老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能

公益財団法人がん研究会 がん研究所 細胞老化プロジェクト^{*1)}・国立研究開発法人科学技術振興機構 さきがけ^{*2)}

三澤知香^{*1)}・田中陽子^{*1)}・高橋暁子^{*1,2)}

The function of small extracellular vesicles secreted from senescent cells

Cellular senescence is an important tumor suppression mechanism caused by various stresses. Senescent cells secrete a large number of inflammatory proteins, which is called as senescence-associated secretory phenotype (SASP). Inflammatory SASP factors secreted from senescent cells induce chronic inflammation in the surrounding tissues, thereby causing age-related diseases. Recently, it has been shown that the secretion of small extracellular vesicle (sEV) is enhanced in senescent cells, acting as one of tumorigenic SASP factors. This article reviews the basic molecular mechanisms of sEV biogenesis in senescent cells and the latest findings on the biological function of sEV secreted from senescent cells. We also discuss the possibilities for clinical application of sEV in the field of aging research.

細胞老化はさまざまなストレスによって誘導され、不可逆的に細胞増殖を停止する重要な腫瘍抑制機構である。老化細胞は炎症性タンパク質群を細胞外へと分泌する senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる特徴的な表現型を示す。細胞外に分泌された SASP 因子は、周囲の組織に慢性炎症を引き起こし、加齢性疾患の発症に作用すると考えられている。近年、老化細胞においては細胞外小胞の分泌も亢進し、細胞外小胞が SASP 因子の 1 つとして機能することが明らかになりつつある。本稿では、老化細胞で細胞外小胞の分泌が亢進する分子機構や老化細胞由来の細胞外小胞の生物学的機能、さらに医療応用への可能性について、最近の知見を紹介する。

Tomoka Misawa^{*1)}, Yoko Tanaka^{*1)}, Akiko Takahashi^{*1,2)}

Keyword: cellular senescence, senescence-associated secretory phenotype (SASP), small extracellular vesicles (sEV), exosome, age-related disease

1. はじめに

近年、本邦は超高齢化社会を迎えており、高齢者の人口は増加の一途を辿っている。それに伴い、がん、動脈硬化、肺線維症、アルツハイマー病など、加齢とともに罹患率が上昇する加齢性疾患が深刻な社会問題になっている。この加齢性疾患の発症原因の1つとして、加齢とともに体内に蓄積した老化細胞の関与が示唆されている。老化細胞ではサイトカインやケモカインなどの炎症性タン

パク質や細胞外小胞の分泌が亢進しており、この senescence-associated secretory phenotype (SASP) と呼ばれる表現型によって、さまざまな生理的・病的な生命現象に関わっていることが知られている。本稿では、細胞老化の基礎的な分子機構と、老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能に関する最新の知見を概説する。

2. 細胞老化の誘導機構と老化細胞の特徴

細胞老化は、1961年に Hayflick によって細胞の分裂回数の限界(分裂寿命: replicative senescence)として発見された¹⁾。哺乳動物の正常な体細胞では細胞分裂ごとに染色体の末端のテロメア DNA が短く

^{*1)} Project for Cellular Senescence, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

^{*2)} Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency

なり、ある一定の回数分裂を繰り返した後に細胞増殖が不可逆的に停止する。このように、テロメア短縮によって誘導される replicative senescence 以外にも、Ras^{G12V} や Raf^{V600E} などのがん遺伝子の活性化による oncogene-induced senescence(OIS) や、放射線照射・酸化ストレスなどによる stress-induced senescence(SIS)、治療誘導性の therapy-induced senescence(TIS) などと名称が区別されるが、いずれも修復が困難な DNA 損傷の蓄積によって誘導される点は共通しており、細胞老化(cellular senescence)と総称される(図1)²⁾。

DNA 損傷によって細胞老化が誘導される分子機構は、これまでの研究から明らかになっている。持続的な DNA 損傷応答は、p16^{INK4a}(*CDKN2A*) や p21^{WAF1/CIP1}(*CDKN1A*) のようなサイクリン依存性キナーゼ(CDK : cyclin dependent kinase) 阻害因子の発現を誘導し、サイクリン D-CDK4/6 またはサイクリン E-CDK2 複合体の機能を阻害する。そ

の結果、下流の pRb(retinoblastoma protein) が活性化して細胞周期の G1 期から S 期の進行に必要な E2F 転写因子複合体の機能が阻害され、不可逆的な細胞周期停止が引き起こされる^{3,4)}。細胞老化は、生体内の前がん病変部や良性腫瘍部で DNA 損傷を受けた細胞に安定的な増殖停止を誘導することで、がんの発症を抑制する⁵⁾。筆者らが細胞老化の誘導に重要な p16^{INK4a} と p21^{WAF1/CIP1} の両遺伝子をノックアウトしたマウスを作製したところ、がんの発生頻度が増加しマウスの寿命が著しく短くなったことから⁶⁾、細胞老化は生体内で重要な腫瘍抑制機構として働くことが示された。

生体内で増殖を停止した老化細胞は、若い正常な細胞とは異なるいくつかの特徴を示す。例えば、恒常的な DNA 損傷応答シグナルの活性化、p16^{INK4a} や p21^{WAF1/CIP1} の発現上昇、SAHF(senescence-associated heterochromatic foci) の形成、クロマチンリモデリング、SASP 因子の分泌、ROS(reactive

図1 細胞老化誘導機構

oxygen species) レベルの上昇、細胞の扁平化、核膜関連タンパク質 lamin B1 の発現低下などが知られている⁷⁾。

3. SASP が起こる分子機構と SASP の生体機能

筆者らは細胞老化が生体内のいつどこで起こるかを明らかにするために、細胞老化の誘導に重要な $p16^{INK4a}$ 遺伝子の制御下でルシフェラーゼを発現させ、マウスの体内で老化細胞を観察できるシステムを構築したところ、加齢とともに $p16^{INK4a}$ の発光シグナルが上昇し、老化した細胞が体内に蓄積することを観察した⁸⁾。2008年には、加齢とともに体内に蓄積した老化細胞では、炎症性サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、マトリックス分解酵素などさまざまな炎症性タンパク質の遺伝子発現が亢進しており、これらの炎症性タンパク質を細胞外へと分泌することが報告され、この現象は、SASP もしくは SMS (senescence messaging secretome) と名づけられた⁷⁾。SASP 因子の多くは、転写因子の nuclear factor- κ B (NF- κ B) や CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP- β) による転写活性化や、ゲノム DNA のエピジェネティックな修飾変化によって誘導されることが明らかになっている^{9~11)}。

さらに最近では、老化細胞における SASP の誘導には、細胞質核酸センサー経路の活性化が重要であることが明らかになっている^{12~15)}。細菌感染やウイルス感染などによって細胞質に外来性の DNA 断片が存在すると、細胞質内の核酸センサー cGAS (cyclic GMP-AMP synthase) に認識され、セカンドメッセンジャーである環状 GMP-AMP (cGAMP : cyclic GMP-AMP) の産生を介して下流の STING (stimulator of interferon gene) を活性化し、細胞に自然免疫応答を誘導することが知られている¹⁶⁾。正常な細胞では、細胞質の DNA 断片は DNase2 や TREX1 (DNase3) などの DNA 分解酵素によって分解されるが、筆者らは老化細胞ではこれらの DNA 分解酵素の酵素活性が低下することを見出した¹⁷⁾。そのため、老化細胞では細胞質にゲノム DNA 由来のクロマチン断片が蓄積し、核酸センサーである cGAS-STING 経路が活性化されることで、SASP 因

子の遺伝子発現に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

老化細胞から分泌される SASP 因子は周囲の細胞に慢性炎症を惹起し、加齢とともに罹患率が上昇するさまざまな疾患の発症や病態の増悪に関わることが示唆されている^{10,11)}。そのため、老化した細胞に選択的に細胞死を誘導し SASP を阻害する senolytic drug の開発が、現在、欧米を中心に進められ治験が行われている。senolytic drug の作用により生体内から老化細胞を除去すると、個体老化の表現型が緩和され、がんの自然発症が抑えられてマウスの寿命が延長することも報告されている^{10,11)}。筆者らも、新規に同定した senolytic drug を投与することで、肥満誘導性の肝がんの発症を抑制できることを報告した¹⁸⁾。一方で、いくつかの SASP 因子は、胚発生や創傷治癒の過程で生理的に重要な役割を果たすことも報告されていることから^{7,10,11)}、senolytic drug の臨床応用には十分な検討が必要とされる。

4. 老化細胞における細胞外小胞分泌機構とその役割

筆者らは老化細胞が分泌する SASP 因子の解析を進める過程で、老化細胞では細胞外小胞 (sEV : small extracellular vesicles) の1つであるエクソソームの分泌も亢進していることを見出した。ヒト正常線維芽細胞を用いて、分裂寿命による細胞老化やがん遺伝子誘導性の細胞老化を誘導する前後でエクソソームを回収して解析したところ、老化細胞では若い細胞と比較して細胞あたりのエクソソーム分泌量が約30~50倍亢進していた¹⁹⁾。しかし、細胞老化で細胞外小胞の分泌が亢進するメカニズムは、これまでに十分に解明されていなかった。細胞老化の誘導過程ではがん抑制因子である p53 が活性化することが知られているが、p53 はエクソソームの合成に機能する ESCRT (endosomal sorting complexes required for transport) 複合体の構成要素 CHMP4 (charged multivesicular body protein 4) や、カベオラの形成を促進する caveolin-1 などのエンドソーム制御に関わる遺伝子の転写を誘導

することから、ESCRT複合体の活性化が関与している可能性が示唆されていた²⁰⁾。さらに、細胞質でエクソソーム合成の場となる多胞体(MVB: Multivesicular body)と細胞膜との融合に働き、エクソソームの分泌を促す *RAB27B* の遺伝子発現が老化細胞で高いことから、sEVの分泌が亢進している可能性も示唆されていた²¹⁾。最近筆者らは、ESCRT複合体と同様にMVBへの腔内膜小胞(ILV: intraluminal membrane vesicle)の出芽を調節しsEVの合成を制御しているスフィンゴ脂質/セラミド経路に着目して解析を行った²²⁾。その結果、老化細胞においては若い細胞に比べてスフィンゴミエリン合成酵素2(SMS2: sphingomyelin synthase 2)の発現量が低下し、反対に中性スフィンゴミエリナーゼ2(nSMase2: neutral sphingomyelinase 2)の発現量が有意に増加してセラミド合成が活性化していることを見出した²³⁾。セラミド合成経路の活性化はsEV産生に働くことから、老化細胞でsEVの分泌が亢進しているメカニズムの一端が明らかとなった。

また、老化細胞におけるエクソソーム分泌の意義を明らかにするために、エクソソームの生合成もしくは分泌に重要な因子であるAlixと*RAB27a*をノックダウンすることによってエクソソーム経路を阻害する実験を行った結果、老化細胞に細胞死が誘

導されることを見出した。興味深いことに、若い正常な細胞においてもエクソソーム経路の阻害は、顕著にDNA損傷を引き起こし、細胞死を誘導したことから、エクソソーム経路が細胞の恒常性維持に機能することが示唆された¹⁹⁾。さらに、細胞にアデノウイルスを感染させる際にエクソソーム経路を阻害しておくと、アデノウイルスの産生量が増加することから、エクソソーム経路がウイルスに対して感染防御機構として働いていると考えられる¹⁹⁾。ウイルスや細菌感染から細胞を守る防御機構としては、オートファジーも重要な役割を担っていることが知られている一方で²⁴⁾、セラミド経路の活性化がオートファジーを介した分解経路を阻害することも報告されている²⁵⁾。筆者らは、正常な細胞においてはsEV経路がオートファジー経路と協調して、細菌感染に対する過剰な炎症反応を抑制することを見出した²³⁾。しかし、老化細胞においてはオートファジー機能が低下していることからsEV経路が活性化し、代償的に細胞質の有害な物質の除去に働いていると考えられる(図2)。

5. 老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能

筆者らは老化した細胞が分泌するsEVの生体機能を知るために、がん微小環境でSASP因子

図2 老化細胞における細胞外小胞の分泌亢進メカニズム

を介してがん細胞の増殖や転移を促進することが示唆されているがん関連線維芽細胞(CAF: cancer-associated fibroblasts)に着目して解析を行った。乳がん細胞(MCF-7)の培養上清に若い線維芽細胞と老化した細胞から回収したsEVをそれぞれ添加して、細胞増殖への影響を調べた結果、老化細胞由来のsEVはがん細胞の増殖を促進することを観察した²⁶⁾。そしてプロテオミクス解析の結果から、老化細胞由来のsEVの小胞膜上には受容体チロシンキナーゼであるEphA2(ephrein-A2)の含有量が増加していることを見出した。老化細胞においては、EphA2の脱リン酸化酵素であるPTP1B(protein-tyrosine phosphatase 1B)の機能低下により細胞質でEphA2のリン酸化が著しく亢進しており、リン酸化されたEphA2の膜移行が促され選択的にsEVへと積載されていた。そのため、老化細胞由来のsEVのEphA2は、乳がん細胞で高発現しているEphA1と結合して下流のErk(extracellular signal-regulated kinase)シグナルを活性化し、がん

細胞の増殖を促進することが示された(図3a)。つまり、老化細胞由来のsEVは炎症性タンパク質群と同様に、がん細胞の増殖を促進するSASP因子として機能していることが明らかとなった^{26,27)}。さらに、他のグループからも、老化した造血幹細胞由来のsEVを添加したマクロファージでは正常な造血幹細胞由来のsEVを添加したマクロファージと比較して、上皮成長因子EGF(epidermal growth factor)の分泌が増加し、肝がん細胞の生存を助長することが報告されており²⁸⁾、老化細胞由来のsEVに含まれるタンパク質が微小環境下でがんの悪性化に寄与する可能性があることが示されている。一方でBorghesanらは、ヒト胎児包皮線維芽細胞(HFFF2: human fetal foreskin fibroblast 2)からsEVを単離し、老化細胞が分泌するsEVにはインターフェロン誘導性膜貫通タンパク質3(IFITM3: interferon-induced transmembrane protein 3)が多く含まれること、IFITM3がsEVを介して正常細胞に細胞老化を誘導する機能をもつことを報告して

図3 老化細胞が分泌する細胞外小胞の機能

いる(図3b)²⁹⁾。

sEVに含まれている機能分子としては、non-coding RNAの一種であるmiRNAが最初に報告されたという歴史的な経緯があり³⁰⁾、miRNAがsEVを介して細胞間情報伝達物質として機能することが知られている^{30,31)}。例えば、高齢者の骨粗鬆症患者の血漿中にはmiR-31が豊富に存在しており、老化した内皮細胞由来のsEVに含まれるmiR-31が間葉系幹細胞の骨化や分化を抑制することや(図3c)³²⁾、老化マウスの骨髓由来のsEVに含まれるmiR-183-5pが加齢とともに増加し、それを取り込んだ骨髓由来間葉系幹細胞の分化を阻害し、老化を促進することが報告されている³³⁾。また、老化細胞由来のsEVに濃縮されたDNMT1(DNA methyltransferase 1)とSIRT1(sirtuin 1)を標的とするmiR-21-5pとmiR-217が、若い細胞のDNAメチル化と細胞分裂に影響を与え、細胞老化を誘導することも報告されている³⁴⁾。さらに興味深いことに、老化細胞から分泌されたsEVが受容細胞のテロメア調節に寄与していることが示唆されている³⁵⁾。老化細胞から分泌されたsEVにはテロメアに存在する繰り返し配列を含むlong non-coding RNA(TERRA: telomeric repeat-containing RNA)が濃縮されており、ヒト末梢血単核球がTERRA

を含有するsEVを取り込むと、IL-6(interleukin-6)およびTNF- α (tumor necrosis factor- α)を含むさまざまな炎症性遺伝子の発現が誘導されることが示された³⁶⁾。TERRAは細胞でテロメラーゼ活性の抑制など、テロメア調節において多様な機能を有し、老化細胞ではテロメアの機能不全が起こることが知られているので³⁷⁾、TERRAを含有するsEVは、正常な細胞にSASPを引き起こす可能性がある。このように、老化細胞から分泌されたsEVが、周囲の細胞に対して細胞老化の伝播や慢性炎症促進などの機能を有すると考えられている(図3d)。

6. 細胞外小胞を用いた診断法・治療法の可能性

前述のように、sEVは血液や尿などのすべての体液に含まれ、核酸やタンパク質、脂質など疾患特異的な分子を内包した脂質二重膜で覆われた生体分子の複合体であり、体内で他の細胞に取り込まれることでシグナル伝達に働くと考えられている。これらの特性を活かして、sEVは老化関連疾患の診断・治療のための新たな標的として、最近注目を集めている(図4)。

Jeonらは、関節炎患者の老化軟骨細胞から分泌されるsEVが、健康なドナーの軟骨細胞に細胞老

図4 細胞外小胞を用いた診断法・治療法の可能性

化を誘導し、軟骨組織の形成を抑制することを示した³⁸⁾。さらに、変形性関節症モデルマウスから老化細胞を除去すると、sEV中のmiRNA(miR-30c、miR-92a、miR-34a、miR-24、miR-125a、miR-150、miR-186、miR-223)とタンパク質(Serpinaおよびaggrecan)の組成が著しく変化し、関節炎の発症を低下させ、軟骨形成を促進することが明らかとなった³⁸⁾。これらの研究成果から、滑液中のsEVの内容物の変化は、関節炎の診断材料として、また感覚療法の治療効果の指標として有用であると考えられる。

また Alibhai らは、老化マウスでは血漿中のsEVの量が上昇しており、若いマウスと老化マウスの血漿由来sEVのmiRNAの発現プロファイルが大きく異なることを報告した³⁹⁾。老化マウスの血漿由来のsEV中のmiRNAが、LPS(lipopolysaccharide)に対するマクロファージ応答を変化させ、貪食能を活性化させることで、VEGF(vascular endothelial growth factor)に対する内皮細胞応答を減少させることも示している³⁹⁾。このため、sEVのmiRNAの発現レベルの変化をモニタリングすることで、生体内における老化細胞の蓄積やSenolytic療法の有効性を評価できることを示唆している。血漿マーカーの検査は組織マーカーに比べて侵襲性が低いため、sEVは理想的なバイオマーカー候補として期待されている。

興味深いことに、Fafián-Labora らは最近の*in vivo*および*in vitro*の実験から、若い細胞由来のsEVが老化細胞を若返らせるという研究成果を報告している⁴⁰⁾。細胞由来のsEVはさまざまな代謝活性をもつことが報告されており^{41~43)}、彼らは若い細胞由来のsEVが老化細胞由来sEVよりも、ROSの産生を抑制する細胞内酵素であるGSTM2

(glutathione-related protein 2)を多く内包し、GST(glutathione-S-transferase)活性を有していることから、強い抗酸化作用を示すことを明らかにした⁴⁰⁾。さらに、生後急速に老化兆候を示すハッチンソン-ギルフォード症候群のドナーの老化細胞に、若い細胞由来のsEVを添加することでGSH(glutathione)量を調節して、ROSの産生や脂質酸化などの老化表現型を抑制できることを報告した⁴⁰⁾。この研究により、早老症に対するsEVを用いた新規治療法の実現の可能性が示された。

7. まとめ/展望

本稿では、sEVの分泌経路が細胞の恒常性を維持していることや、老化細胞由来のsEVが示すいくつかの生体機能を紹介した。sEVは血液、唾液、尿などの体液に含まれていることから、sEVを利用することで、従来法よりも簡便で侵襲性の低い疾患の診断法の開発が期待される。一方で、多くのSASP因子と同様に、老化細胞から分泌されたsEVは生体内で機能分子として作用し、我々の健康に影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、加齢に伴う疾患の治療や予防にsEVを応用するためには、sEVの合成や分泌の分子メカニズムの詳細を解明し、その生体機能や体内動態を理解することが重要である。

今日、sEVはさまざまな疾患の早期発見のためのバイオマーカーや、治療標的、新規DDS(drug delivery system)候補として研究が進められている。筆者らも老化細胞から分泌されるsEVが加齢性疾患の早期診断マーカーや有用な治療ツールとして利用できることを期待して研究を続けている。

文献

- 1) Hayflick L., *et al.*, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585-621 (1961)
- 2) Gorgoulis V., *et al.*, *Cell*, **179**, 813-827 (2019)
- 3) Maehara K., *et al.*, *J. Cell Biol.*, **168**, 553-560 (2005)
- 4) Takahashi A., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, **8**, 1291-1297 (2006)
- 5) Muñoz-Espin D., *et al.*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **15**, 482-496 (2014)
- 6) Takeuchi S., *et al.*, *Cancer Res.*, **70**, 9381-9390 (2010)
- 7) He S., *et al.*, *Cell*, **169**, 1000-1011 (2017)
- 8) Yamakoshi K., *et al.*, *J. Cell Biol.*, **186**, 393-407 (2009)
- 9) Takahashi A., *et al.*, *Mol. Cell*, **45**, 123-131 (2012)
- 10) Faget D.V., *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, **19**, 439-453 (2019)
- 11) Loo T.M., *et al.*, *Cancer Sci.*, **111**, 304-311 (2020)
- 12) Dou Z., *et al.*, *Nature*, **550**, 402-406 (2017)
- 13) Glück S., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, **19**, 1061-1070 (2017)
- 14) Yang H., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **114**, E4612-E4620 (2017)
- 15) De Cecco M., *et al.*, *Nature*, **566**, 73-78 (2019)
- 16) Ishikawa H., *et al.*, *Nature*, **461**, 788-792 (2009)
- 17) Takahashi A., *et al.*, *Nat. Commun.*, **9**, 1249 (2018)
- 18) Wakita M., *et al.*, *Nat. Commun.*, **11**, 1935 (2020)
- 19) Takahashi A., *et al.*, *Nat. Commun.*, **8**, 15287 (2017)
- 20) Yu X., *et al.*, *FEBS J.*, **276**, 2201-2212 (2009)
- 21) Fujii M., *et al.*, *Mech. Ageing Dev.*, **127**, 639-642 (2006)
- 22) Trajkovic K., *et al.*, *Science*, **319**, 1244-1247 (2008)
- 23) Hitomi K., *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 3720 (2020)
- 24) Sergeeva O.A., *et al.*, *Cell*, **161**, 1241-1242 (2015)
- 25) Orsini M., *et al.*, *Cell Death Differ.*, **26**, 1796-1812 (2019)
- 26) Takasugi M., *et al.*, *Nat. Commun.*, **8**, 15729 (2017)
- 27) Misawa T., *et al.*, *Geriatr. Gerontol. Int.*, **20**, 539-546 (2020)
- 28) Miyazoe Y., *et al.*, *Biomed. Rep.*, **12**, 163-170 (2020)
- 29) Borghesan M., *et al.*, *Cell Rep.*, **27**, 3956-3971.e6 (2019)
- 30) Valadi H., *et al.*, *Nat. Cell Biol.*, **9**, 654-659 (2007)
- 31) Tanaka Y., *et al.*, *J. Biochem.*, (2020) doi : 10.1093/jb/mvaa109
- 32) Weilner S., *et al.*, *Aging Cell*, **15**, 744-754 (2016)
- 33) Davis C., *et al.*, *Tissue Eng. Part A*, **23**, 1231-1240 (2017)
- 34) Mensà E., *et al.*, *J. Extracell. Vesicles*, **9**, 1725285 (2020)
- 35) Wang Z., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **112**, E6293-6300 (2015)
- 36) Wang Z., *et al.*, *RNA Biol.*, **13**, 690-695 (2016)
- 37) Azzalin C.M., *et al.*, *Trends Cell Biol.*, **25**, 29-36 (2015)
- 38) Jeon O.H., *et al.*, *JCI Insight*, **4**, e125019 (2019)
- 39) Alibhai F.J., *et al.*, *Aging Cell*, **19**, e13103 (2020)
- 40) Fafián-Labora J.A., *et al.*, *Cell Metab.*, **32**, 71-86.e5 (2020)
- 41) Iraci N., *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **13**, 951-955 (2017)
- 42) Peruzzotti-Jametti L., *et al.*, *Cell Stem Cell*, **22**, 355-368.e13 (2018)
- 43) Yoshida M., *et al.*, *Cell Metab.*, **30**, 329-342.e325 (2019)