano H, Nomura K, Okumura S, Tomoko Shibutani T, Ishikawa Y. Tumor B7-H3 (CD276) expression and smoking history in relation to lung adenocarcinoma prognosis. *Lung Cancer*. 2017 Jan;103:44-51. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.11.013.

7. Kuroda H, Sakao Y, Mun M-y, Motoi M, Ishikawa Y, Nakagawa K, Yatabe Y, Okumura S. Therapeutic value of lymph node dissection for right middle lobe non-small-cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2016 May;8(5):795-802.
8. Kinowaki Y, Takazawa Y, Yamamoto N, Ishikawa Y. Intraductal papillary mucinous neoplasm involving pancreaticobiliary maljunction and an aberrant pancreatic duct draining into the stomach: A case report and review of the literature. *Pathol Res Pract*. 2016 Feb;212(2):139-44.
9. Inamura K, Ishikawa Y. MicroRNA in lung cancer: Novel biomarkers and potential tools for treatment. *J Clin Med*. 2016 Mar 9;5(3). pii: E36.
10. Matsusaka S, Kobunai T, Yamamoto N, Chin K, Ogura M, Tanaka G, Matsuoka K, Ishikawa Y, Mizunuma N, Yamaguchi T. Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line S-1 plus cisplatin chemotherapy. *Genes Cancer*. 2016 Jan;7(1-2):27-35.
11. Inamura K, Yokouchi Y, Sakakibara R, Kobayashi M, Subat S, Ninomiya H, Nagano H, Nomura K, Okumura S, Ishikawa Y. Relationship of tumor PD-L1 expression with EGFR wild type status and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2016 Oct;46(10):935-941.
12. Noma D, Inamura K, Mun M, Terauchi T, Matsuura Y, Nakao M, Ninomiya H, Nakagawa K, Masuda M, Okumura S, Ishikawa Y. Thymic oncocytic carcinoid with a markedly elevated level of maximum SUV: a case report and literature review. *Pathol Int*, 2016 Oct;66(10):593-595.
13. Kanda, H., Furuta, R., Motoi, N., Suzuki, N., Furuta, N., Komatsu, K., Sugiyama, Y., Saiura, A., Sugitani, M., Ishikawa, Y. Touch cytology smear of an inflammatory hepatocellular adenoma displaying an unusual pattern: A case report. *Diagn Cytopathol*. 2016 Dec;44(12):1074-1077.
14. Chino A, Yamamoto N, Kato Y, Morishige K, Ishikawa H, Kishihara T, Fujisaki J, Ishikawa Y, Tamegai Y, Igarashi M. The frequency of early colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma/polyps among 1858 serrated polyps from a single institution. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Feb;31(2):343-9.
15. Nishikawa S, Tambo Y, Ninomiya H, Oguri T, Kawashima Y, Takano N, Kitazono S, Ohyanagi F, Horiike A, Yanagitani N, Ishikawa Y, Nishio M. A case treated with nivolumab after small cell lung cancer transformation of mutant EGFR non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2016 Dec; 27(12):2300-2302.
16. Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Ohyanagi F, Matsuura Y, Nakao M, Mun M, Okumura S, Inase N, Nishio M, Motoi N, Ishikawa Y. EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2016 Dec 22. pii: S1525-7304(16)30378-3.
17. Li J, Motoi N, Kanda H, Sugiura Y, Nagano H, Yonese J, Okumura S, Matsumoto S, Machinami R, Ishikawa Y. A newly emerged osteosarcomatous dedifferentiation of

liposarcoma in lung metastasis - a potential diagnostic pitfall. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):50-52.

18. Ishida H, Kasajima A, Kamei T, Miura T, Oka N, Yazdani S, Ozawa Y, Fujishima F, Sakurada A, Nakamura Y, Tanaka Y, Kurosumi M, Ishikawa Y, Okada Y, Ohuchi N, Sasano H. SOX2 and Rb1 in esophageal small-cell carcinoma: their possible involvement in pathogenesis. *Mod Pathol.* 2017 May;30(5):660-671.
19. Thrambilla E, de Cuba E, Geisinger K, Hiroshima K, Marchevsky A, Minami Y, Moreira A, Nicholson AG, Yoshida A, Tsao MS, Warth A, Duhig E, Chen G, Matsuno Y, Travis WD, Butnor K, Cooper W, Mino-Kenudson M, Motoi N, Poleri C, Pelosi G, Kerr K, Aisner SC, Ishikawa Y, Buettner RH, Keino N, Yatabe Y, Noguchi M. The use of Immunohistochemistry Improves the Diagnosis of Small Cell Lung Cancer and its Differential Diagnosis. An international reproducibility study in a demanding set of cases. *J Thorac Oncol.* 2017 Feb;12(2):334-346.
20. Mori S, Motoi N, Ninomiya H, Matuura Y, Nakao M, Mun M-y, Ikumura S, Nishio M, Morikawa T, Ishikawa Y. High expression of programmed cell death 1 ligand 1 in lung adenocarcinoma is a poor prognostic factor particularly in smokers and wild-type epidermal growth-factor receptor cases. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):37-44.
21. Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Sakakibara R, Ninomiya H, Subat S, Nagano H, Nomura K, Okumura S, Tomoko Shibutani T, Ishikawa Y. Tumor B7-H3 (CD276) expression and smoking history in relation to lung adenocarcinoma prognosis. *Lung Cancer.* 2017 Jan;103:44-51.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 神田浩明、山本智理子、齋浦明夫、加藤 洋、石川雄一、北川知行 メタボリック症候群関連肝がんの特徴第105回日本病理学会総会 2016/5/12-14、国内
2. Kanda H, Yamamoto N, Saiura A, Ishikawa Y, Kitagawa T Characteristics of metabolic syndrome related hepatocellular carcinoma (HCC) in Japan 2016World Cancer Congress, UICC, 2016/10/31-11/3、国外
3. 神田浩明、マハムット ヤセン、重松康之、若槻尊、山本智理子、齋浦明夫、石川雄一、北川知行 肝細胞がんにおけるPD-L1の発現様式 第75回日本癌学会学術集会 2016/10/6-8、国内
4. Kanda H, Furuta R, Motoi N, Suzuki N, Furuta N Komatsu K, Sugiyama Y, Saiura A, Sugitani M, Ishikawa Y 国際細胞学会(ICC) 2016、2016/5/28-6/1、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
なし

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

(英語) Elucidating the Pathophysiology of Senescence-Associated Homeostatic Disorders and Its Control

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, Professor Eiji Hara

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 老化細胞分泌因子の代謝疾患との関係解明とその臨床応用への検討

開発課題名：(英語) Elucidation of relationship between senescent cell secreting factors and metabolic disease, and its clinical application

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学 大学院医学研究院 教授 田中知明

所属 役職 氏名：(英語) Chiba University Graduate School of Medicine, Professor, Tomoaki Tanaka

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：大阪大学・微生物病研究所・原 英二 総括研究報告を参照。

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 6件）

1. Kitajima S, Yoshida A, Kohno S, Li F, Suzuki S, Nagatani N, Nishimoto Y, Nishimoto Y, Sasaki N, Muranaka H, Wan Y, Nishiuchi T, Suzuki Y, Tominaga K, Gotoh N, Suzuki M, Ewen M, Baebie D, Hirose O, **Tanaka T**, Takahashi C. The RB-IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity. *Oncogene*. 2017.
2. Hashimoto N, **Tanaka T**. Role of miRNAs in the pathogenesis and susceptibility of diabetes mellitus. *J. Hum. Genet.* 2017, 62, 141-50.
3. Yoshida A, Kitajima S, Li F, Cheng C, Takegami Y, Hayashi N, Nishimoto Y, Nagatani N, Kohno S, Muranaka S, Nishiuchi T, Suzuki S, Nakao S, **Tanaka T**, Hirose O, and Takahashi C. MicroRNA-140 mediates RB tumor suppressor function to control stem cell-like activity through interleukin-6. *Oncotarget*. 2017, 8, 13872-85.
4. 橋本直子, 田中知明. P53 によるがん代謝. 月刊糖尿病. 2017, 3, 94-102.
5. 樋口誠一郎, 田中知明. ES/iPS 細胞を用いた甲状腺濾胞細胞の再生医療. 医学のあゆみ. 2017, 9, 17121-126.
6. Kobayashi S, Hoshino T, Hiwasa T, Satoh M, Rahmutulla B, Tsuchida S, Komukai Y, **Tanaka T**, Matsubara H, Shimada H, Nomura F, Matsushita K. Anti-FIRs (PUF60) auto-antibodies are detected in the sera of early-stage colon cancer patients. *Oncotarget*. 2016, 7, 82493-503.
7. Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, Takiguchi T, Nakayama A, Tamura A, Kohno T, Komai E, Shiga A, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Koide H, Ono K, Sasano H, Tatsuno I, Yokote K, **Tanaka T\***. Cushing syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma aggravated by a glucocorticoid-driven positive-feedback loop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016, 101, 841-6.
8. Hosokawa H, Tanaka T, Endo Y, Kato M, Shinoda K, Suzuki A, Motohashi S, Matsumoto M, Nakayama K, Nakayama T. Akt1-mediated Gata3 phosphorylation controls the repression of IFN $\gamma$  in memory-type Th2 cells. *Nat Commun*. 2016 :7:11289.
9. 佐久間一基, 田中知明. 再生医療 iPS と老化. 日本臨牀. 2016, 74, 1560-64.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. RNA シークエンスとメチル化解析から捉えた異所性 ACTH 産生褐色細胞腫の分子機構, ポスター, 佐久間一基, 藤本真徳, 樋口誠一郎, 小野克彦, 笹野公伸, 田中知明, 横手幸太郎, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/15, 国内.
2. 肥満と癌の共通の分子基盤としての Phosphate Activated Glutaminase(GLS2)の役割の解明, 口頭, 鈴木佐和子, 中山哲俊, 藤本真徳, 田村愛, 駒井絵里, 志賀明菜, 佐久間一基, 永野秀和, 小出尚史, 田中知明, 横手幸太郎, 日本肥満学会, 2016/10/8, 国内.
3. 続発性無月経を呈した FOXL2 変異陽性 inhibinB 産生顆粒膜細胞腫 2 例.ポスター, 駒井絵里, 河野貴史, 鈴木佐和子, 小出尚史, 石川博士, 生水真紀夫, 田中知明, 横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.

4. 下垂体腫大を契機に発見された血管内大細胞型 B 細胞性リンパ腫.ポスター, 我妻久美子,鈴木佐和子,藤本真徳,田村愛,駒井絵里,志賀明菜,河野貴史,佐久間一基,永野秀和,小出尚史,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
5. 副腎偶発腫の 20 年経過後に診断された無症候性褐色細胞腫の一例, ポスター, 田村愛,藤本真徳,駒井絵里,志賀明菜,河野貴史,永野秀和,佐久間一基,中山哲俊,鈴木佐和子,小出尚史,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
6. 糖尿病性ケトアシドーシスを発症した高齢ターナー症候群の 1 例, ポスター発表, 佐久間一基, 武田健治,滝口朋子,石橋亮一, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
7. 古典型ファブリー病の 17 年間の長期酵素補充療法の経過と慢性管理, ポスター発表, 滝口朋子, 佐久間一基,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
8. 副腎皮質癌 12 例の臨床的特徴と腫瘍組織を用いた予後予測因子解析, 口頭, 志賀明菜,滝口朋子,中山哲俊,樋口誠一郎,佐久間一基,永野秀和,鈴木佐和子,小出尚史,笹野公伸,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
9. 腫瘍体細胞変異パターンから捉えた先端巨大症 163 例の臨床的特徴, 口頭, 大和梓,河野貴史,永野秀和,石渡規生,堀口健太郎,西岡宏,山田正三,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
10. SIBO に伴うビタミン D 欠乏性低 P 血症性骨軟化症が疑われた 1 例, ポスター, 河野貴史,吉井聡美,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
11. RNA-seq 解析による褐色細胞腫(Pheo)の悪性/転移性規定因子の探索, ポスター, 藤本真徳,滝口朋子,佐久間一基,中山哲俊,鈴木佐和子,小出尚史,木村伯子,田中知明,横手幸太郎, 第 26 回臨床内分泌代謝 Update, 2016/11/18, 国内.
12. 出口ハンナ,吉田知彦,大野友寛,山崎有人,笹野公伸,山本恭平,寺野隆 (2016) 両側副腎腺腫からの cortisol 分泌過剰を認めた Cushing 症候群の 1 例.(ポスター発表) 第 26 回臨床内分泌代謝 Update,11 月 19 日,大宮.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願  
特になし。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

(英語) Elucidating the Pathophysiology of Senescence-Associated Homeostatic Disorders and Its Control

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, Professor Eiji Hara

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 老化細胞分泌因子の老年病との関係解明とその臨床応用への検討

開発課題名：(英語) Investigation for the molecular link between SASP and ageing-related diseases

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学部附属病院 地域ネットワーク医療部 准教授 近藤 祥司

所属 役職 氏名：(英語) Kyoto University Hospital, Associate Professor Hiroshi Kondoh

## II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：大阪大学・微生物病研究所・原 英二 総括研究報告を参照。

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 5 件、国際誌 2 件）

1. **Hiroshi Kondoh**, and Mitsuhiro Yanagida. Reply to Mäkinen VP et al: Small scale but accurate metabolomics with high-reproducibility for identifying age-related blood metabolites PNAS 2016 Jun 21;113(25):E3471-2.
2. Romanas Chaleckis, Itsuo Murakami, Junko Takada, **Hiroshi Kondoh**, and Mitsuhiro Yanagida Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences PNAS 2016 113(16): 4252-9.
3. 照屋貴之、柳田充弘、**近藤祥司** 「血液メタボロミクスによる老化マーカー同定」基礎老化研究 2017 41 (1) p11-18
4. **近藤祥司**、小倉雅仁、稲垣暢也 「超高齢者のための運動療法」女性医療のすべて 編集 太田博明メディカルレビュー社 2016 年全 289 ページ p206-261
5. **近藤祥司**、**三河拓己**、稲垣暢也 「細胞老化概論 2～慢性炎症と SASP を中心に」季刊誌 『The Lung perspectives』2016 24;3 p84-87
6. **近藤祥司**、**三河拓己**、稲垣暢也 「老化制御・抗加齢医学の現況と展望」 The overview for regulation of aging and the future perspective of anti-aging medicine 『日本臨床』「老化研究と疾患—エイジング研究の進歩」 2016 74;9 p1429-34
7. **近藤祥司**、**三河拓己**、稲垣暢也 「細胞老化概論 1～テロメア依存性/非依存性からみた細胞老化」季刊誌 『The Lung perspectives』2016 24;2 p87-90

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 老化に伴う多角的治療戦略 口頭 **近藤祥司** 第 60 回日本心身医学会近畿地方会京都、2017 年 3 月 12 日
2. Metabolites in organismal ageing & Glycolysis in cellular senescence 口頭 **近藤祥司** Asian Society of Aging Research 札幌、2017 年 3 月 3 日
3. Metabolites in organismal ageing & Glycolysis in cellular senescence 口頭 **近藤祥司** International symposium in Kumamoto 熊本大学、2017 年 2 月 11 日
4. ヒト血液メタボライトの多様性と新規老化マーカー発見 ポスター **H. Kondoh**, T Teruya, R Chaleckis, I Murakami, M Yanagida 日本分子生物学会 横浜 2016 年 11 月 30 日

5. Metabolites in ageing and glycolysis in senescence 口頭 近藤祥司 日仏ワークショップ  
2016 老化と疾病 京都 2016年11月1日
6. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences.  
口頭 近藤祥司 スイス京都会議 京都 2016年10月31日
7. ストレス老化シグナルと解糖系代謝 口頭 近藤祥司 第68回日本細胞生物学会京都 2016年  
6月16日
8. 老化の多様性を規定する代謝・液性因子 口頭 近藤祥司 第58回日本老年医学会金沢 2016年  
6月9日

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 老化という生存戦略～進化におけるトレードオフ；老化のメカニズムと予防 近藤祥司 京都朝日カルチャーセンター 2016年4月18日
2. 老化に伴う多角的治療戦略 近藤祥司 不眠症治療を考える会 京都 2016年9月15日

(4) 特許出願

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発支援事業 ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」  
研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名：(日本語) 細胞老化が引き起こす恒常性破綻の病態解明とその制御

(英語) Elucidating the Pathophysiology of Senescence-Associated Homeostatic Disorders and Its Control

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, Professor  
Eiji Hara

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 老化細胞分泌因子の全容解明とその臨床応用への検討

開発課題名：(英語) Elucidation of the whole picture of senescence-associated secretory factors and its clinical application

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 微生物病研究所 教授 原 英二

所属 役職 氏名：(英語) Osaka University, Research Institute for Microbial Diseases, Professor  
Eiji Hara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

原 英二教授(大阪大学 微生物病研究所)らのグループは、昨年度までに培養細胞を用いた研究から様々な新規 SASP 因子を見出している。本年度はそのうちのエキソソーム(分泌膜小胞)に着目して解析を行った。その結果、細胞老化を起こしたヒト正常細胞(線維芽細胞、ケラチノサイト、網膜上皮細胞など)

からは細胞老化を起こしていない細胞に比べ約 20~30 倍のエキソソームが分泌されていることを見出した。更に老化細胞が分泌するエキソソームには幾つかのがん細胞 (MCF-7 細胞等) の増殖を促進する活性があることを見出した。質量分析計を用いた解析によりエキソソームに含まれるタンパク質の組成が細胞老化の誘導前後で大きく変化しており、中でもエフリンレセプターの一つである EphA2 が細胞老化により顕著に増加していることを見出した。老化細胞において EphA2 をノックダウンしておくと、エキソソームに含まれる EphA2 の量が減り、がん細胞の増殖促進活性も顕著に低下することが確認された。即ち、老化細胞が出すエキソソームが有する増殖促進作用は少なくとも部分的には EphA2 がより多く含まれるようになるためであることが明らかとなった。現在、細胞老化を起こすと、なぜ、EphA2 がエキソソームに取り込まれやすくなるのかを明らかにするため様々な実験を行っており、活性酸素種(ROS)により PTP1B が抑制され、EphA2 のリン酸化レベルが亢進することが主な要因の一つであることが明らかになりつつある。また、石川雄一部長 (公益財団法人がん研究会がん研究所) らのグループとの共同研究により、肥満マウス同様、NASH 肝がんの患者の肝がん部位にはグラム陽性菌の外膜の構成因子の一つであるリポタイコ酸 (LTA) が多く存在することを見出した。培養細胞を用いた実験では LTA は DCA の効果をより増強させ、肝星細胞の SASP 因子の発現を上昇させることで肝がんの発症を促進する可能性が高いことを見出した。このため、現在、LTA が肥満だけでなく加齢によっても血中や肝臓で増加するかどうかについてマウスやヒトの臨床サンプルを用いて検討を行っている。

田中知明教授(千葉大学 大学院医学研究院)らのグループは、同大学院の免疫発生グループとの共同研究で、個体老化・臓器老化と密接に関わる T 細胞調節システムの key regulator である GATA3 の複合体解析を行い、インスリンシグナルに重要な Akt によるリン酸化を介して複合体機能が組み変わる仕組みを明らかにした。また、肥満モデルマウスとヒト内臓脂肪の脂肪組織における遺伝子発現解析を行い、老化制御分子である p53 依存的に、細胞内代謝に関与する種々の遺伝子群や SASP 因子、いくつかの新たな非コード長鎖 RNA が制御を受けることを見出した。これらの結果は、インスリン依存的な GATA3 の調節システムや、p53 に関連した SASP 因子や長鎖非コード RNA が、老化、肥満・糖尿病を結ぶ共通の病態として機能している可能性を示しており、加齢性疾患や生活習慣病の新たな治療標的につながると考えられた。

近藤祥司准教授(京都大学病院)らのグループは、①ヒト血液メタボローム解析および②解糖系代謝研究を行っている。独自のヒト血液メタボローム分析系を構築し、126 代謝物を同定した。①日周変動、②赤血球に豊富か、③個人差を分類し、若年と高齢の比較より老化マーカー14 代謝物を見出した (Chalekis et al. PNAS 2016, Kondoh et al PNAS 2016)。さらに解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼ PGAM の老化・癌化における重要性に注目し、PGAM の生物学的効果を見出した。さらに新規 SASP 因子の老化関連分泌機構を見出した。

Hara's group (Osaka University) has found that the exosome-like small EVs (sEVs) are important mediators of the pro-tumorigenic function of senescent cells. Mass-spectrometry analysis revealed that sEVs secreted from senescent human fibroblasts are enriched with EphA and binds to and activates ephrin-A1 that is highly expressed in several types of human cancer cells, leading to promotion of cell proliferation through EphA2/ephrin-A1 reverse signaling. Hara's group also found that sEV sorting of EphA2 is increased in senescent cells due to its enhanced phosphorylation resulting from oxidative inactivation of PTP1B phosphatase. These results uncover a novel mechanism of reactive oxygen species (ROS)-regulated cargo sorting into sEVs, which is critical for the potentially deleterious growth-promoting effect of the senescent cell secretome.

In collaboration with Ishikawa's group (Japanese Foundation for Cancer Research), Hara's group also found that the hepatic translocation of obesity-induced lipoteichoic acid (LTA), a Gram-positive gut microbial component, promotes HCC development by creating a tumor-promoting microenvironment. LTA enhances the senescence-associated secretory phenotype (SASP) of hepatic stellate cells collaboratively with an obesity-induced gut microbial metabolite, deoxycholic acid, to upregulate the expression of SASP factors and COX2 through Toll-like receptor 2.

Tanaka's group (Chiba University) reported that complex analysis of GATA3, a key regulator for multifaceted T cell functions and thereby implicated in aging as well as its changes in organs, revealed that Akt, which is an important molecule for insulin signaling, can phosphorylate GATA3 resulting in distinct functional complex formation. In addition, Tanaka group found that some reference genes functionally associated with regulation of intracellular metabolism, certain SASP factors and novel long non-coding RNAs were regulated by the tumor suppressor p53, a mediator of cellular senescence, using adipose tissue samples derived from mouse model as well as human obesity patients. These results indicate that the insulin-dependent regulatory system for GATA3 function and p53-related regulation of SASP factors or lnc RNAs may function to link between aging, obesity and diabetes pathogenesis, and could be potential therapeutic targets for age- and lifestyle-related disease.

Kondoh's group (Kyoto University) developed standard experimental procedures to identify and precisely quantify human age-related blood metabolites. The combination of comprehensive CV (coefficient of variation) analysis and RBC (red blood cell) metabolomics enabled us to identify 51 previously unreported metabolite CVs. Ultimately, we identified 14 age-related metabolites (Chalekis et al. PNAS 2016, Kondoh et al PNAS 2016). We are focusing on glycolytic enzyme PGAM as molecular link between senescence and cancer. The recent analysis of PGAM-TG and KO mice disclosed the impact of PGAM on the Warburg effect. We also identified the molecular mechanism of SASP X secretion.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0、国際誌 2件)

1. Loo, T.M., Kamachi, F., Watanabe, Y., Yoshimoto, S., Kanda, H., Arai, Y., Nakajima-Takagi, Y., Iwama, A., Koga, T., Sugimoto, Y., Ozawa, T., Nakamura, M., Kumagai, M., Watashi, K., Taketo, M.M., Aoki, T., Narumiya, S., Oshima, M., Arita, M., Hara, E. and Ohtani, N. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov.*, 2017. 7, 522-538.
2. 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.*, 2017. 87 doi: 10.1038/ncomms15287.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. The roles and mechanisms of exosome secretion in cellular senescence. 口頭 Eiji Hara, 日本分子生物学会 2016/11/30 横浜 国内
2. The roles and mechanisms of cellular senescence in aging-associated cancer. 口頭 Eiji Hara, RIKEN symposium on “Frontiers in aging research toward healthy longevity”, 2016/11/17 東京 国内
3. Cellular senescence :a double edged sword in the fight against cancer. 口頭 Eiji Hara, INSERM / JSPS Workshop on “Cellular senescence and aging in cancer and diseases. 2016.10/31 京都 国内
4. Obesity and cancer : a gut microbial connection 口頭 Eiji Hara, 日癌学会シンポジウム 2016/10/8 横浜 国内
5. Cellular senescence: a double-edged sword in the fight against cancer 口頭 Eiji Hara, Zing Conference on Cell Fate Diversity in Aging 2016/9/25 Dubrovnik, Croatia 国外
6. Cellular senescence and liver cancer : a gut microbial connection. 口頭 Eiji Hara, FASEB Conference, Liver Biology. 2016/6/26 West Palm Beach, USA 国外
7. Obesity, the gut microbiome and liver cancer. 口頭 Eiji Hara, EASL The International Liver Congress 2016/4/13 Barcelona, Spain 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 腸内細菌を利用した大腸がんの早期診断方法の開発について, 原 英二, ジャパン・キャンサーリサーチ・プロジェクトの市民向け成果発表会、2017/3/4, 国内

(4) 特許出願