

長寿医療研究開発費 平成30年度 総括研究報告（総合報告及び年度報告）

呼吸器の病態における細胞老化の役割に関する研究（28-22）

主任研究者 杉本 昌隆 国立長寿医療研究センター

老化機構研究部・免疫研究室（室長）

研究要旨

3年間全体について

ヒトを含む哺乳動物の細胞は、DNA損傷や酸化ストレスによる慢性的なストレスを受けると細胞老化と呼ばれる恒久的な増殖停止状態に陥る。細胞老化は生体内で極めて重要な癌抑制機構として機能することが知られていたが、近年では癌意外にも様々な疾患に関与することが明らかになりつつある。加齢に伴い細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は、ヒトやマウス等の実験動物において様々な組織において蓄積することが古くから知られていたが、その生理的意義については長い間不明であった。近年、老化した細胞からは様々な生理活性物質が分泌され、周辺の正常な細胞の機能に影響を与えることが示された。この様な老化細胞特異的な分泌表現型はSASP（senescence-associated secretory phenotype）と呼ばれ、SASPを介した老化細胞の非細胞自律的な機能が加齢に伴う生体機能の変化に関与することが指摘されている。

慢性閉塞性呼吸器疾患（COPD）や肺癌などの呼吸器疾患は、我が国を含め世界中の多くの地域で死因の上位を占めている。これら疾患のリスクは加齢とともに上昇することから、老化に伴って生じる呼吸器の生理的な変化が、疾患が発生しやすい組織内の環境を形成していると考えられた。しかしながら、呼吸器の老化が組織機能の変化を起こす原因については殆ど解明されていなかった。

我々は最近、生体内から任意の時期に老化細胞を特異的に排除可能なマウスを作製した。このモデルマウスを用いた研究から、これまでに肺組織の細胞老化が呼吸器の機能低下を引き起こすことを見出していた。ヒトの呼吸器疾患においても、細胞老化が亢進していることが報告されており、ヒトの病態においても老化細胞に関与する可能性が強く示唆された。本研究では、細胞レベルでの老化に観点から、加齢に伴って生じる細胞の質的变化が呼吸器の生理機能に及ぼす機構について明らかにし、さらにモデル動物を用いて呼吸器疾患の発生や進行と細胞老化の因果関係について解明することにより、呼吸器疾患の病態解明と新たな創薬基盤の確立を目指した。

平成30年度について

当該年度は、エラスターゼ吸入肺気腫モデルの解析を昨年に引き続き行い、さらに老化細胞標的薬（senolytic 薬）が気腫病態の及ぼす影響について解析を行った。

主任研究者

杉本 昌隆 国立長寿医療研究センター 老化機構研究部・免疫研究室（室長）

分担研究者

佐藤 匡 順天堂大学 大学院医学研究科呼吸器内科学講座（准教授）

研究期間 平成28年4月1日～平成31年3月31日

A. 研究目的

COPD や肺癌などの呼吸器疾患は、現在我が国においても死因の上位を占めており、その対策は急務とされる。しかしながら呼吸器の病態を研究する動物モデルは限定的であり、有用な病態解明モデルの開発が必要である。我々の樹立したモデルマウスでは、生体イメージングにより長期間に渡り同一個体で老化細胞の動態を調べることが可能であり、また呼吸器から老化細胞だけを特異的に排除可能である。このモデルマウスは呼吸器の加齢変化や細胞老化を原因とする疾患の解析に極めて有用なモデルである本研究では、我々の樹立したモデルマウスを用い、細胞老化が呼吸器の機能変化を引き起こす機構を明らかにすること、及び病態モデルを樹立し、老化細胞と呼吸器の疾患発症にどのように関与するのかについて明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

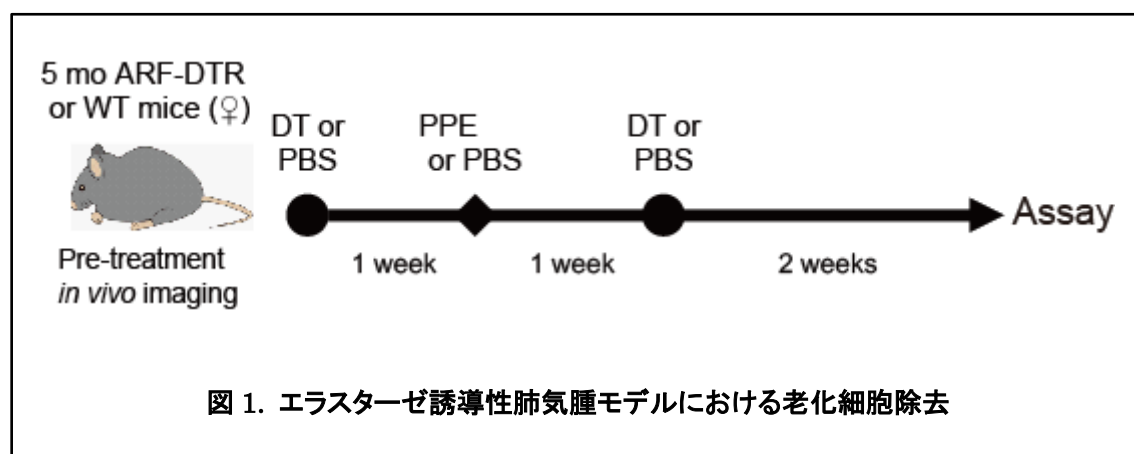
3年間全体について

本研究では主任研究者が樹立した肺組織から

申請者の研究グループでは、生体から任意の時期に老化細胞を排除可能なマウス（ARF-DTR）マウスを樹立した。このマウスは、細胞老化特異的にルシフェラーゼとジフテリア毒素受容体（DTR; diphtheria toxin receptor）を発現するため、生体イメージングによりルシフェラーゼ活性を指標として老化細胞の動態を解析することが可能であり、さらにジフテリア毒素（DT; diphtheria toxin）を投与することにより、老化細胞を生体から排除することが可能である。これまでにこのマウスを利用して、加齢した個体において低下した肺機能を回復可能であるという知見を得ている。

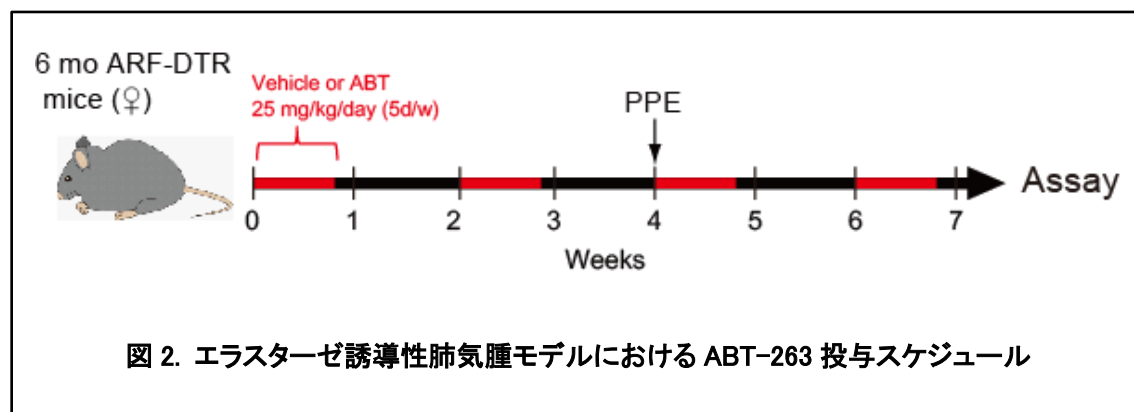
本研究では、呼吸器疾患モデルとしてエラスターゼ誘導性肺気腫モデルを使用した。図1に示したように、5ヶ月齢の雌性野生型およびARF-DTRマウス（C57BL/6J）に豚膵臓由来エラスターゼ（PPE; porcine pancreatic elastase）5 unitまたはPBSを経鼻投与し、3週間後に肺機能測定（スパイロメトリー）を行った。老化細胞除去はDT（50 μ g/kg）もしくはPBSを2週間おきに2回腹腔内投与し、サンプリングは2回目の投与から2週間後に行った。ARF-DTRマウスについてはサンプリング前日にルシフェラーゼ生体イメージングを行い、肺組織内の老化細胞の動態を確認した。

スパイロメトリーを行った後に、肺胞洗浄液（BALF; bronchoalveolar lavage fluid）を調整し、肺胞内の細胞を回収した。BALF回収後、右肺を切除し、RNAを調整した。左肺には固定液（マイルドホルム）を25cmH₂Oの定圧で注入して固定し、パラフィンに包埋後、組織切片を作製した。



平成30度について

当該年度は、前年度までに調整した肺組織からRNAを調整し、リアルタイムPCR法による遺伝子発現解析を行った。さらに、ABT-263をPPE誘導性肺気腫モデルに投与して老化細胞除去薬（senolytic薬）の効果を評価した。ABT-263は、図2のスケジュールに従い、25mg/kg/dayを週5日間経口投与し、最初の投与から8週間後にマウスを安楽死させ、解析を行った。



(倫理面への配慮)

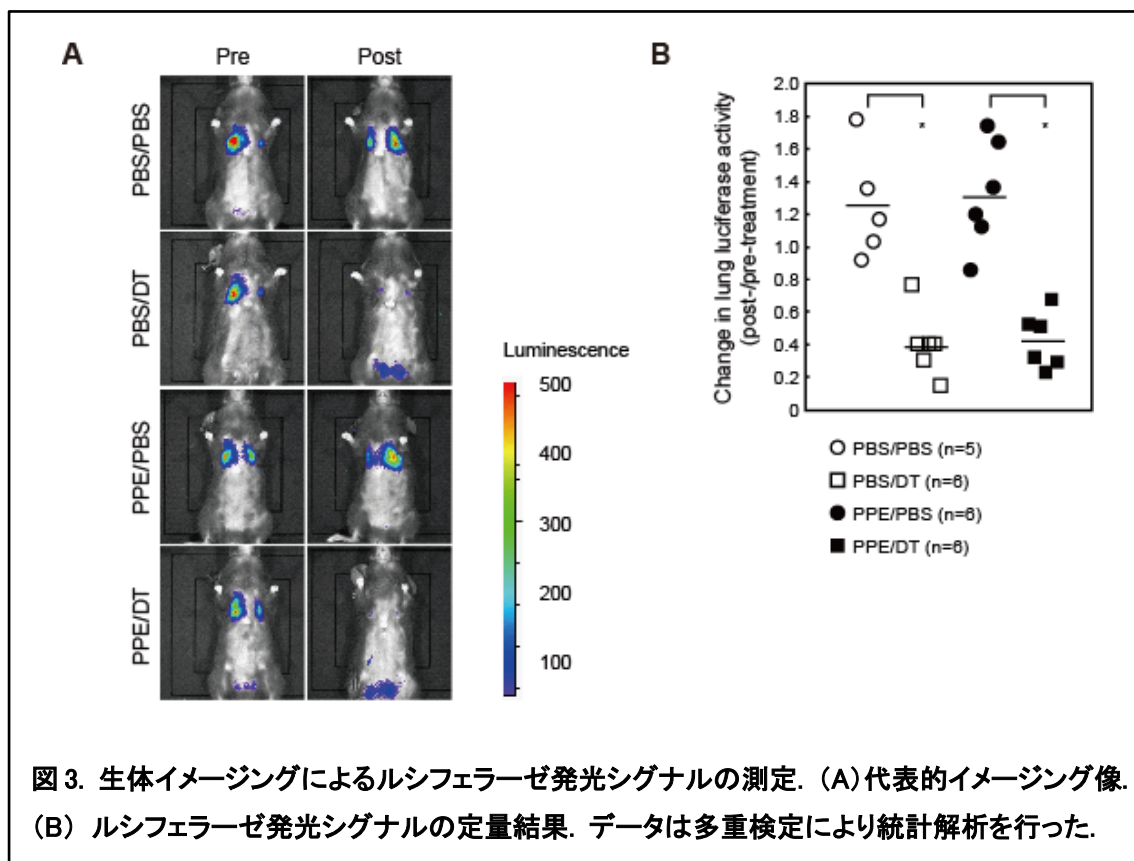
3年間全体について

実験上必要とされる遺伝子サンプル、動物の取り扱いは「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規則による生物多様性の確保に関する法律」を遵守した。動物実験に関しては実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえ、当該研究施設の動物実験倫理委員会で承認を受けた後に動物実験ガイドラインに則って実施した。本研究ではヒトサンプルは使用しなかった。

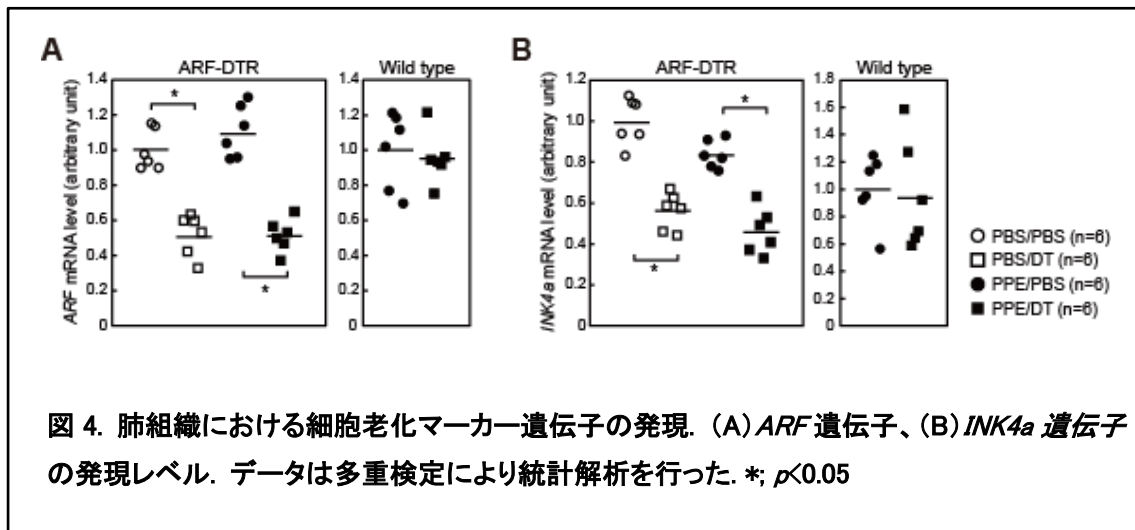
C. 研究結果

3年間全体について

図1に示したスケジュールに従い、雌性 ARF-DTR マウスに PPE を投与した。投与後に、生体イメージングにより肺組織の老化細胞の指標となるルシフェラーゼ発光シグナルを測定した(図3)。PPE 投与によるルシフェラーゼ発光シグナルの量の変化は認められなかったが、DT を投与したマウスでは、顕著なルシフェラーゼ発光シグナルの低下が認められた。



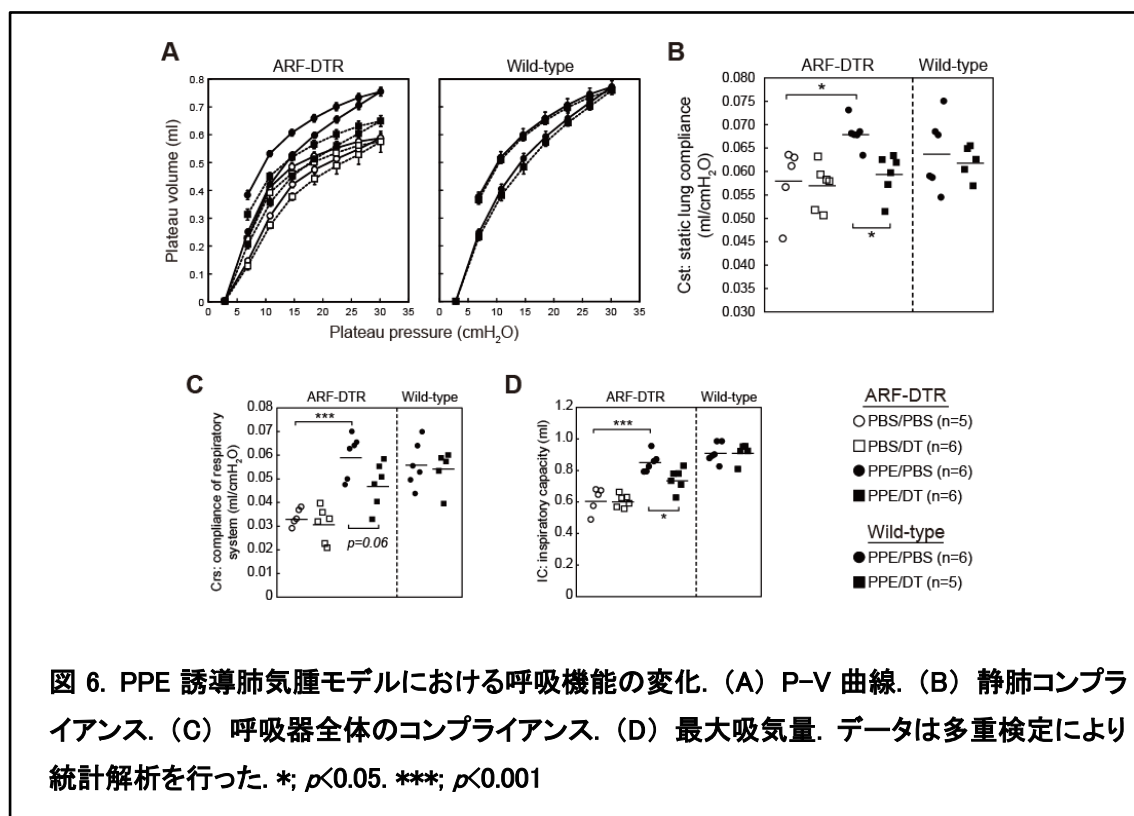
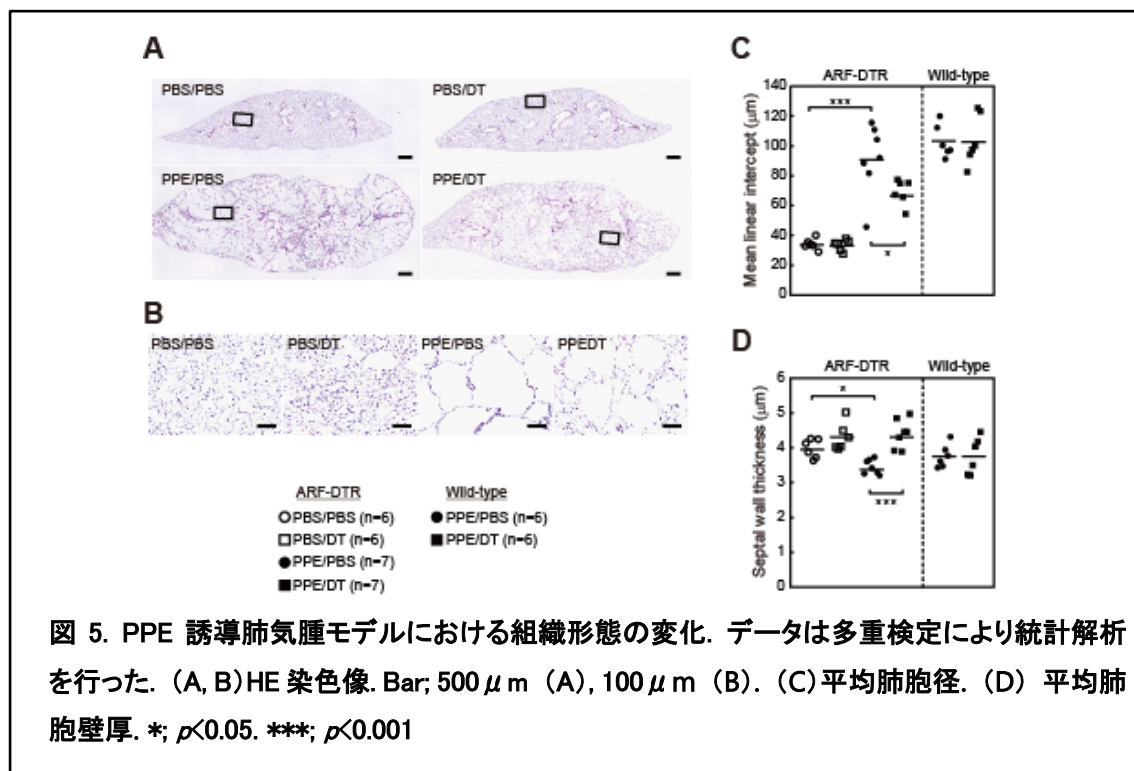
次にこれらのマウス肺組織から RNA を調整し、細胞老化マーカーである *ARF* および *INK4a* 遺伝子の発現をリアルタイム PCR により測定した。その結果、生体イメージングの結果と同様に、PPE 投与による両遺伝子の発現変化は見られなかったが、DT を投与したマウス肺組織ではともに顕著な低下が認められた (図 4)。一方、PPE を投与した野生型マウスでは、DT による遺伝子発現の変化は認められなかった。以上の結果をもとに、この病態モデルにおいて DT 処理により肺組織から老化細胞が排除されたことが確認された。



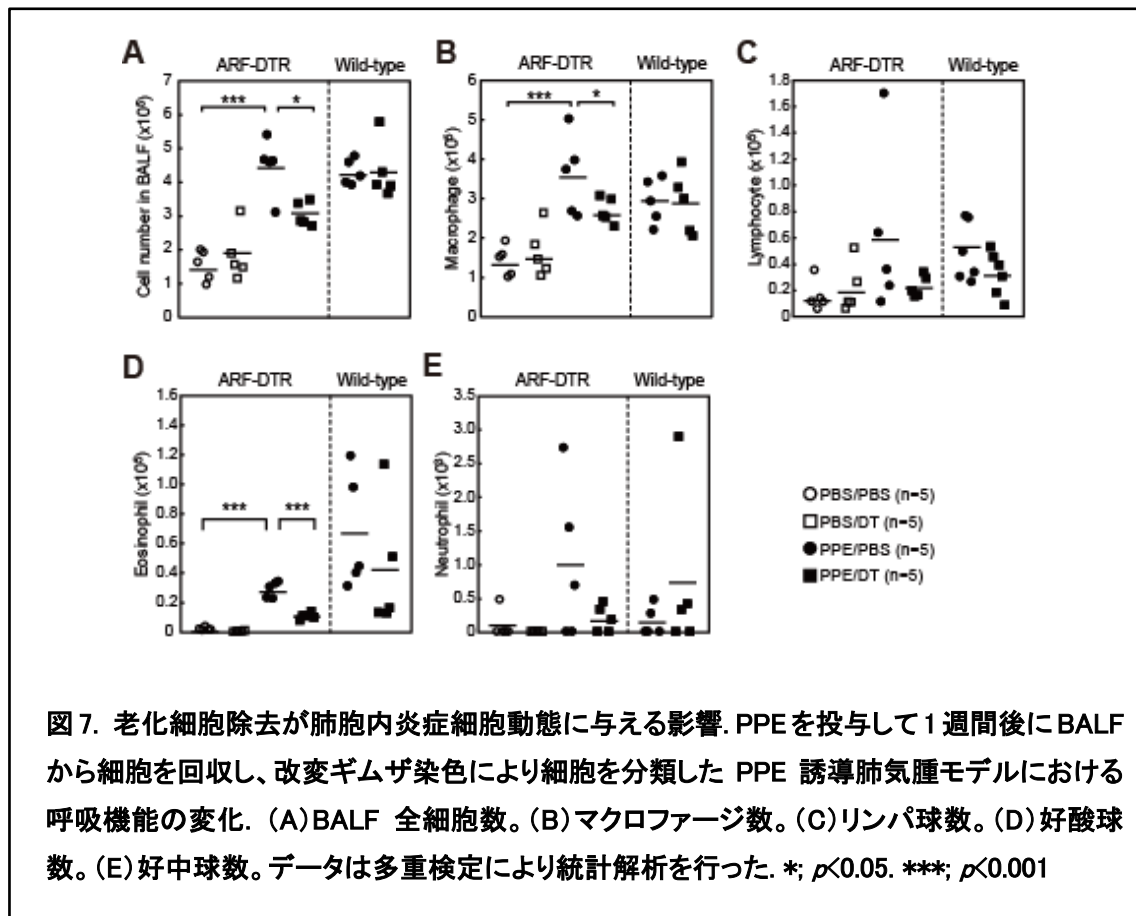
肺気腫は肺胞壁の崩壊によって生じる疾患である。これらマウスの肺組織切片を作製し、組織形態の変化について評価を行った。図 5A および B に示したように、PPE を投与したマウスでは、広範囲に肺胞壁の崩壊が観察された。しかしながら、DT を投与して老化細胞を排除したマウスでは、肺胞壁の崩壊は少なくとも部分的に抑制されていた。組織画像をもとに肺胞径 (Mean linear intercept) および肺胞壁の厚さ (Septal wall thickness) を測定したところ、PPE を投与したマウス肺組織では、顕著な肺胞径の拡大が確認されたが、DT 投与後に PPE を投与したマウスでは肺胞径の拡大は有意に抑制されていた。肺胞壁の厚さに関しては、PPE 投与群では、有意な低下が認められたのに対し、DT をあらかじめ投与したマウスではほぼ完全に肺胞壁の厚さは保たれたままであった。一方、PPE を投与した野生型においては DT の効果は見られなかった。これらの結果から、老化細胞を排除した肺では PPE による肺胞壁の崩壊が抑制され、病態の進行が抑制されることが強く示唆された。

本研究では次に、上記マウスを用いてスパイロメトリーによる呼吸機能検査を行った。PPE を投与したマウスでは、肺胞壁の崩壊により組織の弾性が低下し、静肺コンプライアンス (Cst) 値に有意な上昇が認められた (図 6A および B)。しかしながら DT を投与して老化細胞を肺組織から排除したマウスでは、組織弾性の低下は軽減され、Cst 値の上昇は抑制されていた。同様に、PPE 処理を行ったマウスで観察された組織全体のコンプライアンス (Crs) 値、および最大吸気量 (IC) の上昇は、DT を豊下マウスでは有意に抑制されて

いた。野生型マウスにおいては DT の効果は見られなかったことから、肺気腫モデルにおいて、老化細胞の排除により呼吸機能の低下を防ぐことが可能であることが強く示唆された。



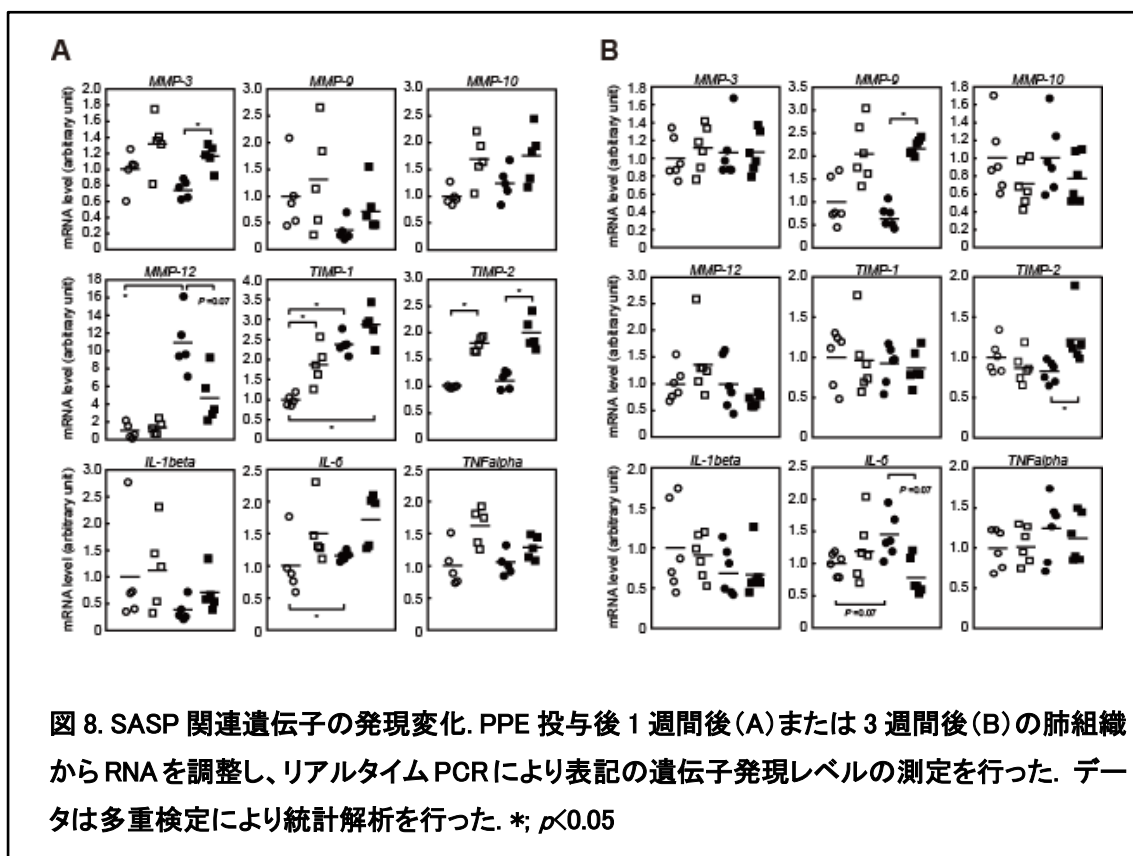
PPE 誘導性肺気腫においては、PPE 処理後初期に肺胞内で惹起される炎症反応が病態の進行に重要であることが報告されている。PPE 吸入 1 週間後のマウス BALF 細胞を調べたところ、細胞数の顕著な上昇が認められた (図 7)。BALF 細胞の大部分 (8 割以上) は肺胞マクロファージが占めていた。またマクロファージ以外にも、好中球、好酸球の増加が認められた。しかし老化細胞を除去したマウス BALF では PPE による BALF 細胞動態の変化は抑えられていた。一方、PPE を投与した野生型マウスではこのような変化は認められなかった。



平成 30 年度について

上記の解析に用いたマウス肺組織から RNA を調整し、SASP や炎症に関連した遺伝子の発現について解析を行った。図 8A に示すように、PPE 投与後 1 週間後の肺組織では、*MMP-12* (マトリックスメタロプロテアーゼ 12) の発現が PPE 投与群では顕著に上昇していることが分かった。一方 DT を投与した肺組織においては、PPE による *MMP-12* の発現上昇は有意に抑制されていた。PPE 非投与群では DT 処理による *MMP-12* の発現変化は見られなかった。先行研究において、*MMP-12* は肺胞弾性線維を分解する活性を持ち、

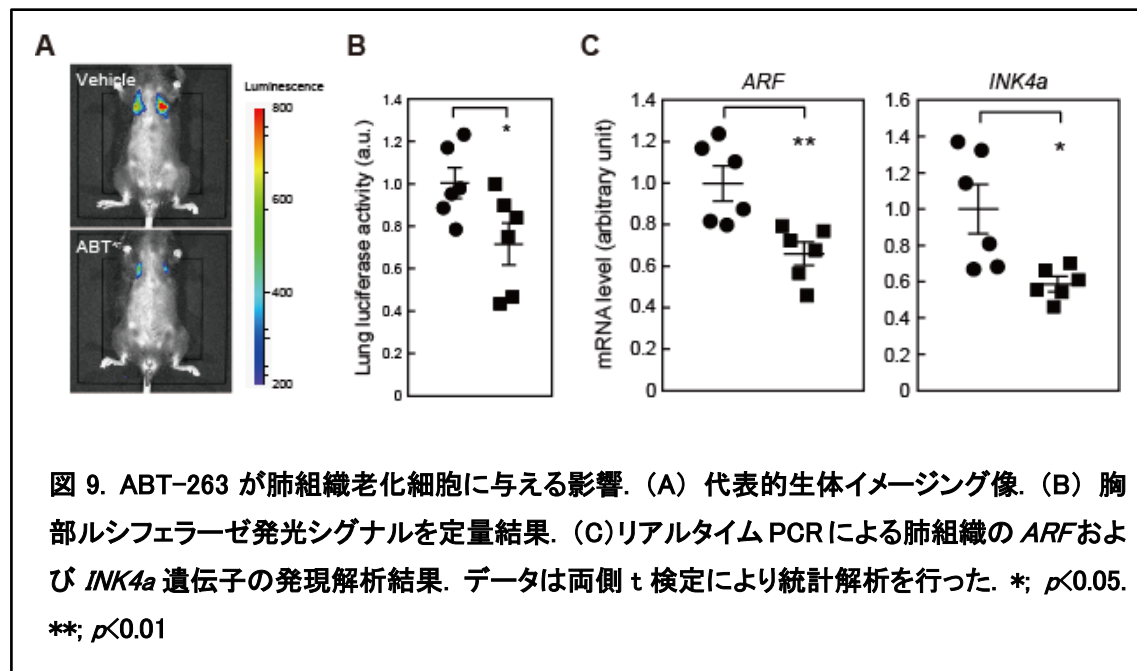
MMP-12 遺伝子ノックアウトマウスでは、肺気腫誘導刺激に対して抵抗性を持つことが報告されていることから、老化細胞を排除したマウスでは *MMP-12* 活性の上昇が抑えられるために気腫病態の増悪化が抑制されることが考えられる。さらに、*MMP* の活性を阻害する内在性因子 *TIMP-2* の発現は *PPE* 処理とは無関係に老化細胞排除により上昇していた。一方、*PPE* 処理 3 週間後の肺組織ではこのような遺伝子の発現変動は認められなかった (図 8B)。



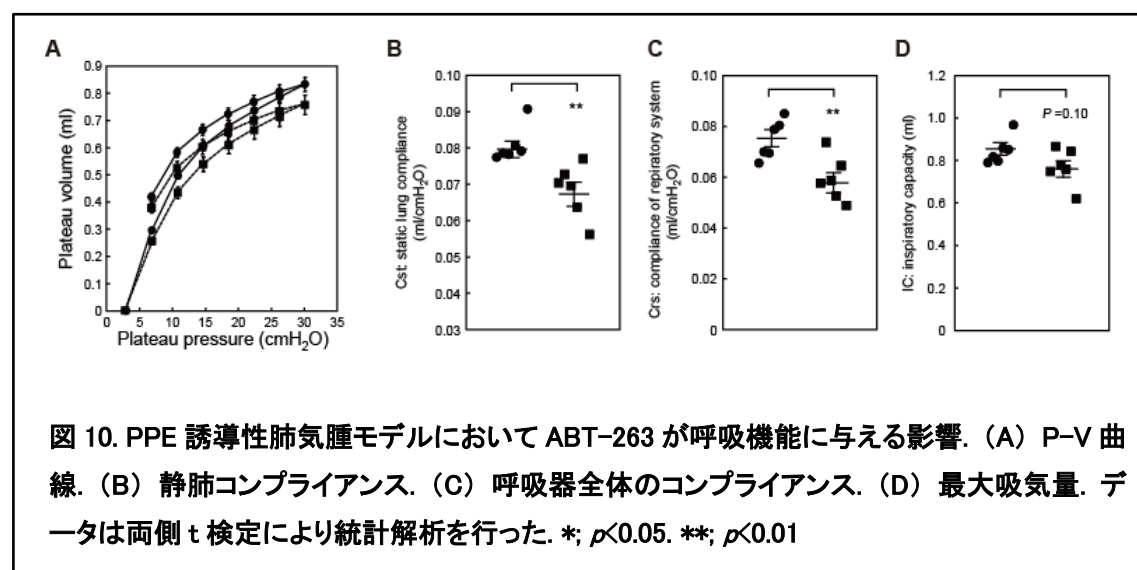
以上の結果から、肺組織内の老化細胞を排除すると、*PPE* 投与後一過的に生じる炎症が緩和され、気腫病態の進行が抑制されることが強く示唆された。

次に本研究では、薬理的な老化細胞のターゲティングが *PPE* 誘導性肺気腫モデルにおいて同様の効果を持つのかについて調べた。近年、老化細胞特異的に細胞死を誘導する活性を持つ薬剤 (senolytic 薬) が複数見つかっている。本研究ではそれらのうち複数の研究グループで効果が確認されている薬剤 *ABT-263* を用いた。図 2 に示したスケジュールに従って *PPE* 誘導性肺気腫モデルに *ABT-263* を投与した後、生体イメージングを行ったところ、肺組織のルシフェラーゼ発光に有意な減少が認められた (図 9A および B)。また、肺組織から調製した RNA 中の細胞老化マーカー遺伝子の発現について調べた結果、*ABT-263* を投与したマウス肺組織では、*ARF* 遺伝子と *INK4a* 遺伝子の両方に有意な発現低下が確認された (図 9)。これらの結果から、*ABT-263* は肺組織においても senolytic 活

性を持つことが示唆された。



次に、ABT-263 を投与したマウスの呼吸機能検査を行った。その結果、ABT-263 を投与したマウスでは、PPE 投与によって誘導される Cst 値、Crs 値および IC 値の上昇が有意に抑制されていた (図 10)。さらに、これらのマウス肺組織切片を作製し、形態観察を行ったところ、ABT-263 を投与したマウスの肺組織では、PPE の投与によって生じる肺胞壁の崩壊が顕著に抑制されていた (図 11)。以上の結果から、ABT-263 は遺伝学的な老化細胞の除去と同様の効果を持ち、PPE によって誘導される気腫病態を抑制する効果を持つことが強く示唆された。



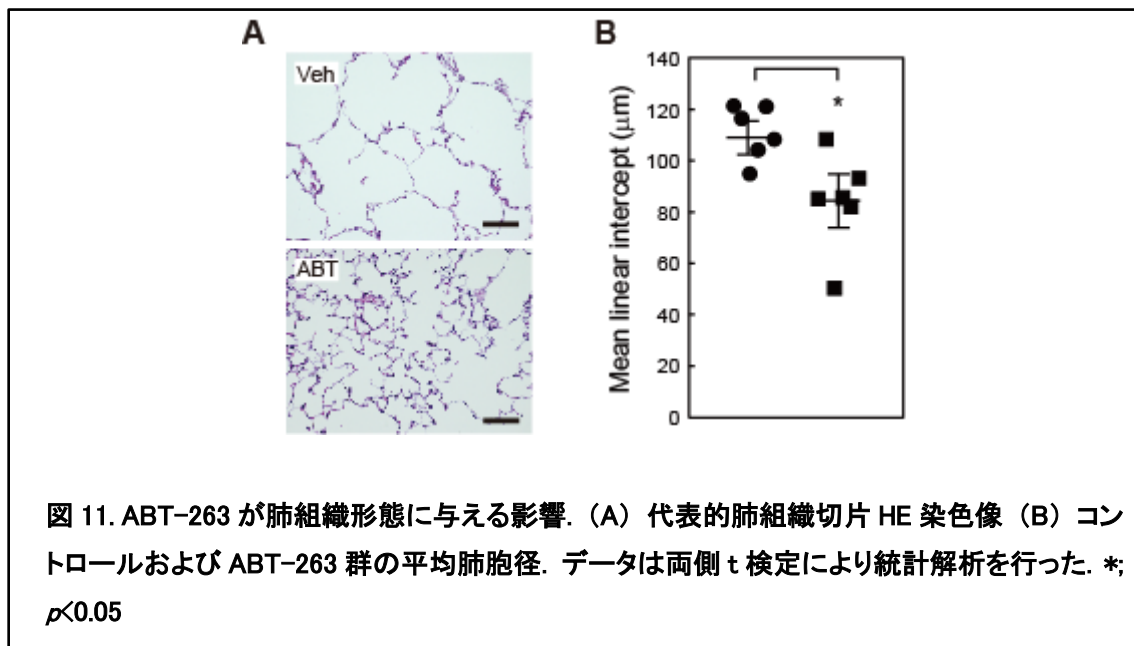


図 11. ABT-263 が肺組織形態に与える影響. (A) 代表的肺組織切片 HE 染色像 (B) コントロールおよび ABT-263 群の平均肺胞径. データは両側 t 検定により統計解析を行った. *, $p < 0.05$

D. 考察と結論

本研究ではモデル動物を用い、呼吸器疾患における老化細胞の役割について解析を行った。本研究初年度（平成 28 年度）に主任研究者と分担研究者は、独自に樹立した老化細胞除去マウスを用い、肺組織の加齢性変化に老化細胞が重要な役割を持ち、肺組織から老化細胞を除去することにより加齢により低下した呼吸機能を回復可能であることを報告した。組織の老化は様々な疾患のリスク要因となり、肺組織でも同様に気腫などの罹患率が上昇することが知られている。本研究では、老化細胞依存的な肺組織の変化が気腫病態の進行にどのように関与するのかについて解析を行った。

次年度（平成 29 年度）までには、PPE 誘導性肺気腫モデルを確立し、老化細胞の除去が病態を大幅に緩和することを見出した。このことから、肺組織内の老化細胞は気腫病態を増悪化させる因子であることが考えられた。肺組織内の老化細胞は、間葉系細胞の 1%前後と極めて少数であることから、この作用は老化細胞の細胞非自律的な機能によって引き起こされることが推察される。老化細胞は SASP により、局所的に炎症を引き起こし、これにより様々な疾患を増悪化させることが複数の先行研究によって明らかになっている。本研究の結果からも肺組織内の老化細胞は、PPE 処理後に生じる炎症反応を促進することが示唆された。肺気腫病態の進行には、肺組織内の炎症反応が重要であることから、老化細胞は炎症が惹起されやすい環境を形成することにより気腫病態を増悪化させる作用を持つと考えられる。

本研究では、PPE 誘導性肺気腫モデルを用いたが、このモデルはヒトにおいては希少な遺伝疾患である汎小葉性肺気腫に近いものであると考えられている。分担研究者は、ヒト

で多く見られる中心細葉性肺気腫モデルとして、喫煙刺激モデルの解析を行い、PPE モデルと同様の結果を得た（未発表データ）。

平成 30 年度において行った遺伝子発現解析からは、PPE 投与後一過的に上昇する *MMP-12* 遺伝子の発現が老化細胞除去により抑制されることが明らかになった。*MMP-12* は、弾性線維の主成分であるエラスチンを分解する活性を持ち、*MMP-12* 遺伝子ノックアウトマウスは、喫煙刺激による肺気腫に対して抵抗性を示すことが報告されていることから、*MMP-12* 発現の抑制が、老化細胞除去により病態の進行が抑えられる機構として考えられる。*MMP* の活性は、他にも内在性 *MMP* 阻害タンパク質によっても影響を受けることが知られている。本研究では、老化細胞除去により *MMP-12* の発現が抑えられるだけでなく、内在性阻害因子 *TIMP-2* の発現が老化細胞除去により上昇することを示す結果を得ており、これら複合的な事象が老化細胞依存的な気腫病態の進行に関与していることが考えられる。

以上の本研究結果は、肺気腫の治療や予防において老化細胞のターゲッティングが有効な手段となり得ることを強く示唆している。本研究では、改変遺伝子に依存した老化細胞除去を行ったが、本研究から得られた知見をヒトへ応用するには、薬理学的な老化細胞のターゲッティングが最も現実的な手段である。近年、老化細胞特異的に細胞死を誘導する活性を持つ薬剤が複数報告された。この様な薬剤は“senolytic”薬と呼ばれ、これまでに複数の疾患モデルにおいて senolytic 薬が老化細胞依存的な病態を緩和することが報告されている。本研究では報告された senolytic 薬のうち、複数の研究グループで独立して効果が確認されている ABT-263 を使用した。ABT-263 は抗アポトーシス活性をもつ Bcl-2 ファミリータンパク質の活性を阻害する薬剤であり、米国では抗がん剤としてヒトに使用されている。ABT-263 を投与したマウスの肺組織では、細胞老化マーカー遺伝子の発現の低下が見られ、肺組織でも本薬剤は senolytic 活性を持つことが示唆された。さらに、ABT-263 を投与したマウスでは PPE による肺胞壁の崩壊および呼吸機能の低下が抑制されたことから、本薬剤は気腫病態を抑える活性を持つことが強く示唆された。しかしながら ABT-263 は重篤な副作用を示す可能性があり、ヒト肺気腫の治療に利用できるかはわからない。しかしながら本研究の結果は、少なくとも薬理学的な老化細胞のターゲッティングが肺気腫の治療に有効な手段となり得ることを示唆しており、将来的に副作用の少ない senolytic 薬の開発と応用が期待される。

E. 健康危険情報

なし。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成28年度

- 1) Hashimoto M, Asai A, Kawagishi H, Mikawa R, Iwashita Y, Kanayama K, Sugimoto K, Sato T, Maruyama M, Sugimoto M. Elimination of p19ARF-expressing cells enhances pulmonary function in mice. *JCI Insight*. 1:e87732, 2016
- 2) Sato T, Baskoro H, Rennard SI, Seyama K, Takahashi K. MicroRNAs as therapeutic targets in lung disease: Prospects and challenges. *Chronic Obstr Pulm Dis (Miami)*. 3:382-88, 2016
- 3) Kodama Y, Kishimoto Y, Muramatsu Y, Tatebe J, Yamamoto Y, Hirota N, Itoigawa Y, Atsuta R, Koike K, Sato T, Aizawa K, Takahashi K, Morita T, Homma S, Seyama K, Ishigami A. Antioxidant nutrients in plasma of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma-COPD overlap syndrome, and bronchial asthma. *Clin Respir J*. Dec 14, 2015

平成29年度

- 1) Suzuki Y, Sato T, Sugimoto M, Baskoro H, Karasutani K, Mitsui A, Nurwidya F, Arano N, Kodama Y, Hirano S, Ishigami A, Seyama K, Takahashi K. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 492(1):74-81, 2017.
- 2) Nishino K, Yoshimi K, Shibuya T, Hayashi T, Mitani K, Kobayashi E, Ichikawa M, Asao T, Suzuki Y, Sato T, Shiota S, Kodama Y, Takahashi K, Seyama K. Protein-losing Enteropathy Caused by Intestinal or Colonic Lymphangiectasia Complicated by Sporadic Lymphangioleiomyomatosis: A Report of Two Cases. *Intern Med* 56(8): 943-948, 2017.
- 3) 杉本昌隆 細胞老化研究の新展開—The light and dark sides of cellular senescence—*Geriatric Medicine 老年医学* Vol.55 No.5, 477-480, 2017
- 4) 三河隆太、杉本昌隆 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— *Biomedical Gerontology* 41 No.2, 31-37, 2017
- 5) 杉本昌隆、三河隆太 組織の老化と細胞老化—Pathophysiological roles of cellular senescence in tissue aging *BIO Clinica* 32(8), 756-760, 2017
- 6) 三河隆太、杉本昌隆 老化細胞除去モデルと senolytic 薬 Semigenetic and pharmacological approaches to senolysis. *Anti-Aging Medicine* 13(4), 30-36, 2017
- 7) 川岸裕幸、三河隆太、杉本昌隆 細胞老化と組織老化 *日本臨牀* 76 巻 増刊号 5,

114-118, 2018

平成30年度

- 1) Mikawa R., Suzuki Y., Baskoro Y., Kanayama K., Sugimoto K., Sato T., and Sugimoto M. Elimination of p19^{ARF}-expressing cells protects against pulmonary emphysema in mice. *Aging Cell* 2018
- 2) Kanemaru R, Takahashi F, Kato M, Mitsuishi Y, Tajima K, Ihara H, Hidayat M, Wirawan A, Koinuma Y, Hayakawa D, Yagishita S, Ko R, Sato T., Harada N, Nurwidya F, Sasaki S, Niwa SI, Takahashi K. Dasatinib suppresses TGF β -mediated epithelial–mesenchymal transition in alveolar epithelial cells and inhibits pulmonary fibrosis. *Lung* 196; 531-541, 2018
- 3) Kato M, Kanehiro Y, Yoshimi K, Kodama Y, Sekiya M, Sato T., Takahashi K, Seyama K. COPD assessment test can evaluate health-related quality of life in lymphangioleiomyomatosis. *Respir Investig* 56; 480-488, 2018
- 4) Baskoro H, Sato T., Karasutani K, Suzuki Y, Mitsui A, Arano N, Nurwidya F, Kato M, Takahashi F, Kodama Y, Seyama K, Takahashi K. Regional heterogeneity in response of airway epithelial cells to cigarette smoke. *BMC Pulm Med* 18; 148, 2018
- 5) 三河隆太、杉本昌隆 肺の老化メカニズムと肺気腫—細胞老化の視点から 分子呼吸病 23(1), 1-4, 2019年3月
- 6) 川岸裕幸、三河隆太、杉本昌隆 細胞老化と組織老化 日本臨牀 76 巻 増刊号 5, 114-118, 2018.

2. 学会発表

平成28年度

- 1) Masataka Sugimoto Pathophysiological roles of p19ARF in pulmonary aging. 第39回日本分子生物学会年会シンポジウム 横浜、2016年11月30日
- 2) 杉本昌隆 呼吸器の加齢性変化における癌抑制タンパク質 ARF の役割 第9回 Symphony 東京、2016年9月18日
- 3) Sugimoto M. Pathophysiological roles of cellular senescence in lung aging. NCGG-ICAH symposium, 台北、2016年4月15日
- 4) 烏谷恵子、佐藤匡、Hario Baskoro、鈴木洋平、関谷充晃、児玉裕三、瀬山邦明、高橋和久. COPD 急性増悪における microRNA-146a の役割の解明. 第56回日本呼吸器学会学術講演会. 京都. 2016年4月9日
- 5) 鈴木洋平、佐藤匡、Hario Baskoro、烏谷恵子、三井亜樹、関谷充晃、児玉裕三、杉本昌隆、瀬山邦明、高橋和久. 水素分子が慢性タバコ煙曝露によるマウス肺組

織傷害に与える影響. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会. 京都, 2016 年 4 月 9 日

平成 29 年度

- 1) 荒野直子、佐藤 匡、烏谷恵子、Hario Baskoro、鈴木洋平、三井亜樹、児玉裕三、近藤嘉高、石神昭人、瀬山邦明、高橋和久. COPD モデルマウスを用いたビタミン C 治療による肺胞修復メカニズムの遺伝子学的解析. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2017 年 4 月 21 日
- 2) 小村萌起、荒野直子、佐藤 匡、鈴木洋平、吉川仁美、柳下薫寛、佐々木信一、高橋和久. COPD 増悪症例における再増悪と安定期治療との関連について. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2017 年 4 月 22 日
- 3) Hario Baskoro, Tadashi Sato, Keiko Karasutani, Yohei Suzuki, Naoko Arano, Moegi Komura, Mitsuaki Sekiya, Yuzo Kodama, Kuniaki Seyama, Kazuhisa Takahashi. Regional heterogeneity of airway epithelial cells in response to cigarette smoke extract. 第 57 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2017 年 4 月 21 日
- 4) Yohei Suzuki, Tadashi Sato, Masataka Sugimoto, Hario Baskoro, Keiko Karasutani, Aki Mitsui, Yuzo Kodama, Mitsuaki Sekiya, Akihito Ishigami, Kuniaki Seyama, Kazuhisa Takahashi. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice. American Thoracic Society International Conference 2017, Washington DC (USA), 2017 年 5 月 21 日
- 5) 三河隆太、鈴木洋平、佐藤 匡、杉本昌隆 Clearance of senescent cells ameliorates emphysema-associated pathologies in mice 第 30 回日本老年学会総会、名古屋, 2017 年 6 月 15 日
- 6) 杉本昌隆 Roles of cellular senescence in pulmonary aging and disease. 第 49 回日本結合組織学会学術大会ワークショップ、三重県、2017 年 6 月 17 日
- 7) 佐藤 匡、Hario Baskoro、荒野直子、鈴木洋平、烏谷恵子、三井亜樹、児玉裕三、瀬山邦明、高橋和久. 末梢気道と中枢気道におけるタバコ煙曝露に対する反応性の違い. 第 91 回閉塞性肺疾患研究会, 東京, 2017 年 7 月 15 日
- 8) 鈴木洋平、佐藤 匡、杉本昌隆、Hario Baskoro、烏谷恵子、三井亜樹、荒野直子、児玉裕三、佐藤文平、平野伸一、黒川亮介、石神昭人、瀬山邦明、高橋和久. 水素分子が慢性タバコ煙曝露によるマウス肺組織傷害に与える影響. 第 7 回日本分子状水素医学生物学会大会, 名古屋, 2017 年 10 月 29 日
- 9) 杉本昌隆 組織老化・疾患における細胞老化の役割 第 3 回川島カンファレンス特別講演、岐阜県、2017 年 11 月 11 日
- 10) 三河隆太、杉本昌隆 細胞老化の除去による肺気腫病変の抑制 ConBio 2017, 神

戸, 2017 年 12 月 8 日

平成 30 年度

- 1) 杉本昌隆 肺組織の老化と細胞老化 第 18 回日本再生医療学会学術総会シンポジウム、神戸、2019 年 3 月 26 日
- 2) Sugimoto M. Cellular senescence in pulmonary aging and disease. 第 77 回日本癌学会学術総会シンポジウム、大阪、2018 年 9 月 28 日 (English)
- 3) 杉本昌隆 呼吸器の老化・疾患における細胞老化の役割 第 60 回歯科基礎医学学会学術大会シンポジウム、福岡、2018 年 9 月 7 日
- 4) Komoda K., Mikawa R. and Sugimoto M. Senescence-dependent alveolar factor promotes metastatic lung cancer in mice. 第 41 回日本基礎老化学会大会、東京、2018 年 5 月 31 日
- 5) Sugimoto M. Pathophysiological roles of cellular senescence in pulmonary diseases. The 4th ICAH-NCGG symposium, 台北, 2018 年 5 月 10 日
- 6) Mikawa, R., and Sugimoto, M. The therapeutic and preventive potential of targeting senescent cells in pulmonary emphysema. Mechanism of Aging, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, USA, October 2, 2018
- 7) 三河隆太、杉本昌隆 肺気腫における老化細胞を標的とした治療と予防の可能性 第 41 回日本分子生物学会年会、横浜、2018 年 11 月 29 日
- 8) Suzuki Y, Sato T, Sugimoto M, Baskoro H, Karasutani K, Mitsui A, Kodama Y, Sekiya M, Ishigami A, Seyama K, Takahashi K. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会、大阪、2018 年 4 月 28 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし