

**研究助成 2020 –がん領域–**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

所 属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター老化生物学
氏 名	脇田 将裕
研 究 テーマ	がん治療に向けた老化細胞除去薬の次世代型薬剤の開発

- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。  
 （図表、写真などの貼付を含む）

**研究目的**

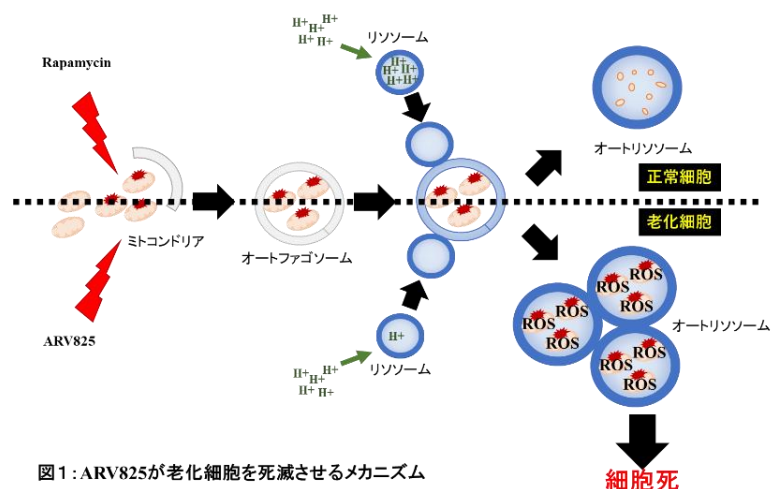
がんを含めたさまざまな病気の予防、治療の標的として細胞老化が注目されている。細胞老化とは修復不可能な DNA 損傷を受けた際に生じる不可逆的な細胞周期停止反応である。この細胞老化を起こした細胞（以下老化細胞と呼ぶ）は炎症性サイトカインやケモカインなどの様々な炎症性物質を分泌する SASP と呼ばれる現象を介して、炎症を惹起することでさまざまな疾患の発症を促進することが明らかとなってきた。そこで、老化細胞を選択的に除去する薬剤（senolytic drug）の開発が当研究室を含め、多数の研究グループから報告されてきた。しかし、**既報の senolytic drug の問題点として、一部の老化細胞が生き残るだけでなく、SASP 因子の顕著な発現上昇が見出された。**つまり、予防、治療を目的に senolytic drug を用いても、期待していた治療効果が得られない可能性がある。そこで、当研究室で同定した senolytic drug である ARV825 が老化細胞を死滅させる詳細なメカニズムを明らかにすることで、老化細胞の弱点を理解し、より効率よく老化細胞を死滅させる手法を開発する。

**研究手法**

本研究では、ARV825 が老化細胞を死滅させるメカニズムを明らかにするため、オートファジー関連遺伝子の発現制御を介して細胞死が誘導されることに着目をした。老化細胞に ARV825 を処理した際に生じるオートファジーがどのように細胞死を誘導するのかについて、オートファジー-flux やオートファゴソーム内の内容物の解析を通じて、そのメカニズムを明らかにする。そして、得られた知見を元に、老化細胞を効率良く死滅させる方法の確立を目指す。

**研究成果**

ARV825 を老化細胞に投与した際に生じるオートファジーの flux は遅延していることが明らかとなった。そこで、オートファジー-flux の遅延が ARV825 による老化細胞の細胞死誘導に関与するメカニズムを調べるため、オートファゴソーム内の内容物に着目をしたところ、ミトコンドリアが含まれていることがわかってきた。実際に ARV825 処理後のミトコンドリア機能は低下しており、活性酸素種（ROS）の産生亢進が確認された。つまり、老化細胞ではオートファジー-flux の遅延によりミトコンドリアターンオーバーが滞るため、機能異常を起こしたミトコンドリアが蓄積しやすく、ROS を過剰産生するようになる結果、ARV825 は老化細胞を優先的に死滅させている可能性が明らかとなった。



研究助成 2020 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	大阪大学免疫学フロンティア研究センター老化生物学
氏	名	脇田 将裕

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入する。 なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前の下線を引く。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Shunya Tsuji, Shohei Minami, Rina Hashimoto, Yusuke Konishi, Tatsuya Suzuki, Tamae Kondo, Miwa Sasai, Shiho Torii, Chikako Ono, Shintaro Shichinohe, Shintaro Sato, <u>Masahiro Wakita</u> , Shintaro Okumura, Sosuke Nakano, Tatsuyuki Matsudaira, Tomonori Matsumoto, Shimpei Kawamoto, Masahiro Yamamoto, Tokiko Watanabe, Yoshiharu Matsuura, Kazuo Takayama, Takeshi Kobayashi, Toru Okamoto, Eiji Hara, SARS-CoV-2 infection triggers paracrine senescence and leads to a sustained senescence-associated inflammatory response. Nature Aging 2(2) 115-124 2022 査読有
2	<u>脇田 将裕</u> , 原 英二、細胞老化の生理機能とその制御、BIO Clinica、2022、査読無
3	南野 徹、セノリティクスの探索：老化細胞除去の可能性と問題点、生物の寿命延長、460、2022、査読無
4	<u>脇田 将裕</u> , 原 英二、細胞老化現象に着目した新たながん治療戦略、実験医学、371-376、2022、査読無
5	Shintaro Okumura, Yusuke Konishi, Megumi Narukawa, Yuki Sugiura, Shin Yoshimoto, Yuriko Arai, Shintaro Sato, Yasuo Yoshida, Shunya Tsuji, Ken Uemura, <u>Masahiro Wakita</u> , Tatsuyuki Matsudaira, Tomonori Matsumoto, Shimpei Kawamoto, Akiko Takahashi, Yoshiro Itatani, Hiroaki Miki, Manabu Takamatsu, Kazutaka Obama, Kengo Takeuchi, Makoto Suematsu, Naoko Ohtani, Yosuke Fukunaga, Masashi Ueno, Yoshiharu Sakai, Satoshi Nagayama, Eiji Hara, Gut bacteria identified in colorectal cancer patients promote tumourigenesis via butyrate secretion. Nature Communications 12(1) 5674-5674 2021 査読有
6	<u>脇田 将裕</u> , 原 英二、細胞老化が引き起こす炎症、炎症と免疫、221-227、2021、査読無

<b>2. 学会発表実績</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2022	第 45 回日本分子生物学大会、脇田将裕、新規 Senotherapy がもたらすがん治療への可能性
2	2022	第 22 回日本抗加齢医学会総会、脇田将裕、Senolytic drug による老化細胞除去の影響とがん治療への可能性
3	2021	第 94 回日本生化学大会、脇田将裕、Impact of BET-family protein degrader in the killing of senescent cells and its potential for cancer
4	2021	第 80 回日本癌学会総会、脇田将裕、Clearance of senescent cells by BET-family protein degrader and their potential for cancer therapy
5	2020	第 79 回日本癌学会総会、脇田将裕、新規老化細胞除去薬によるがん治療への可能性
<b>3. 投稿、発表予定</b>		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023 年 2 月	細胞
2		
3		
4		