

文部科学省と国立大学附置研究所・センター 個別定例ランチミーティング

第22回 金沢大学 がん進展制御研究所 (2022.11.11)

司会: 鈴木 健之 (副所長)

12:05-12:10 (5分) : 研究所の概要

松本 邦夫 (所長)

12:10-12:25 (15分) : 最近の若手研究者による研究

「細胞老化を標的とした先進的な健康長寿
延伸医療の開発を目指して」

城村 由和(がん・老化生物学研究分野 教授)

12:25-12:45 (20分) : 質疑応答

国立大学附置研の中で唯一、がん研究に特化した研究所

1942年 金沢医科大学 結核研究所

1949年 金沢大学 結核研究所

1961年 金沢大学医学部癌研究施設

1967年 金沢大学がん研究所

理念：がんに関する学理およびその応用の研究

2010年 共同利用・共同研究拠点として認定

2011年 金沢大学がん進展制御研究所

がん進展制御研究所

ナノ生命科学研究所
(WPI, 2017)



金沢大学がん進展制御研究所のミッション

拠点名称:

がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点

がんで命を落とす主な理由は、

- 遠隔臓器への転移
- 有効な抗がん剤がやがて効かなくなる“薬剤耐性”

ミッション:

**がん転移や薬剤耐性に代表される「がん悪性進展」を
「真理探究型研究と革新技术応用型研究によって解明し、
診断・治療への橋渡しを進める」**

金沢大学がん進展制御研究所における研究分野・プログラム

基幹プログラム

先進がんモデル共同研究センター

腫瘍遺伝学研究分野（消化器がんモデル・炎症）

分子病態研究分野（がん幹細胞・乳がん・肺がん）

がん幹細胞研究プログラム

遺伝子・染色体構築研究分野（がん幹細胞・代謝）

腫瘍分子生物学研究分野（がん抑制遺伝子・代謝）

がん・老化生物学研究分野（細胞・個体老化制御）

がん微小環境研究プログラム

免疫炎症制御研究分野（プログラム細胞死・炎症）

腫瘍動態制御研究分野（細胞増殖因子・受容体）

腫瘍細胞生物学研究分野（脳転移・イメージング）

がん分子標的探索プログラム

シグナル伝達研究分野（MAPK・足場タンパク質）

腫瘍制御研究分野（消化器がん・GSKシグナル）

機能ゲノミクス研究分野（エピゲノム・EMT制御）

がん分子標的医療開発プログラム

腫瘍内科研究分野（肺がん薬剤耐性機構と克服）

戦略プログラム

人材育成プログラム

上皮可塑性・炎症ユニット（若手PI, IL23・炎症）

ミトコンドリア動態ユニット（若手PI, 幹細胞制御）

がん-免疫系相互作用ユニット（若手PI, 細胞死）

がん幹細胞環境制御ユニット（若手PI, ニッチ制御）

共同研究支援プログラム
（共同利用施設）

共同利用実験機器・設備

ヒトがん組織バンク

マウス発がん組織バンク

ヒトがん細胞株バンク

がん創薬研究資源ライブラリー

国際化推進プログラム

前臨床実験施設

臨床治験施設

基幹プログラム・研究分野

先進がんモデル共同研究センター

腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics



教授 大田 正持
Professor Masamichi Ohta

研究概要

腫瘍組織では、がん細胞や周囲の微小環境を構成する間質細胞がネットワークを構築し、発がんや浸潤、転移、再発などの悪性化に関与すると考えられています。腫瘍遺伝学研究分野では、このネットワーク制御機構を明らかにするため、マウスモデルやオルガノイドモデルを開発し、それを用いた遺伝学的・病理学的な解析やイメージングやナノ技術の応用により、発がん・悪性化進展機構の解明を目指した研究を推進しています。

分子病態研究分野

Division of Cancer Cell Biology



教授 後藤 典子
Professor Noriko Satoh

研究概要

A. 患者乳がん組織由来の細胞をスフェロイドあるいはオルガノイド培養する系を構築するとともに、免疫不全マウスに移植して、patient-derived xenograft (PDX) モデルを構築している。
B. がん幹細胞が、腫瘍微小環境もしくは腫瘍エコシステムの中で、周囲の様々な細胞とコミュニケーションするメカニズムを明らかにしている。

がん幹細胞研究プログラム

がん・老化生物学研究分野

Division of Cancer & Senescence Biology



教授 城村 由和
Professor Yoshikazu Johura

研究概要

個体老化やがんを含めた加齢性疾病発症・進展には、様々な要因で誘導されるストレス応答の一つである細胞老化によって生じる不可逆的な細胞増殖停止・生理活性因子の分泌等の特徴を示す細胞、いわゆる「老化細胞」の蓄積が重要である。本研究分野では、老化細胞の選択的な除去・エリゲルム変換による細胞若返りなどといった革新的な老化細胞制御の分子基盤を構築するとともに、個体老化とがんの発症率増加・悪性化進展のメカニズムを解明し、新たながん予防・治療法の開発を目指す。

腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology



教授 高橋 智聡
Professor Chikaki Takahashi

研究概要

我々はRB1やRasのステータスに依拠したがん細胞の挙動の変化とその分子機構を追求してきた。RB1陽性細胞において大半のがん化シグナルはD型サイクリン依存的なRB1の翻訳後修飾に収束する。RB1をホモ欠失した細胞は様々な分裂期キナーゼ遺伝子との合成致死性や随伴欠失による不可逆的代謝脆弱性を獲得する。RB1陰陽腫瘍の新規治療法の臨床開発を目指しそのラショナルレーとPOCを世に示す。

遺伝子・染色体構築研究分野

Division of Molecular Genetics



教授 平尾 敦
Professor Atsushi Hirao

研究概要

組織幹細胞とは、各組織の源となる細胞であり、多分化能とともに幹細胞を再び作る自己複製能を持つ細胞である。がんの悪性化、治療耐性においても、幹細胞特性の獲得・維持機構が重要な役割を果たしている。わたしたちは、正常およびがん組織における幹細胞制御の共通および相違点を見極めることによって、がんを知り、その根治を目指した新たな治療法の開発に寄与したいと考えている。

がん微小環境研究プログラム

免疫炎症制御研究分野

Division of Immunology and Molecular Biology



教授 須田 孝司
Professor Takashi Suda

研究概要

腫瘍内では、低酸素、抗腫瘍免疫、がん治療など様々な要因でプログラム細胞死が誘導される。死細胞からは多様な自然免疫活性化因子、いわゆるDAMPsが放出され、抗腫瘍免疫の誘導にも寄与する。また近年、アポトーシスは形態や分子機構が異なる様々なプログラム細胞死の存在が明らかになってきた。我々の研究室では、アポトーシスと炎症誘導性プログラム細胞死であるパイロトーシスを比較することで、細胞死の様態を決定する分子機構や、細胞死様式の違いがDAMPsの量やレバートリーに与える影響、抗腫瘍免疫の誘導に与える影響などを解析している。

腫瘍動態制御研究分野

Division of Tumor Dynamics & Regulation



教授 松本 邦夫
Professor Kanis Matsumoto

研究概要

細胞増殖因子とその受容体は、組織の修復・再生を担う一方、がん悪性進展（転移・薬剤耐性）に関与する。私たちはHGF（肝細胞増殖因子）とその受容体METの新たな生理機能としての自然免疫制御に関する研究、HGF-MET系を介したがん転移微小環境形成のメカニズム解明を進めている。また、異分野融合を介して、HGF-MET受容体系を制御（活性化や阻害）する高性能診断・治療用分子の創成とその応用の創薬研究、MET受容体活性化の動的構造の解明を推進している。

腫瘍細胞生物学研究分野

Division of Tumor Cell Biology and Bioimaging



准教授 平田 英岡
Associate Professor
Etsu Hirata

研究概要

本研究室では、がん遺伝子情報に基づいた治療戦略に臓器特異的腫瘍微小環境を標的とした治療戦略を組み合わせること「次世代型プレジジョン医療」と位置付け、腫瘍微小環境によるがん細胞修飾機構を明らかにし、これを臨床応用へと展開することを目標とする。特に中枢神経系微小環境におけるがん細胞と間質細胞との双方向性エッジネティクス制御機構と薬剤耐性、神経免疫システム再構成への関わりに着目し、外科的に治療を得ることができない原発性・転移性の悪性脳腫瘍に対する革新的治療戦略を確立することに挑戦する。

がん分子標的探索プログラム

機能ゲノミクス研究分野

Division of Functional Genomics



教授 鈴木 健之
Professor Takashi Suzuki

研究概要

当研究分野では、ウイルス感染発がんモデルマウスを用いて、新しいがん関連遺伝子の探索を進めてきた。その結果、ヒストンの翻訳後修飾やDNA/RNAのメチル化修飾に関わる酵素の遺伝子群が高頻度に変異した。これらの因子が引き起こすエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御の異常は、次世代のがん治療の標的として注目されている。現在、がんの発症・悪性進展の様々なステップにおいて、これら因子の果たす役割とその作用メカニズムを明らかにするために研究を進行している。

腫瘍制御研究分野

Division of Translational & Clinical Oncology



教授 源 利成
Professor Toshiaki Minamoto

研究概要

消化器がんと難治性がんを主な対象にして、がんの多様な分子細胞メカニズムと腫瘍外科的性質の解明を目指した基礎・臨床研究を行う。
1. がん化シグナル制御の分子細胞機構
(1) Wnt/ β -カテニンがん化シグナル (2) GSK3 β リン酸化シグナル
2. 消化器がんと難治性がんの分子病態と制御
3. ヒト消化器がん組織幹細胞資源化事業
当研究所の臨床キャンパスにおける研究分野として、再発や転移性腫瘍を含む難治性がんへの取り組み、制がんへの応用ならびに探索的がん医療を指向する横断し研究に重点をおく。

シグナル伝達研究分野

Division of Molecular Cell Signaling



教授 黒岡 克次
Professor Katsuhiko Kuroki

研究概要

シグナル伝達研究分野では、我々が同定した哺乳類MAPキナーゼ (MAPK) 経路の定場タンパク質JSP1及びJLP (JSP1ファミリーメンバー) を切り口として、シグナル伝達の特異性維持機構、MAPKモジュールの*in vivo*における役割、及びMAPK経路の時間的・空間的制御機構の解析を行い、最終的には細胞のがん化やがんの悪性化におけるJSP1、JLPの役割とその分子機構の解明を目指して研究を行っている。

がん分子標的医療開発プログラム

腫瘍内科研究分野

Division of Medical Oncology



教授 矢野 聖二
Professor Seiji Yano

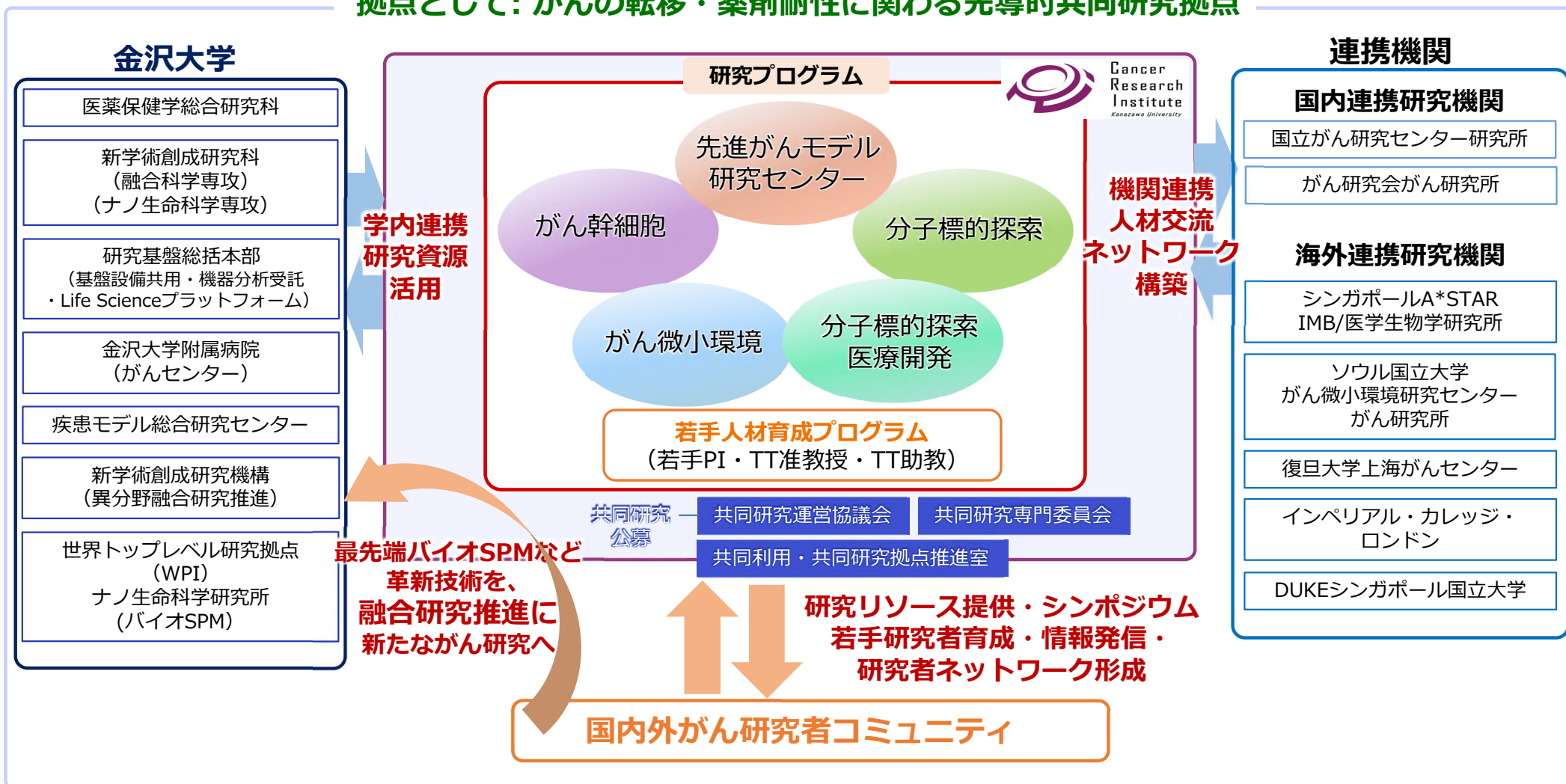
研究概要

腫瘍内科研究分野では、分子標的薬剤性の克服を目指した研究を行っている。ヒトがん細胞株や患者由来腫瘍を用い分子標的薬抵抗性のメカニズムを解析し、耐性克服薬の治療効果を動物モデルで検討している。また、金沢大学附属病院において、希少がんや難治がん症例に対する遺伝子パネル検査を実施し、推奨治療を提案している。

活動・連携のアウトライン

金沢大学がん進展制御研究所

拠点として: がんの転移・薬剤耐性に関わる先導的共同研究拠点



ミッションの達成へ

ミッション: 悪性腫瘍の本態特性の解明に焦点を当て、研究力強化、人材育成、国内・国際連携強化、研究資源提供と共同研究推進を介してがん研究の発展に貢献する。

大学の研究力強化



新学術創成研究機構

新学術創成研究機構（2015年～）

ミッション:

1. 金沢大学に独自性や優位性のある研究をさらに強化
2. 人文社会系も含む横断的研究「異分野融合型研究」を進展

本機構は16のユニットで構成され、そのうち4つのユニットをがん進展制御研究所の分野主任が兼任

機能ゲノミクス研究分野

Division of Functional Genomics



教授 鈴木 健之
Professor Takashi Suzuki

研究概要

当研究分野では、ウイルス感染がんモデルマウスを用いて、新しいがん関連遺伝子の探索を進めてきた。その結果、ヒストンの翻訳後修飾やDNA/RNAのメチル化修飾に関わる酵素の遺伝子群が高頻度に同定された。これらの因子が引き起こすエピゲノム・エピトランスクリプトーム制御の異常は、次世代のがん治療の標的として注目されている。現在、がんの発症・悪性進展の様々なステップにおいて、これらの因子の果たす役割とその作用メカニズムを明らかにするために研究を進行している。

分子病態研究分野

Division of Cancer Cell Biology



教授 後藤 典子
Professor Noriko Oshii

研究概要

- A. 患者乳がん組織由来の細胞をスフェロイドあるいはオルガノイド培養する系を構築するとともに、免疫不全マウスに移植して、patient-derived xenograft (PDX)モデルを構築している。
- B. がん幹細胞が、腫瘍微小環境もしくは腫瘍エコシステムの中で、周囲の様々な細胞とコミュニケーションするメカニズムを明らかにしている。

腫瘍分子生物学研究分野

Division of Oncology and Molecular Biology



教授 高橋 智紀
Professor Shiroki Takahashi

研究概要

我々はRB1とRasのステータスに依拠したがん細胞の挙動の変化とその分子機構を追求してきた。RB1陽性細胞において大半のがん化シグナルはD型サイクリン依存性RB1の翻訳後修飾に収束する。RB1を永年欠失した細胞は様々な分裂期キナーゼ遺伝子との合成致死性や隣接欠失による不可逆的代謝脆弱性を獲得する。RB1陰性腫瘍の新規治療法の臨床開発を目指しそのラショナルなPOCを世に示す。

がん・老化生物学研究分野

Division of Cancer & Senescence Biology



教授 城村 由和
Professor Yoshikazu Johama

研究概要

個体老化やがんを含めた加齢性疾患発症・進展には、様々な要因で誘導されるストレス応答の一つである細胞老化によって生じる不可逆的な細胞増殖停止・生理活性因子の分泌等の特徴を示す細胞、いわゆる「老化細胞」の蓄積が重要である。本研究分野では、老化細胞の選択的除去・エピゲノム変換による細胞若返りなどといった革新的な老化細胞制御の分子基盤を構築するとともに、個体老化とがんの発症率増加・悪性化進展のメカニズムを解明し、新たながん予防・治療法の開発を目指す。



WPI-ナノ生命科学研究所（2017年～）

ミッション:

1. 走査型プローブ顕微鏡を世界最先端コア技術として、生命をナノレベルで理解
2. 未踏ナノ生命科学領域を開拓し、世界でオンリーワンの研究拠点に

本研究所は16人の主任PI（外国人4人）で構成され、うち4人をがん進展制御研究所の分野主任が兼任

腫瘍遺伝学研究分野

Division of Genetics



教授 大島 正博
Professor Masanori Ohnishi

研究概要

腫瘍組織では、がん細胞や周囲の微小環境を構成する間質細胞がネットワークを構築し、発がんや浸潤、転移、再発などの悪性化に関与すると考えられています。腫瘍遺伝学研究分野では、このネットワーク制御機構を明らかにするため、マウスモデルやオルガノイドモデルを開発し、それを用いた遺伝学的・病理学的な解析やイメージングやナノ技術の応用により、発がん・悪性化進展機構の解明を目指す研究を推進しています。

腫瘍動態制御研究分野

Division of Tumor Dynamics & Regulation



教授 松本 邦夫
Professor Kazuo Matsunaga

研究概要

細胞増殖因子とその受容体は、組織の修復・再生を担う一方、がん悪性進展（転移・薬剤耐性）に関与する。私たちはHGF（肝細胞増殖因子）とその受容体METの新たな生理機能としての自然免疫制御に関する研究、HGF-MET系を介したがん転移微小環境形成のメカニズム解明を進めている。また、異分野融合を介して、HGF-MET受容体系を制御（活性化や阻害）する高性能診断・治療分子の創成とその応用の創薬研究、MET受容体活性化の動的構造の解明を推進している。

遺伝子・染色体構築研究分野

Division of Molecular Genetics



教授 平尾 敦
Professor Atsushi Hirao

研究概要

組織幹細胞とは、各組織の源となる細胞であり、多分化能とともに幹細胞を再び作る自己複製能を持つ細胞である。がんの悪性化、治療耐性においても、幹細胞特性の獲得・維持機構が重要な役割を果たしている。わたしたちは、正常およびがん組織における幹細胞制御の共通および相違点を見極めることによって、がんを知り、その根治を目指した新たな治療法の開発に寄与したいと考えている。

腫瘍内科研究分野

Division of Medical Oncology



教授 矢野 聖二
Professor Seiji Yano

研究概要

腫瘍内科研究分野では、分子標的薬耐性の克服を目指した研究を行っている。ヒトがん細胞株や患者由来腫瘍を用いた分子標的薬抵抗性のメカニズムを解析し、耐性克服薬の治療効果を動物モデルで検討している。また、金沢大学附属病院において、希少がんや難治がん症例に対する遺伝子パネル検査を実施し、推奨治療を提案している。

大学の研究力強化や異分野融合に実質的に貢献

がん医療・社会実装・がん研究アカデミーへの貢献

がん医療への貢献

- 金沢大学がんセンター（2016年）：センター長（矢野聖二）
- 金沢大学附属病院：がんゲノム医療拠点病院に認定
 - がんゲノム医療エキスパートパネル
 - 各診療科と連携しがん患者ゲノム検査 → ドライバー遺伝子・分子標的薬選択・治療方針への介入

大学発ベンチャー・スタートアップ

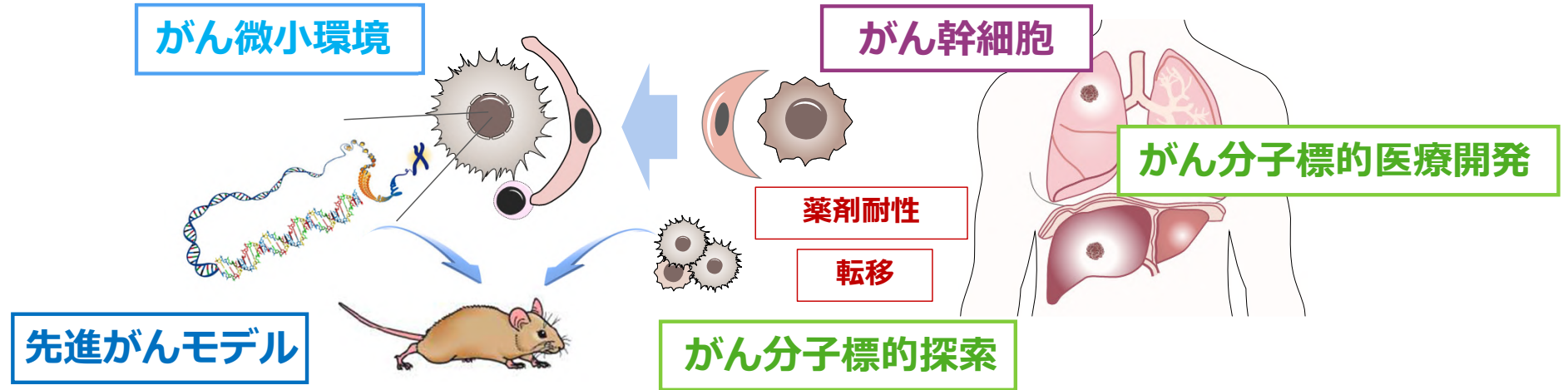
- ベンチャー・スタートアップ推進
 - 産学連携担当 副学長：松本邦夫（創薬ベンチャー起業 → 株式上場）
 - 金沢大学ファンド創設
 - ベンチャー・スタートアップ実現 → 社会実装加速

がん研究アカデミアへの貢献

- 日本癌学会理事（全18人）のうち3名が本研究所の教授（大島正伸、後藤典子、矢野聖二）
- 日本がん分子標的治療学会
学術集会 2022年 開催地 金沢（会長 矢野聖二）
- 第84回 日本癌学会 学術総会（2025年）
開催地 金沢（学術会長 大島正伸）

次世代に向けて

研究推進体制



研究戦略ポイント-I

次世代若手研究 (ボトムアップ)

エイジング
クロマチンダイナミクス
バイオシグナルダイナミクス
など

若手研究者の突破力
新たな研究の柱

拠点内外の人材育成と異分野連携
をさらに発展・強化

研究戦略ポイント-II

異分野融合研究

バイオSPM
超分子化学
シミュレーション・計算科学
など

がん研究への新しい
切り口・挑戦

がん悪性進展の本態解明
次世代がん研究への発展
次世代がん医療への貢献

異分野融合研究

最先端バイオSPM・超分子化学など × がん研究

→ 分子～細胞～オルガノイド～個体のマルチスケールイメージング

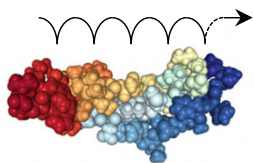
新学術創成研究機構

数理生命科学
プローブ創薬

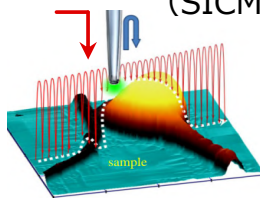
WPIナノ生命科学研究所

走査型プローブ顕微鏡 (SPM)

高速AFM
(原子間力顕微鏡)

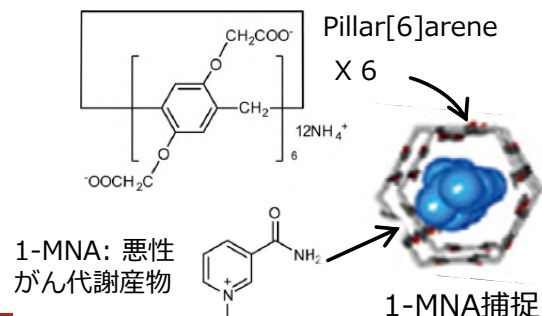


走査型イオン伝導顕微鏡
(SICM)



高性能超分子によるがんメタボライト
捕捉・イメージング

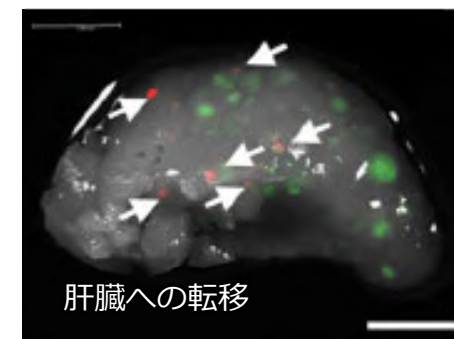
超分子化学 と がん研究



Communications Chem (2020)

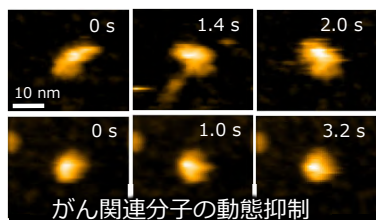
がん転移・先進がんモデル
バイオイメージング

先進がんモデル と 発光分子

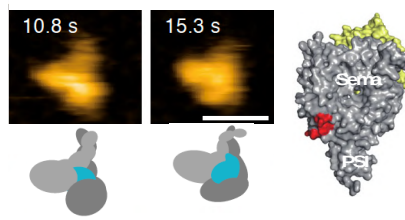


Nat Commun (2021)

高速AFM分子イメージング・シミュレーション



Nat Chem Biol (2019)

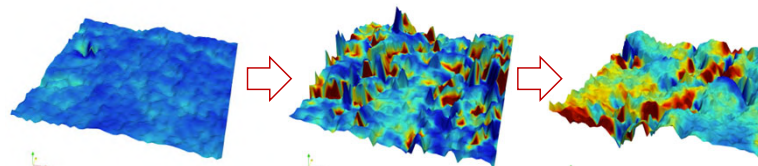


Nat Biomed Eng (2022)

SICMによる細胞表面イメージング

バイオSPM と がん研究

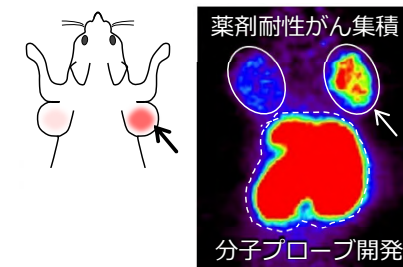
がん細胞オルガノイド微細動態と転移
(がん遺伝子変異により非転移性 → 高転移性)



Biomaterials (2022)

PETイメージング

ケミカルバイオロジー と がん研究



Nat Chem Biol (2019)

バイオSPMを利用するがん関連研究を共同研究
課題として採択 (がん研究に革新技术をつなぐ)

がん研究発展へ

2022年 5件 2021年 4件
2020年 4件 2019年 5件
2018年 4件

新たなメカニズムの提唱・検証 新しい診断・治療技術への応用

若手研究者支援・育成

新たな主任PIのリクルート

- 高い独自性・研究における柱
- 若手研究者との協力、異分野融合研究での相乗的な飛躍

- **老化のサイエンス**
(城村由和)
(教授) (R4年4月～)

Nature (2022)
Science (2021)
Cell Metabolism (2020) など



卓越若手研究者支援

金沢大学「超然プロジェクト」
(H26～30年: 2,000万円/年)、
「先魁プロジェクト (R4年度～:
1,000万円/年)」によりを支援。

研究所内の若手独立研究者

- **臨床的 バイオシグナル
ダイナミクス**
(平田英周)
(TT准教授)

iScience (2020)
Cancer Cell (2015)
J Cell Sci (2012) など



- **ミトコンドリア ダイナミクス**
(笠原敦子)
(若手PI助教)

EMBO J (2017)
Cell Death Diff (2015)
Science (2014) など



- **クロマチン ダイナミクス**
(宮成祐介)
(Jr. PI准教授)

Mol Cell (2020)
Nat Struct Mol Biol (2013)
Nature (2012) など



- **胚性体性幹細胞 ダイナミクス**
(村上和弘)
(外国人RPラボ・准教授)

PNAS (2021)
Nature (2020)
Nature (2016) など



- **感染応答 ダイナミクス**
(土屋晃介)
(若手PI准教授)

Cell Rep (2020)
Nat Commun (2019)
Nat Immunol (2013) など



次世代若手研究者のリクルート・支援・育成からのボトムアップ

がん研究における新しい柱の形成・戦略プログラムへの発展・国際拠点化

2022年11月11日

文科省と金沢大学がん進展制御研究所とのランチミーティング
若手研究者からのプレゼンテーション

細胞老化を標的とした先進的な
健康長寿延伸医療の開発を目指して

金沢大学がん進展制御研究所
がん・老化生物学研究分野
教授 城村 由和



じょうむら よしかず
城村 由和

現職：教授
金沢大学
がん進展制御研究所
がん・老化生物学研究分野

✉ johmuray@staff.kanazawa-u.ac.jp

☎ 090-1412-3223



自己紹介

生年月日：1980年7月5日 (42歳)

出身：富山県富山市生まれ

専門：生化学、分子生物学、細胞生物学、老化生物学

現在の研究の抱負：老化細胞の本質を明らかにすることによる、
発がんや個体老化の分子機構の解明



学歴

～2003: 名古屋市立大学 薬学部

2003～2005: 名古屋市立大学大学院 薬学研究科・博士前期課程

2005～2008: 名古屋市立大学大学院 薬学研究科・博士後期課程



職歴

2008: 名古屋市立大学大学院 薬学研究科・博士研究員

2008～2011: 米国国立がん研究所・博士研究員

2011～2016: 名古屋市立大学大学院 医学研究科・助教

2016～2022: 東京大学医科学研究所・助教

2022～ : 金沢大学がん進展制御研究所・教授

研究実績



脂肪細胞分化メカニズム

..... J. Biol. Chem. 2008
Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008...etc.

筆頭著者：4報
共同著者：3報



..... 分裂期制御の鍵因子Plk1による微小管重合・繊毛形成制御

Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011
EMBO J. 2012

筆頭著者：1報
共同著者：1報



..... 細胞老化の誘導・維持制御メカニズム

Nature 2013
Mol. Cell 2014
Nat. Commun. 2016...etc.

筆頭著者：4報
共同著者：7報



..... 老化細胞除去・老化細胞可視化マウス

J. Clin. Invest. 2018
Cell Metab. 2020
Science 2021
Nature in press...etc.

筆頭著者：4報
責任筆者：4報
共同著者：8報
特許著者：3件



現在

細胞周期制御は様々な生命現象の根幹をなす 生命システムの一つである

スピンドルチェック ポイント

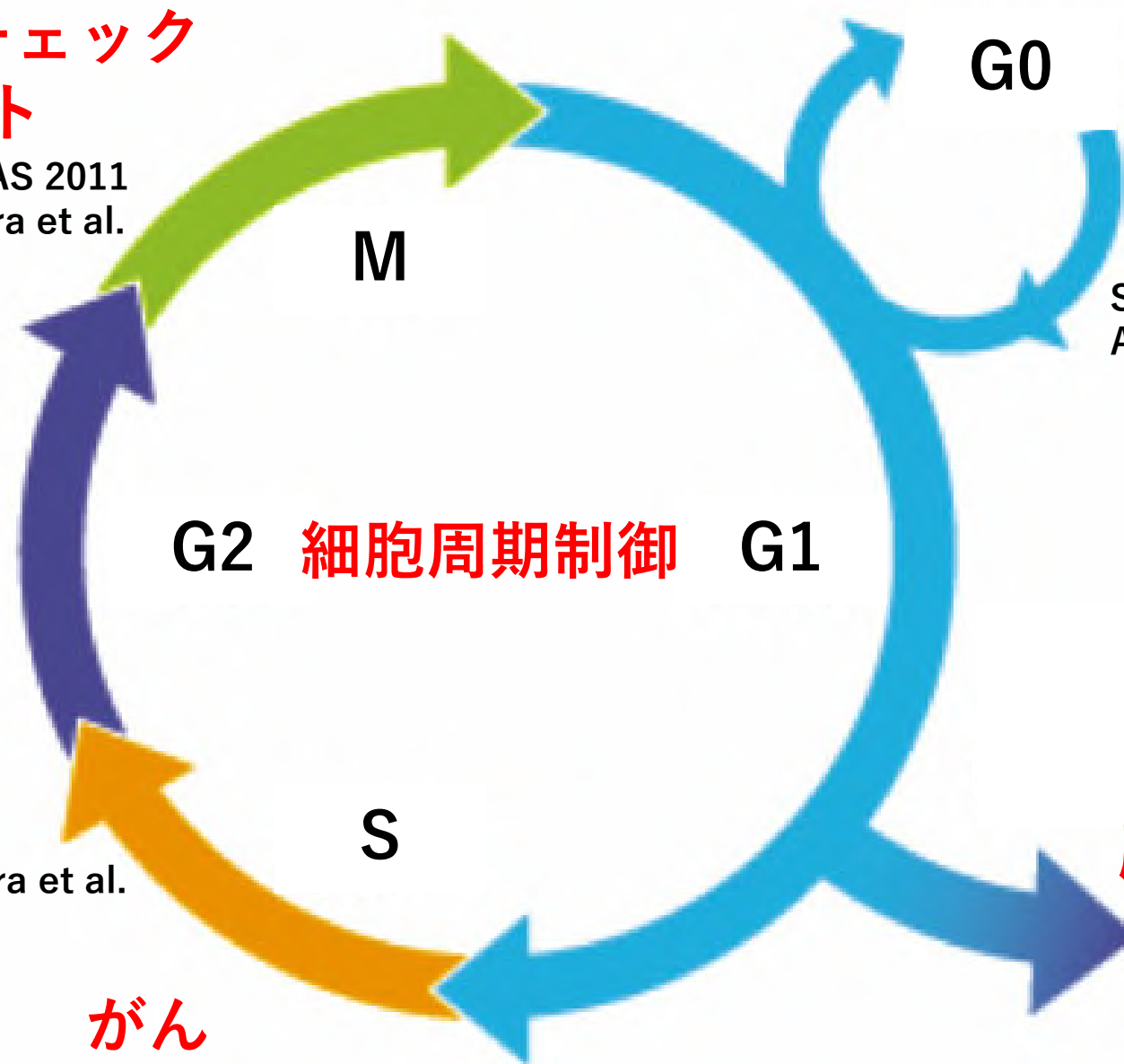
Johmura et al. PNAS 2011
Nishimura, Johmura et al.
Nat Comm 2019

細胞老化

Johmura et al.
Molecular Cell 2014
Johmura et al
Nat Comm 2016
Johmura et al.
Sci Rep 2016
Omori, Wang, Johmura et al.
Cell Metab. 2020
Johmura et al.
Science 2021
Wang, Johmura et al
Nature in press

がん

Johmura et al. BBRC 2008
Johmura et al. JCI 2018



繊維毛形成

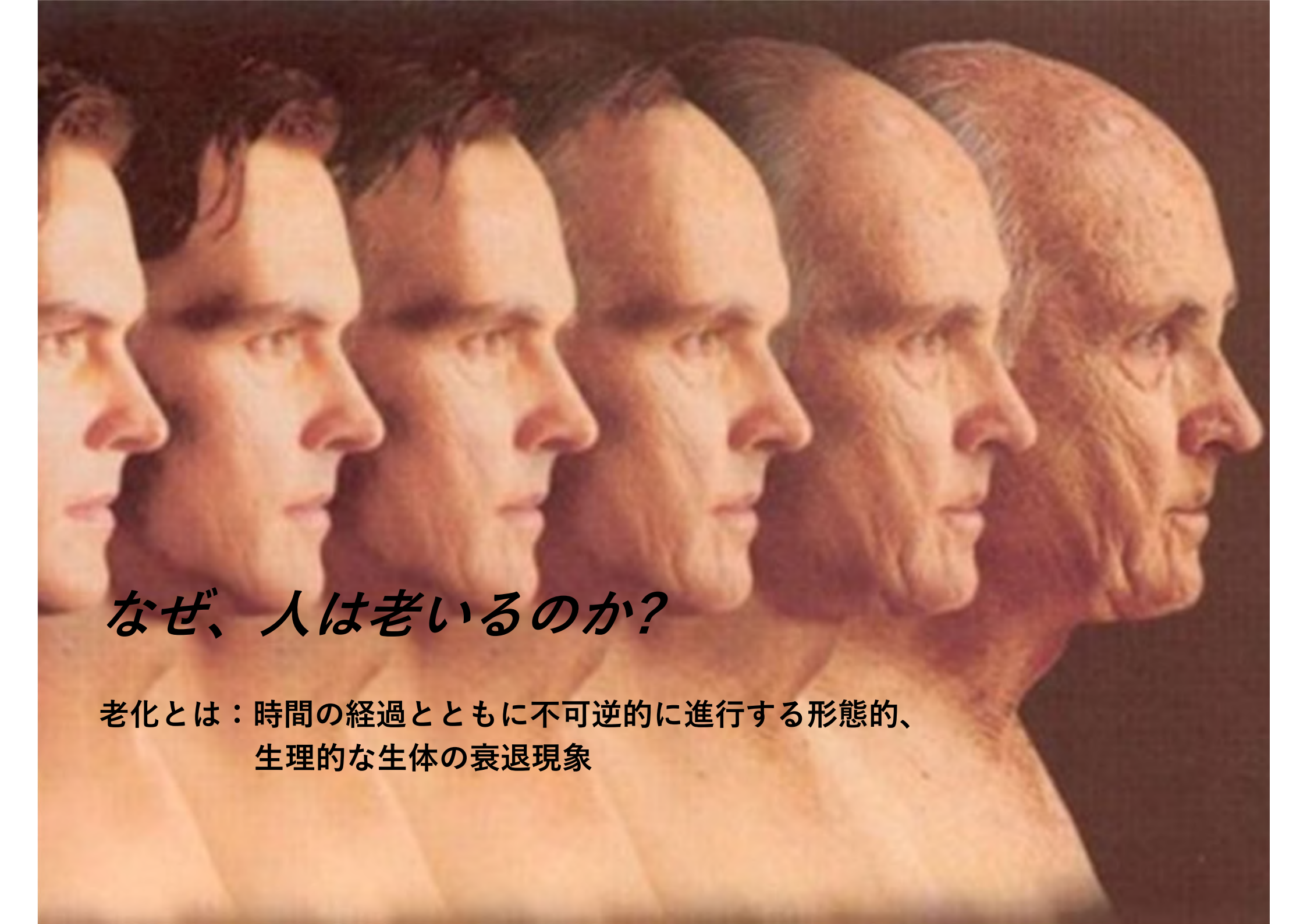
Kyung, Johmura et al.
EMBO J 2012

ホルミシス

Suzuki, Johmura et al.
Autophagy 2021

脂肪細胞分化

Johmura et al. JBC
2008

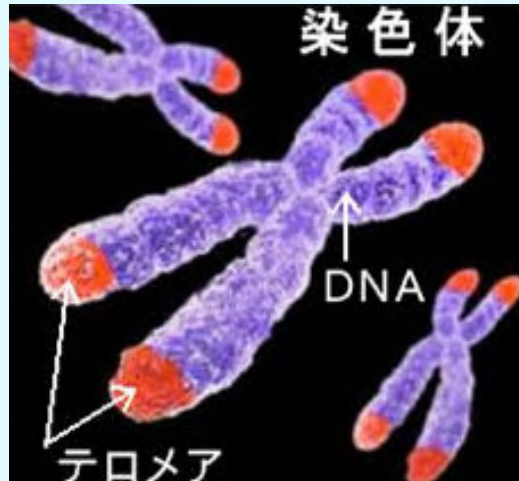


なぜ、人は老いるのか？

老化とは：時間の経過とともに不可逆的に進行する形態的、
生理的な生体の衰退現象

個体老化の原因だと考えられる主な仮説

プログラム説



「老化のプログラムが染色体DNAに組み込まれている」

↑ ↑ ↑ 支持

早老症の存在
テロメア末端問題



ハッチンソンギルフォード
症候群

相互補完的



エラー蓄積説

- ・ DNA損傷
(放射線、紫外線、化学物質)
- ・ 活性酸素による細胞損傷
- ・ 異常タンパク質の蓄積
- ・ リポフスチン、アミロイド
等の老廃物の蓄積

↑ ↑ ↑ 支持

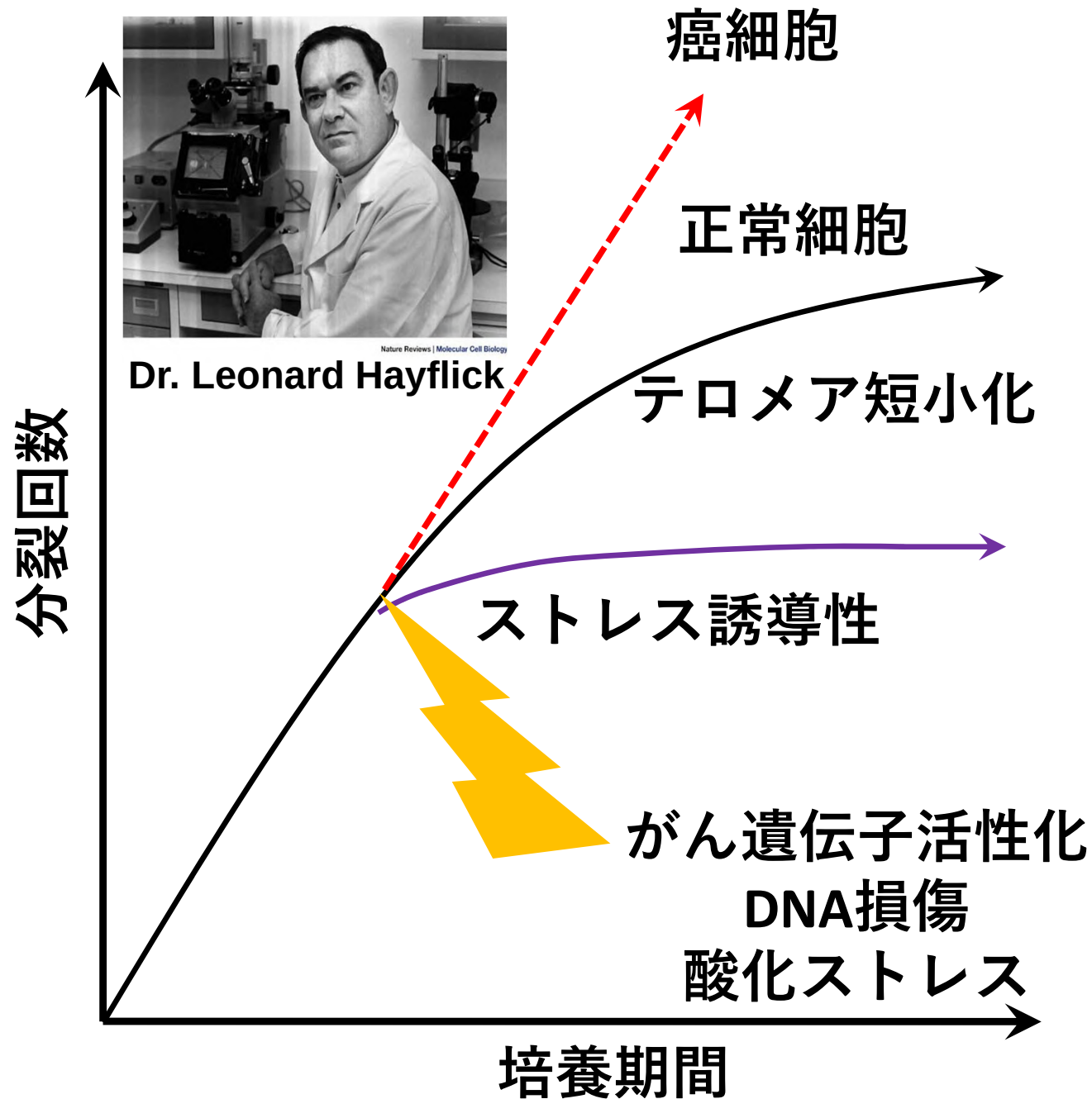
紫外線と皮膚老化
アルツハイマー病
カロリー制限と
老化抑制



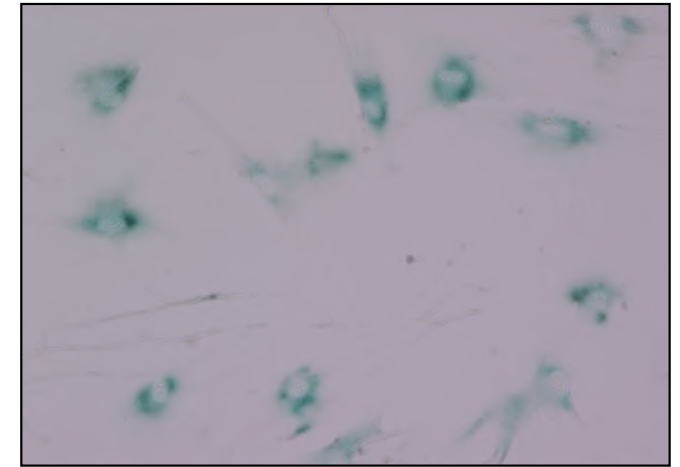
紫外線による皮膚老化

プロテオスタシス破綻

細胞老化はプログラム説とエラー蓄積説を 内包した細胞現象である



老化細胞



不可逆的な細胞周期の停止

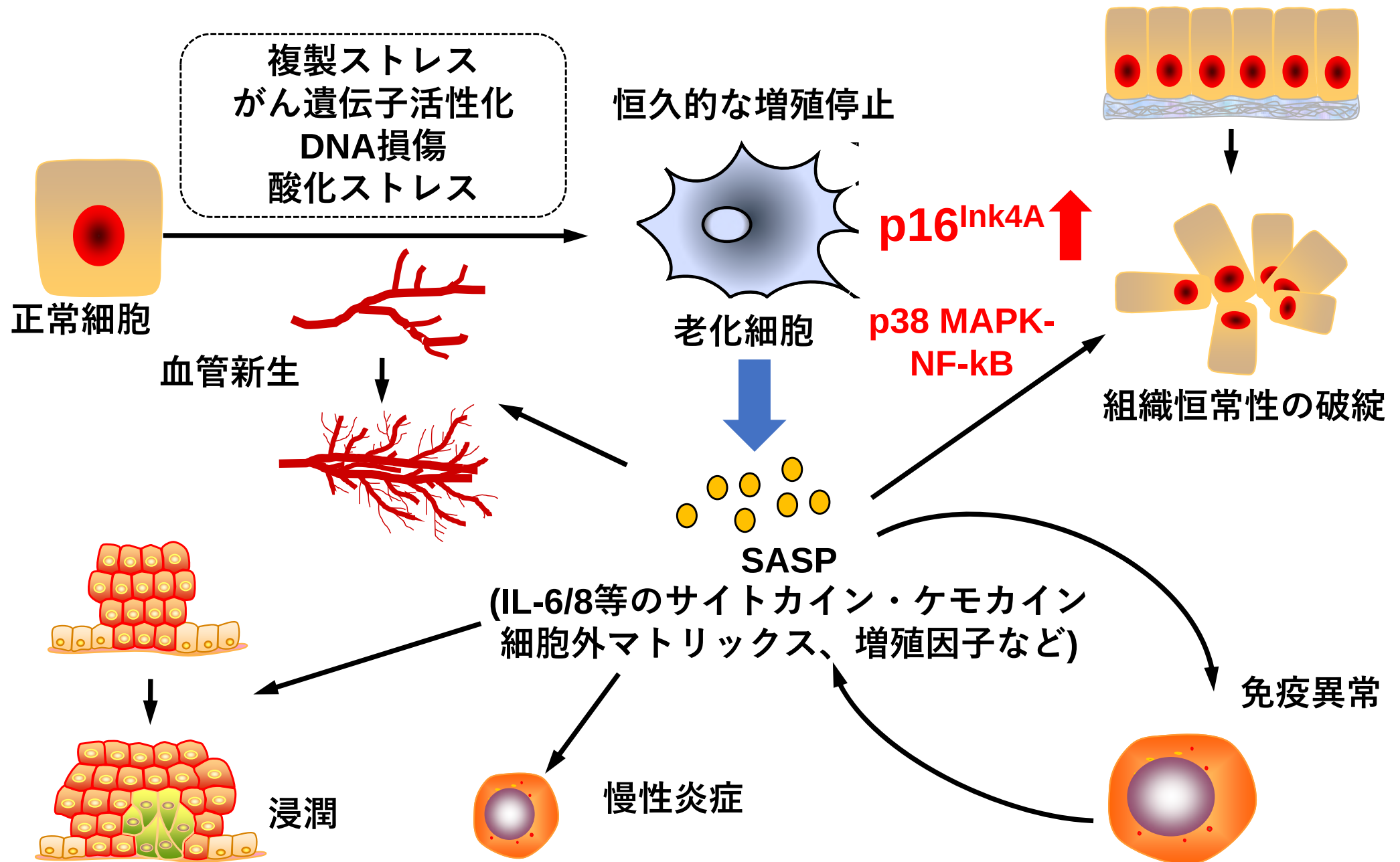
SA-β-Gal染色による陽性

ミトコンドリア等の
細胞内オルガネラ異常

DNAメチル化等の
エピゲノム情報の変化

サイトカイン等を
分泌する機能『SASP』

老化細胞はSASPを介して微小環境場に慢性炎症を形成することで個体老化を促進する



老年病組織において、全細胞中の数パーセント程度の細胞が老化細胞として蓄積する

脂肪組織

正常



糖尿病

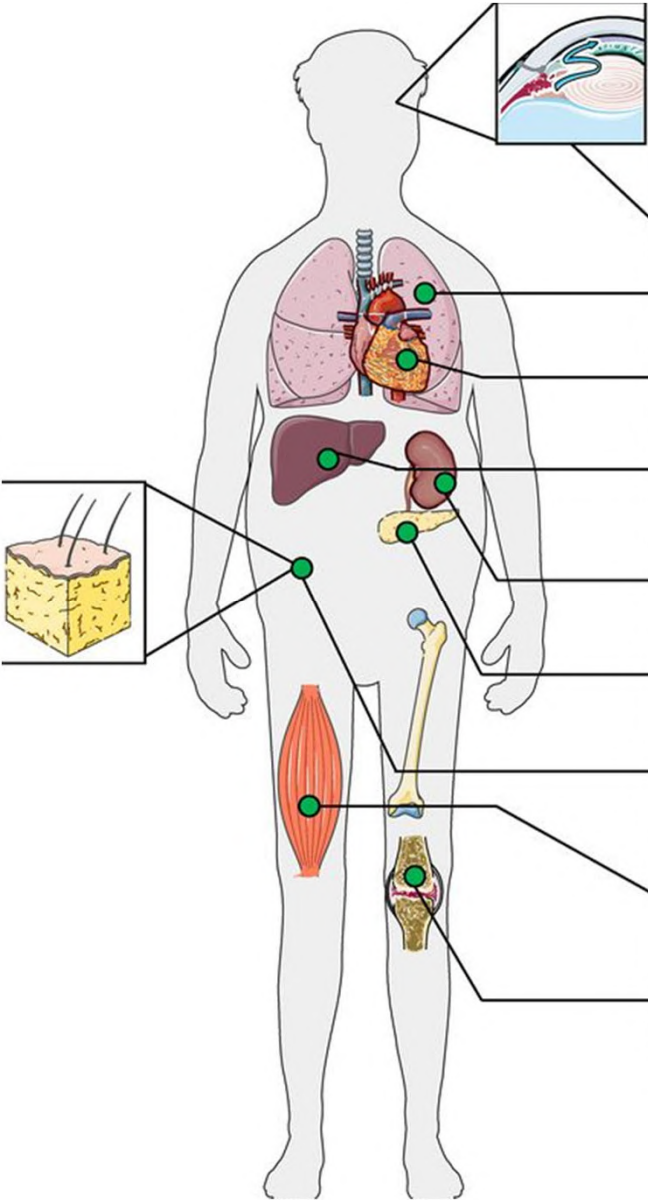
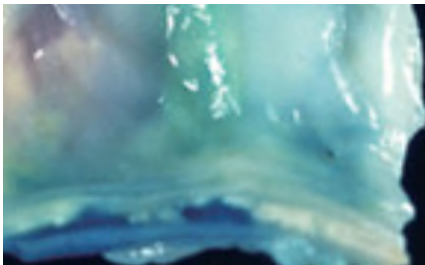


動脈血管

正常



病巣

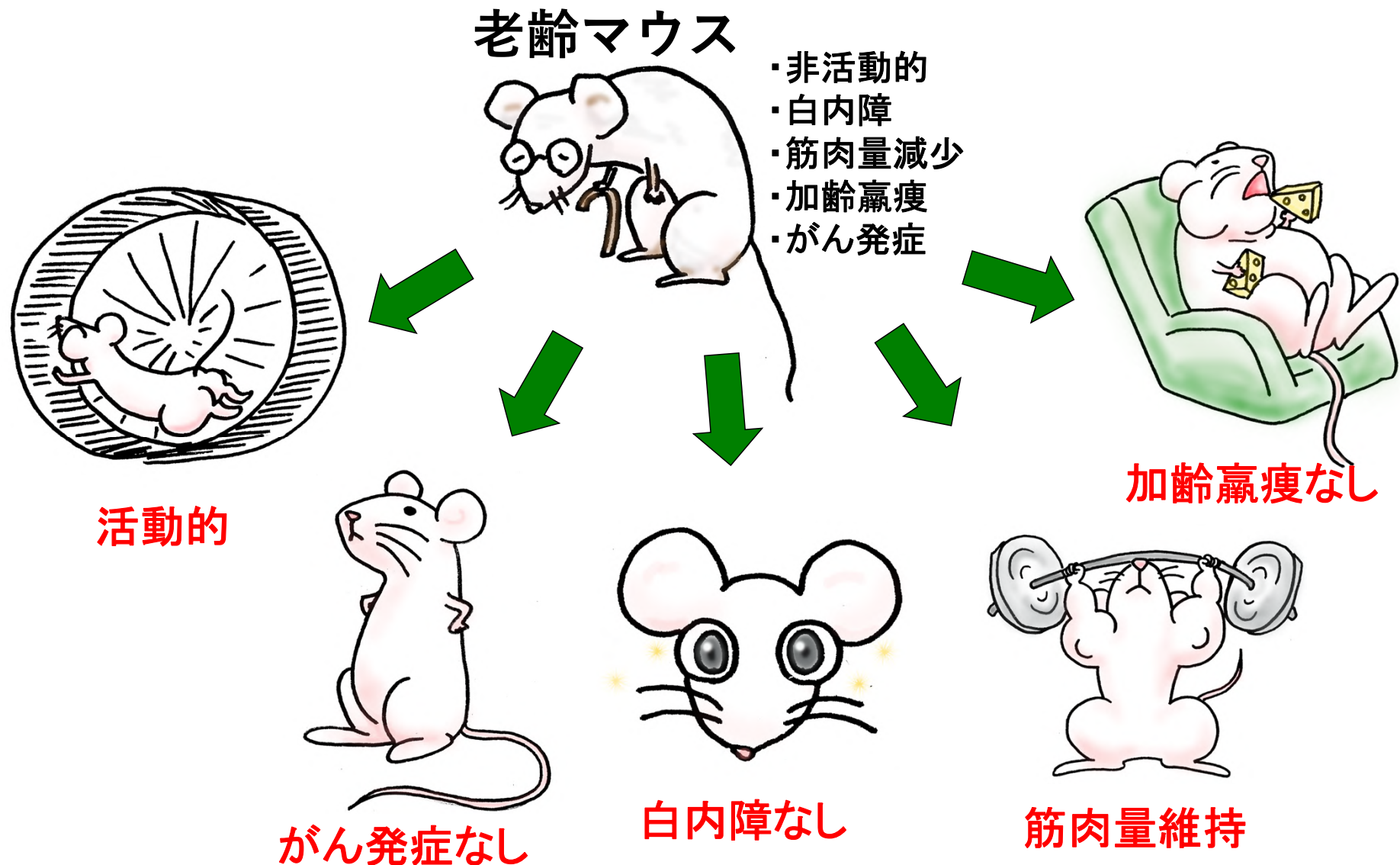


Diseases	Senescence Markers
Glaucoma	✓
Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)	✓
Atherosclerosis	✓
Liver cirrhosis / NAFLD	✓
Glomerulosclerosis	✓
Type 2 Diabetes	✓
Cachexia	✓
Sarcopenia	✓
Osteoarthritis	✓

老化細胞を遺伝子工学的に除去すると健康寿命が 延伸するとともに、がん発症率が低下する

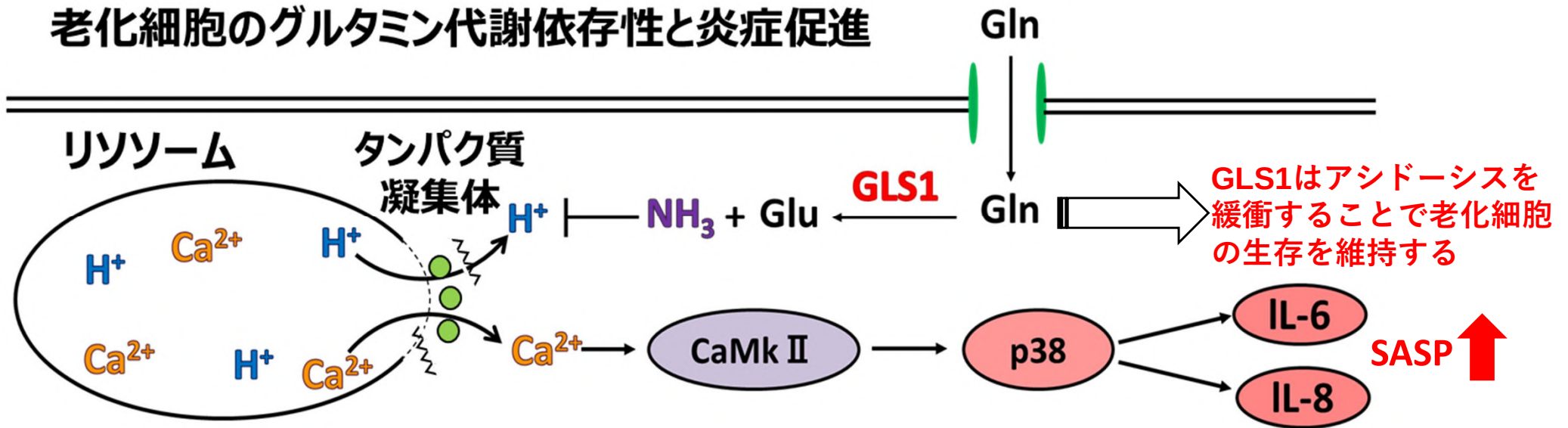
Clearance of p16^{Ink4a}-positive senescent cells delays
ageing-associated disorders

Nature 530, 184-189 (2016)

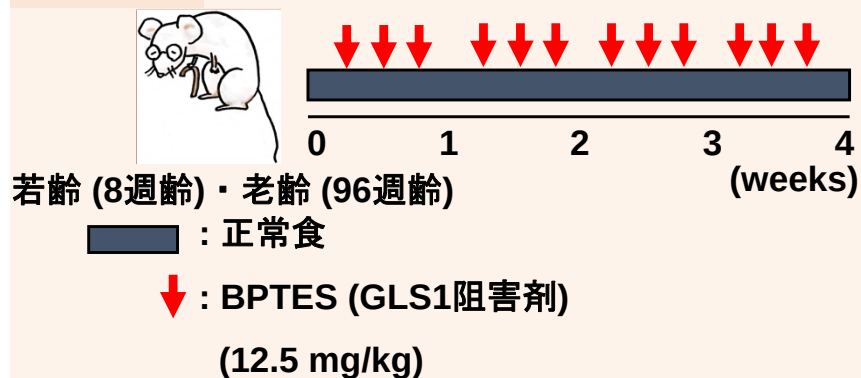


グルタミン代謝阻害剤は老化細胞除去薬として様々な加齢性変化を改善することが可能である

老化細胞のグルタミン代謝依存性と炎症促進

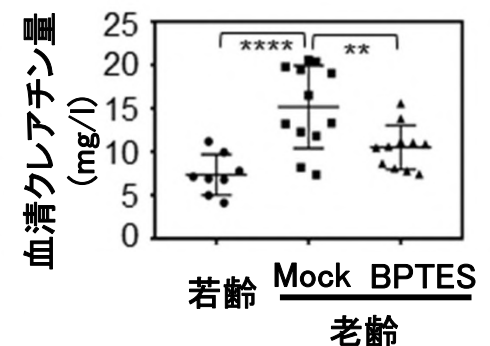
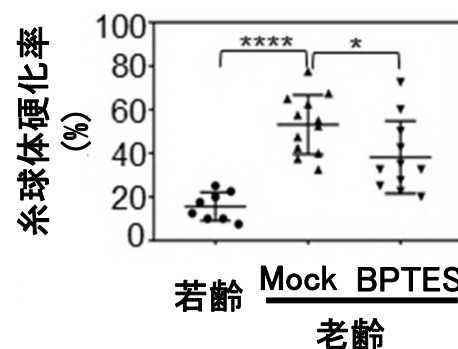
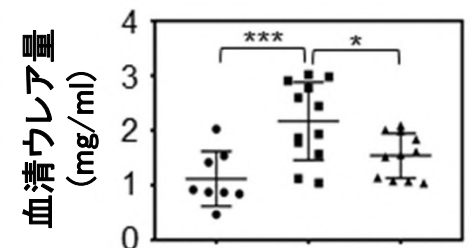
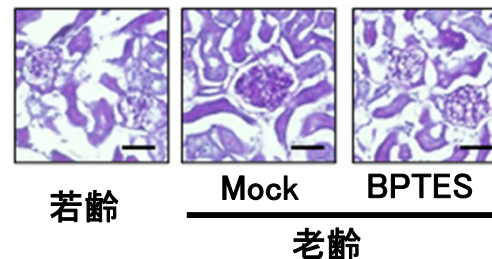


Scheme

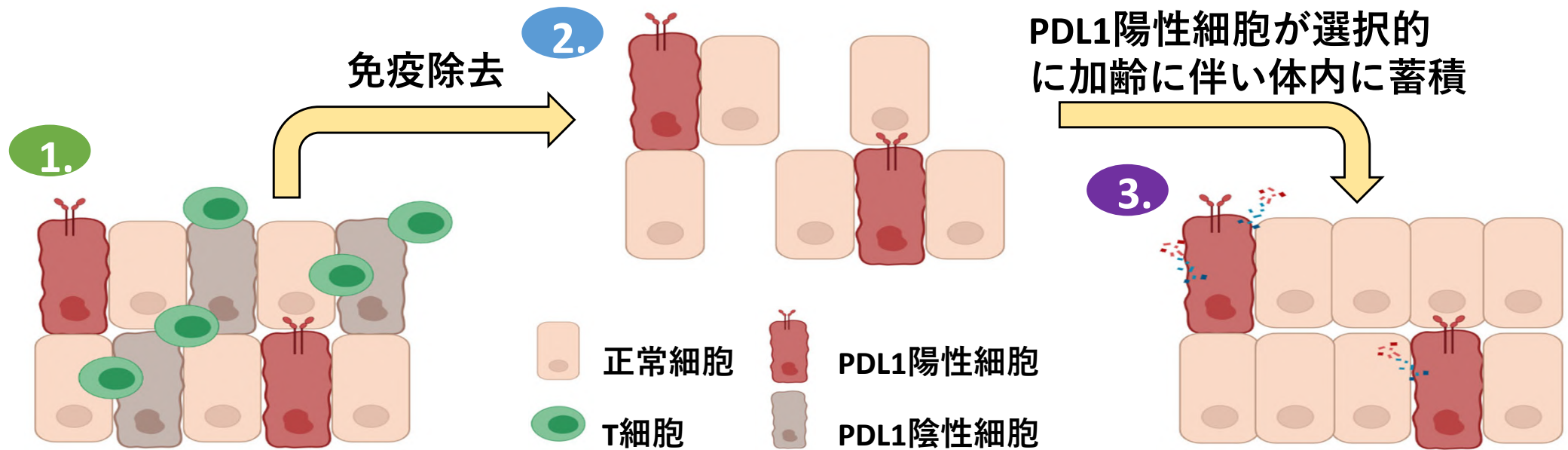


Johmura (責任著者) et al.,
Science 2021

腎臓組織切片の解析 (PAS染色)



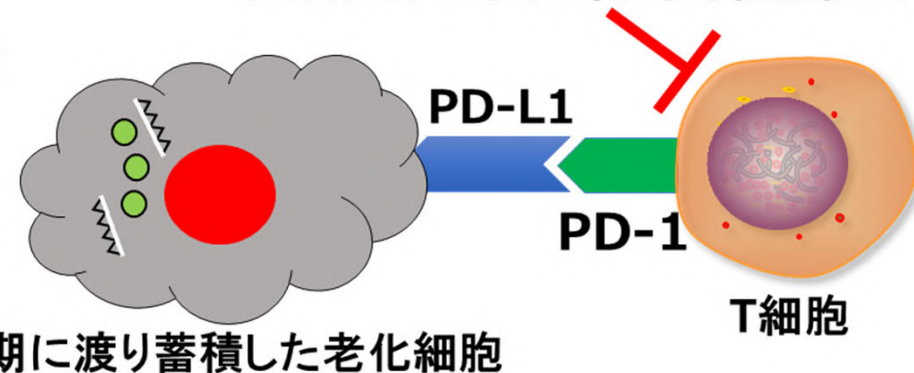
老化細胞の加齢に伴う蓄積には、 免疫チェックポイントの活性化が重要である



老化細胞の免疫除去回避による蓄積



免疫チェックポイントによる機能阻害

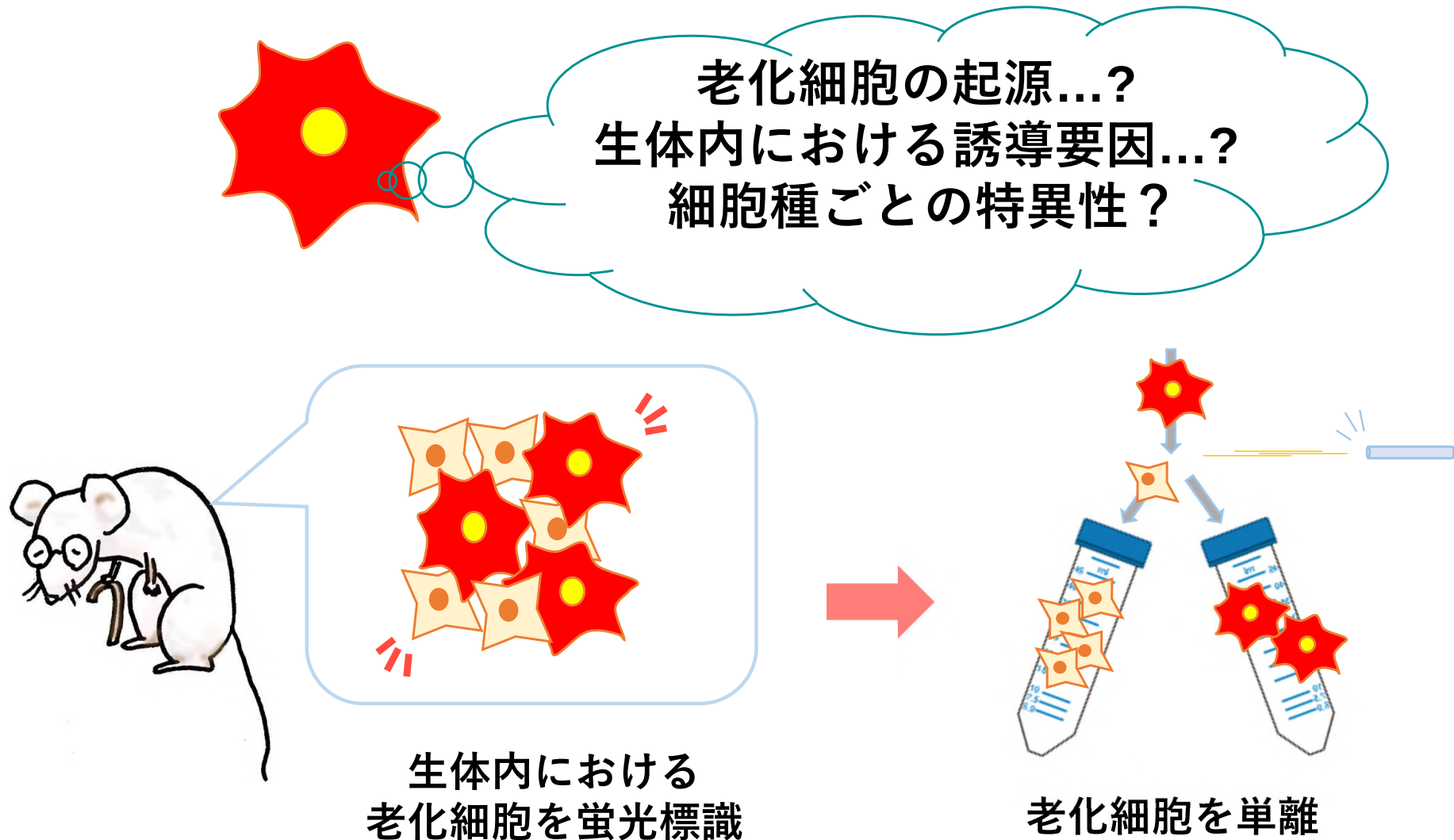


Wang, Johmura (責任著者) et al. Nature in press

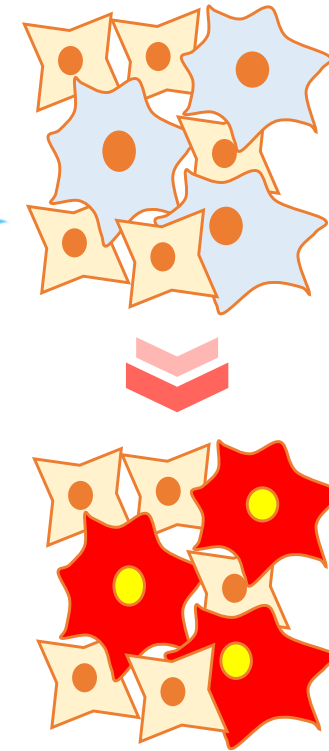
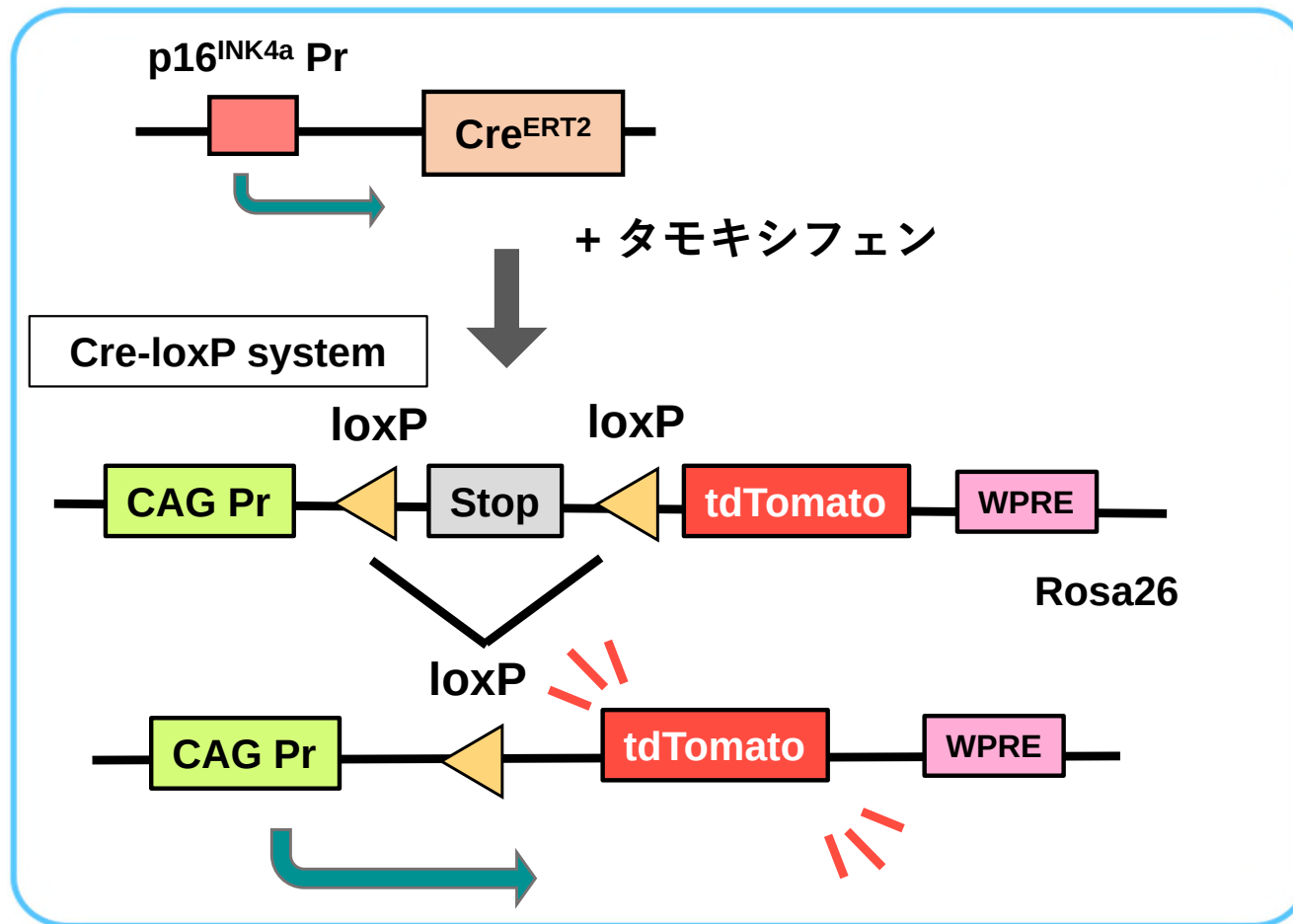
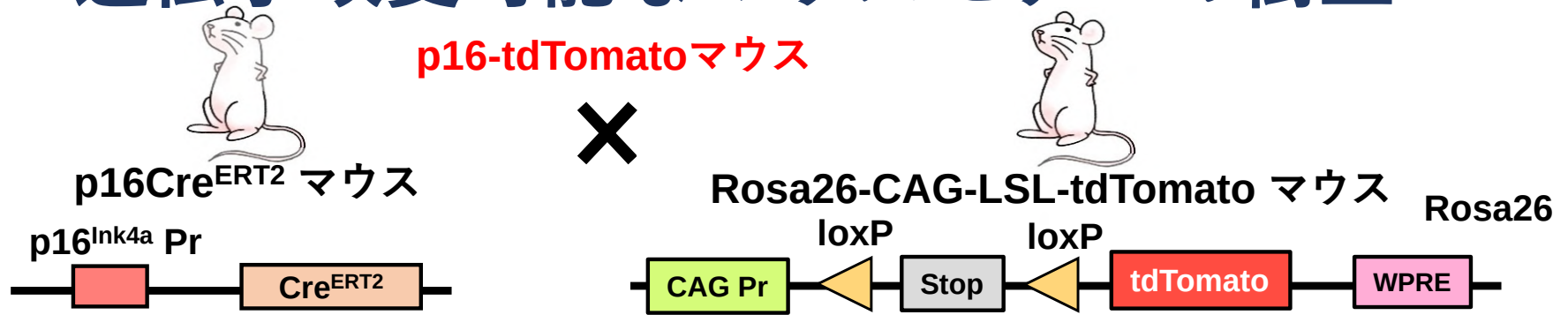
免疫チェックポイント阻害剤、CAR-T療法、老化細胞特異的抗原ワクチンなどの
免疫学的アプローチによる抗老化法の開発

生体内における老化細胞を可視化・単離するための適切なマウスモデルが必要である

一細胞レベルで生体内における老化細胞の機能解析を行う

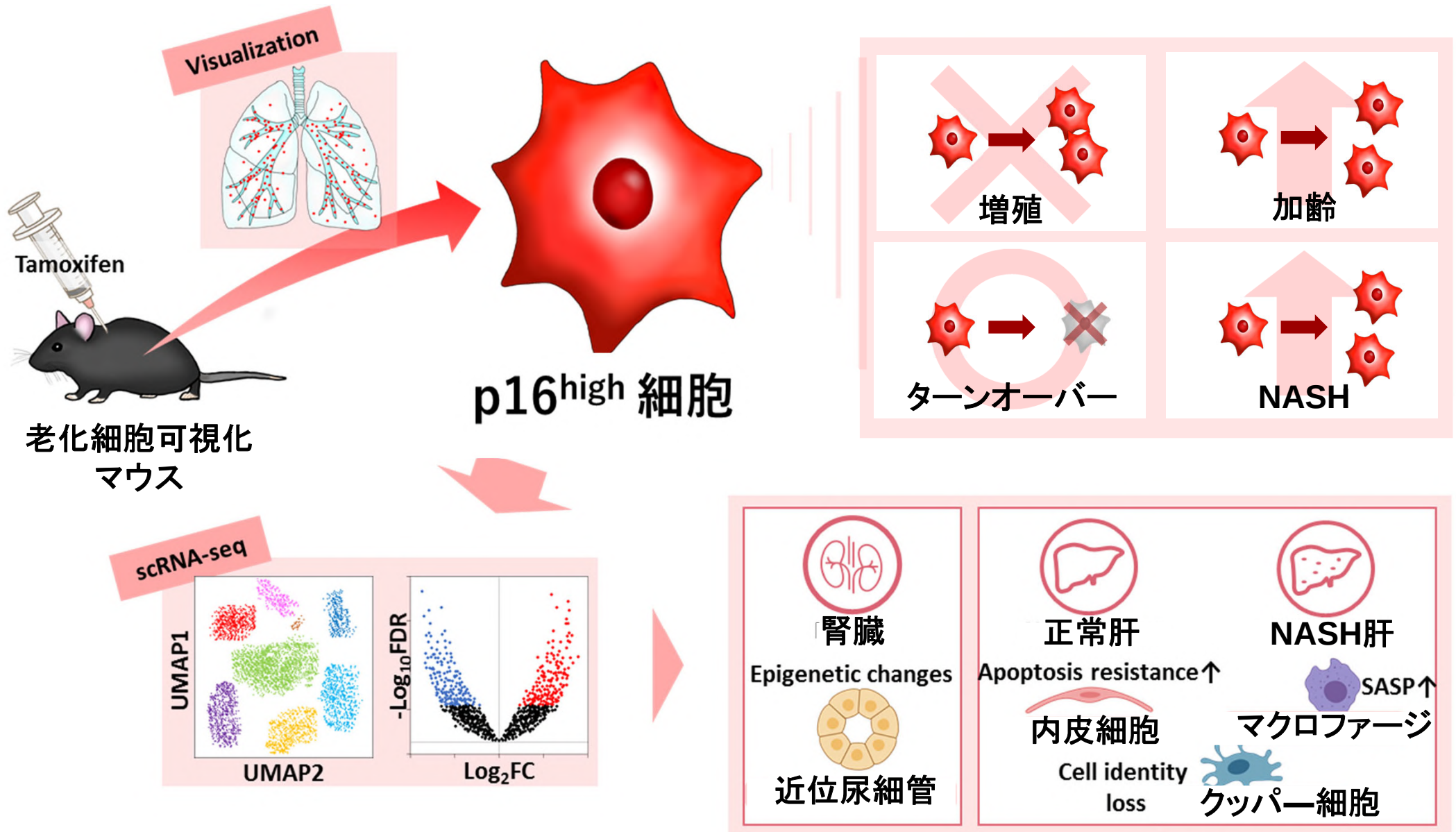


一細胞レベルで生体内の老化細胞を可視化・単離・遺伝子改変可能なマウスモデルの樹立



老化細胞を単離し、
一細胞レベルでの
遺伝子解析が可能に！

生体内の老化細胞は多様な細胞種で構成され、 その性質は様々である



今後の研究目標:

老化細胞の全容解明とそれを基盤とした、がんを含めた老年病・老化の革新的な予防・治療法の開発

