

## 老化機構研究部

### (1) 構成員

部長 丸山 光生

室長

代謝研究室 山越 貴水

免疫研究室 直江 吉則

流動研究員

原田 種展 (～12 月)

松田 剛典

岩下 雄二 (1 月～)

外来研究員

赤津 裕康

客員研究員

丸山 直記

山田 潤

島田 順一

勝見 章

研究生

芦田 欣也

岸本磨由子

鄒 岑 (10 月～)

原田 種展 (1 月～)

研究補助員・事務補助員

早川 朋子

木村 広美

菊池 エミ

松井 直美

飯田 万由

土屋由加子

岡山美和子 (7 月～)

長坂 真有 (6 月～)

横田 智子 (4 月)

牧野 高子 (5、6 月)

久保久美子 (～9 月)

原 恵子 (～1 月)

### (2) 平成 25 年度研究活動の概要

加齢に伴って変化する生体機能や老化のメカニズムについて分子、細胞、組織、個体レベルで研究を進め、今年度は具体的に以下のような成果を示すことができた。①Ziz2 遺伝子欠損マウス(KO)またはファミリー遺伝子 Zizimin3 (Ziz3)KO の脾臓内において辺縁帯 B 細胞の割合が低下していた事が判明した。②細胞老化関連遺伝子 TARSH においては恒常性機能の破綻が原因ともいわれる老化と加齢に伴い発症のリスクが増す腫瘍の増殖能やさらには肺癌転移能との関係を探究し、がん抑制遺伝子の一つと関連があることを示唆する知見を得ている。③代謝研究室ではポリコーン蛋白質 Bmi-1 を欠損したマウスの顎下腺組織から *in vitro* 顎下腺幹/前駆細胞モデルを用いて調製した顎下腺幹/前駆細胞の増殖能、自己複製能と分化能について詳細な解析を行い、Bmi-1 が無い状態では増殖能、自己複製能が低下することを見いだした。④免疫研究室では昨年同様のトランスジェニックマウスを用い ThPOK により発現が抑制される標的遺伝子の発現抑制機序を調べたところ、Histone H3 の 9 番目のリジンがメチル化されていること、さらに抑制因子が Histone methyltransferase の Suv39h1/2 と結合していることが明らかにになった。

部長グループ：丸山光生、松田剛典、早川朋子、築瀬正伍  
加齢に伴う免疫機能低下の分子機構の解明に関する研究

**研究目的と背景**

近年、獲得免疫系、自然免疫系に加えて、腸管免疫系（腸内フローラと自己免疫疾患、感染症を含む各種疾患との関連性）が注目されており、加齢に伴う免疫機能低下は高齢者が抱え込む多くの疾患の罹患率や経過、予後と密接に関わっている。その予防や賦活化に有効な方策を検討していくために生体内の種々の免疫系に特異的な細胞集団や遺伝子の発現変化やサイトカイン等の分泌タンパクの変動からそのメカニズムを検討し、高齢者の免疫力維持、あるいは予防を含めた感染症に対する免疫老化レベルの標準化、さらには栄養介入を視野に入れた腸管免疫の加齢変化と生体防御機能の改善に関する基礎研究を推進する事は健全な高齢化社会を築く上でも不可欠な研究として位置づけられる。

**研究結果と考察**

新規グアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)であり、T細胞依存的抗原刺激後のマウス脾臓胚中心成熟 B リンパ球で高発現する免疫老化関連遺伝子として我々が同定した Zizimin2(Ziz2) 遺伝子の分子機能を解明する過程で、今年度は Ziz2 遺伝子欠損マウス(KO) またはファミリー遺伝子 Zizimin3 (Ziz3)KO の骨髄、脾臓、胸腺内の B 細胞ならびに T 細胞の割合をフローサイトメトリー(FACS)で解析した。

その結果 Ziz2KO ならびに Ziz3KO の脾臓内において辺縁帯 B 細胞の割合が低下していた事が判明した。次に、これまでの *in vitro* での解析では、細菌の細胞壁構成成分である LPS を添加した後の樹状細胞内で Ziz2 の発現が誘導されたことから、その LPS を用いたマウス敗血症モデルにおいて Ziz2KO または Ziz3KO の応答を解析したところ、これまでには Ziz2KO、Ziz3KO と野生型マウスとの間で有意な差は認められていない。さらに、自然免疫系の応答解析では、高齢者において感染後の重篤度で問題となるインフルエンザウィルス (H1N1 PR8) を用いた感染モデルを使用した。何れの KO でも生存率に有意な差は検出されなかった。最後に、獲得免疫系の応答解析では、辺縁帯 B 細胞を標的とした T 細胞非依存的な抗原に対する抗体価において、Ziz2KO と野生型マウスとの間において有意な上昇が確認された。上記の結果より、Ziz2 と Ziz3 が共通の機能を有し、辺縁帯 B 細胞の形成ならびに辺縁帯 B 細胞を介した免疫応答に関与することが示唆された。今後は Ziz2KO、Ziz3KO に加えて、現在準備を進めている Ziz2,3 Double KO(DKO) を用いた *in vivo* における機能解析を中心に解析を進め、免疫応答と免疫老化における Zizimin ファミリー遺伝子の機能を明らかにしていく。

部長グループ：丸山光生、原田種展、岩下雄二、松田剛典  
細胞老化関連遺伝子 TARSH の機能解析に関する研究

**研究目的と背景**

私たちの体を構成する細胞の分裂回数には寿命があり、細胞老化と呼ばれる不可逆的な増殖停止状態に陥ることが知られている。この増殖停止には細胞が生体内外で酸化ストレス、あるいはカルチャーショックといった過酷な環境に曝されることによるストレスも深く関与することが明らかになり、p53 などの多くのがん抑制遺伝子が細胞増殖に関与すること、細胞老化と不可逆的な細胞周期の停止が同義であることが数多く報告され、細胞のがん化と細胞老化には共通した細胞の増殖調節機構が関与している可能性が示唆されている。こうした遺伝子を手がかりに生体が兼ね備えている普遍的な老化機構について解明を目指している。本研究では個体老化との関連も含め、マウス胚性繊維芽細胞 (MEFs) の継代培養から細胞老化早期に一過的に強発現する細胞老化関連遺伝子として同定した TARSH (target of NESH/Abi3bp) タンパク質の増殖、転移能等を含めた癌抑制メカニズムにおける役割を明らかにし、細胞老化と個体老化を絡めた生体内での生理的意義を議論する。

**研究結果と考察**

TARSH はがんの異所性転移に対して抑制的に働く分子である NESH の SH3 ドメインに会合する分子として単離され、ヒト TARSH 遺伝子は肺が

んや悪性甲状腺がんの患者で顕著な発現低下を示すことが報告されている。一方で、これまでの我々の解析により、TARSH 遺伝子の発現を抑制した MEF は細胞増殖能が低下し、p53 依存的なアポトーシス経路の活性化を示すことから、TARSH が細胞老化のみならずがん化にも関与する分子であることが示唆されている。今年度は昨年度の TARSH の発癌機構、とりわけ mTARSH を強制発現させた MEF を用いて行った細胞増殖性の比較実験、ならびに hTARSH 遺伝子を過剰発現させたヒト非小細胞性肺癌細胞株 A549 株をヌードマウスに皮下移植した際の腫瘍増殖性の検討より、TARSH が腫瘍の増殖に抑制的である知見を得たので、肺癌転移モデルメラノーマ B16F10 株に TARSH を強制発現させたもの、させないもの、TARSH KO マウス、その野生型対照マウスの尾静脈より注入し、TARSH の肺癌転移能との関わりを考察した。予備的な結果ではあるが、TARSH が増殖のみならず、転移についても抑制的な傾向を示している。一方で TARSH の生理的な機能を考察する上で、今後はマウス、ヒトでの肺組織における内在性 TARSH 発現細胞の同定についての免疫染色法を駆使して、解明を急いでいる。

代謝研究室：山越貴水、木村広美、飯田万由

## 唾液腺ホメオスタシス維持機構の破綻に関する研究

現在我が国においては、高齢者人口増加に伴う高齢者の医療問題が深刻化してきたことから、加齢に起因する老化関連疾患の防御・克服が強く望まれている。動物モデルを用いた私達の最近の研究から、加齢に伴い、唾液を産生・分泌する唾液腺の一つで唾液分泌の大部分を占める顎下腺組織において、幹細胞機能の維持に必要なポリコム蛋白質 Bmi-1 による p16 の発現調節機構が破綻する可能性を見出している。ヒトにおいても多くの高齢者が唾液分泌量の減少により口腔乾燥症（ドライマウス）を発症し、摂食嚥下機能が低下するなど高齢者の QOL が問題となっている。このため、加齢に伴い顎下腺組織機能が衰える分子機序の解明は非常に重要であると考えられる。本年度は、ポリコム蛋白質 Bmi-1 を欠損したマウスの顎下腺組織から *in vitro* 顎下腺幹/前駆細胞モデルを用いて調製した顎下腺幹/前駆細胞の増殖能、自己複製能と分化能について詳細な解析を行った。その結果、Bmi-1 がないと顎下腺幹/前駆細胞の増殖能及び自己複製能が低下した。しかし、3D コラーゲンゲル包埋培養法を用いて分化能を評価したところ、Bmi-1 欠損は分化能を促進することが分かった。これらの結果は、老齡マウ

スの顎下腺幹/前駆細胞の様々な能力を *in vitro* で評価した結果とよく一致していた。また、顎下腺幹/前駆細胞の機能が p16 発現に依存しているかどうかを調べる目的で、若齡マウス由来の顎下腺細胞へレトロウイルスベクターを用いて p16 を過剰発現させたところ、増殖能が著しく低下したのと同時に、分化能が促進された。以上の結果から、顎下腺組織機能は Bmi-1/p16 制御経路によって調節されている可能性のあることが示唆された。更に、顎下腺組織におけるこの制御経路の生理学的意義を明らかにするため、Bmi-1 遺伝子欠損に加えて、p16 を欠損させたマウスを作製し、Bmi-1 遺伝子欠損マウスで認められた唾液分泌量の減少等の表現型が回復するかどうかについて現在解析を行っている。更に、野生型の老齡マウスで認められた唾液分泌量の減少が、老齡の p16 遺伝子欠損マウスにおいて回復するかどうかを調べるために、現在、老齡の p16 遺伝子欠損マウスを作製している。今後、加齢により Bmi-1 活性を低下させるシグナル経路を同定し、高齢者における口腔乾燥症の発症リスク増加との関連性を明らかにすることが期待される。

## 免疫研究室：直江吉則

### ヘルパーT細胞分化ならびに機能発現に関する研究

肺炎等の感染症は高齢者にとって脅威であり、これは高齢者の免疫が加齢に伴いが低下し、インフルエンザ、緑膿菌および肺炎球菌等の感染症に対する抵抗力が減弱するためと考えられている。加齢に伴う免疫力低下は免疫系が大きく変化することからと考えられており、その変化として免疫細胞のT細胞、B細胞、NK細胞、マクロファージや顆粒球等の細胞数ならびに増殖能が減少することが報告されている。一方、T細胞の総細胞数が加齢によって変化しないことも報告されている。このことは加齢に伴うT細胞の活性低下は、細胞数の減少によるものではなく、T細胞機能そのものが低下していることを示唆している。しかしながら、その機能低下の研究は多くの成果が得られていないのが現状である。これは、T細胞機能がどのような機序によって発揮されるか詳細な分子メカニズムが明らかになっていないため、このことが加齢に伴う免疫機能低下の機序解明を困難にしている。

T細胞は大きくCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞とCD8<sup>+</sup>細胞障害性T細胞に分類され、共通の前駆細胞であるCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>ダブルポジティブDP細胞より分化する。近年、CD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞分化のマスター転写因子としてThPOKが同定された。ThPOKを欠損するCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞

ではその機能が著しく低下することから、ThPOKがCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞機能発揮に重要な役割を果たしていることは明らかであるが、その標的遺伝子は不明である。ThPOK標的遺伝子を探索することによりCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞機能発現機序の解明を行い、どのような機序でT細胞機能が発揮されるかを明らかにし、さらに、T細胞の老化メカニズムの解明とそのリセット方法ならびに新たな免疫制御方法を見出すことを目的とし、本研究を開始した。ThPOKにより発現が抑制される標的遺伝子に注目し、T細胞特異的に標的遺伝子を発現するトランスジェニックマウスを作成した。その表現型を調べたところ、CD40L発現低下ならびにIL-4産生減少等のCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞の機能が著しく低下していることを見出した。それら遺伝子の発現抑制機序を調べたところ、それら遺伝子座においてHistone H3の9番目のリジンがメチル化されていること、さらに抑制因子がHistone methyltransferaseのSuv39h1/2と結合していることが明らかになった。一方、抑制因子はDNAのメチル化に関与していなかった。

今後、抑制因子の欠損マウスを用いてT細胞機能発現抑制の機序をさらに詳細に検討する予定である。

## 研究業績（老化機構研究部）

### I.論文発表

#### 1.原著

Aizawa S, Senda M, Harada A, Maruyama N, Ishida T, Aigaki T, Ishigami A, Senda T. Structural basis of the  $\gamma$ -lactone-ring formation in ascorbic acid biosynthesis by the senescence marker protein-30/gluconolactonase. **PLoS ONE** 8: e53706, 2013

Amano A, Tsunoda M, Aigaki T, Maruyama N, Ishigami A.  
Age-related changes of dopamine, noradrenaline, and adrenaline in adrenal glands of mice. **Geriatr Gerontol Int** 13:490-496, 2013

Kishimoto Y, Kanai T, Sato K, Lee J, Jeong KS, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Insufficient ascorbic acid intake during gestation induces abnormal cardiac dilation in fetal and neonatal SMP30/GNL knockout mice. **Pediatr. Res.** 73:578-584, 2013

Clavaguera F, Akatsu H, Fraser G, Crowther RA, Frank S, Hench J, Probst A, Winkler DT, Reichwald J, Staufienbiel M, Ghetti B, Goedert M, Tolnay M. Brain homogenates from human tauopathies induce tau inclusions in mouse brain. **Proc Natl Acad Sci USA.** ;110(23):9535-9540. 2013

Taniguchi K, Takii T, Yamamoto S, Maeyama JI, Iho S, Maruyama M, Iizuka N, Ozeki Y, Matsumoto S, Hasegawa T, Miyatake Y, Itoh S, Onozaki K. Reactivation of immune responses against Mycobacterium tuberculosis byboosting with the CpG oligomer in aged mice primarily vaccinated with Mycobacterium bovis BCG. **Immun Ageing**, (1): 25, 2013

Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. **J Nucl Med**, 54(8): 1420-1427, 2013

Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M.  
Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. **Cell Rep**, 11; 4(1):124-134, 2013

Miyashita A, Koike A, Jun G, Wang LS, Takahashi S, Matsubara E, Kawarabayashi T, Shoji M, Tomita N, Arai H, Asada T, Harigaya Y, Ikeda M, Amari M, Hanyu H, Higuchi S, Ikeuchi T, Nishizawa M, Suga M, Kawase Y, Akatsu H, Kosaka K, Yamamoto T, Imagawa M, Hamaguchi T, Yamada M,

Moriyama T, Takeda M, Takao T, Nakata K, Fujisawa Y, Sasaki K, Watanabe K, Nakashima K, Urakami K, Ooya T, Takahashi M, Yuzuriha T, Serikawa K, Yoshimoto S, Nakagawa R, Kim JW, Ki CS, Won HH, Na DL, Seo SW, Mook-Jung I, George-Hyslop P, Mayeux R, Haines JL, Pericak-Vance MA, Yoshida M, Nishida N, Tokunaga K, Yamamoto K, Tsuji S, Kanazawa I, Ihara Y, Schellenberg GD, Farrer LA, Kuwano R.

Correction: SORL1 Is Genetically Associated with Late-Onset Alzheimer's Disease in Japanese, Koreans and Caucasians.

**PLoS One.** 8 (7), 2013

Inoue K, Tsutsui H, Akatsu H, Hashizume Y, Matsukawa N, Yamamoto T, Toyo'oka T. Metabolic profiling of Alzheimer's disease brains.

**Sci Rep.** 3:2364, 2013

Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel 18F-Labeled Arylquinoline Derivatives for Noninvasive Imaging of Tau Pathology in Alzheimer Disease. **J Nucl Med.** 54(8) :1420-1427,2013

Tanisawa K, Mikami E, Fuku N, Honda Y, Honda S, Ohsawa I, Ito M, Endo S, Ihara K, Ohno K, Kishimoto Y, Ishigami A, Maruyama N, Sawabe M, Iseki H, Okazaki Y, Hasegawa-Ishii S, Takei S, Shimada A, Hosokawa M, Mori M, Higuchi K, Takeda T, Higuchi M, Tanaka M. Exome sequencing of senescence-accelerated mice (SAM) reveals deleterious mutations in degenerative disease-causing genes. **BMC Genomics** 14, 248, 2013

Kishimoto Y, Saito N, Kurita K, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 430, 579-584, 2013

Ishigami A, Uchida Y, Miyazaki T, Handa S, Choi E.K, Kim Y.S, Kasahara Y, Maruyama N. Two novel sandwich ELISAs identify PAD4 levels and PAD4 autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 23, 794-803, 2013

Kondo Y, Hasegawa G, Okada H, Senmaru T, Fukui M, Nakamura N, Sawada M, Kitawaki J, Okanoue T, Kishimoto Y, Amano A, Maruyama N, Obayashi H, Ishigami A. Leprdb/db Mice with Senescence Marker Protein-30 Knockout (Leprdb/dbSmp30Y/-) Exhibit Increases in Small Dense-LDL and Severe Fatty Liver Despite Being Fed a Standard Diet. **PLoS One** 8, e656982013, 2013

Ishigami A, Uchida Y, Miyazaki T, Handa S, Choi E.K, Kim Y.S, Kasahara Y,

Maruyama N.

Two novel sandwich ELISAs identify PAD4 levels and PAD4 autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis. **Mod Rheumatol.** 23(4), 794-803, 2013

Manavalan A, Mishra M, Feng L, Sze SK, Akatsu H, Heese K.  
Brain site-specific proteome changes in aging-related dementia.  
**Exp Mol Med.** 6;45:e39, 2013

Datta A, Akatsu H, Heese K, Sze SK.  
Quantitative clinical proteomic study of autopsied human infarcted brain specimens to elucidate the deregulated pathways in ischemic stroke pathology.  
**J Proteomics.** 2; 91C:556-568, 2013

Kitamura H, Naoe Y, Kimura S, Miyamoto T, Okamoto S, Toda C, Shimamoto Y, Iwanaga T, Miyoshi I.  
Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice: Possible involvement of immune cells in mesenteric adipose tissue.  
**Adipocyte**, 2(4): 227-236, 2013

Alshammary S, Fukushima S, Miyagawa S, Matsuda T, Nishi H, Saito A, Kamata S, Asahara T, Sawa Y.  
Impact of cardiac stem cell sheet transplantation on myocardial infarction.  
**Surgery Today** 43(9):970-976, 2013.

Akatsu H, Arakawa K, Yamamoto T, Kanematsu T, Matsukawa N, Ohara H, Maruyama M.  
Lactobacillus in jelly enhances the effect of influenza vaccination in elderly individuals. **J Am Geriatr Soc.** 61(10):1828-1830, 2013.

Kitamura H, Kimura S, Shimamoto Y, Okabe J, Ito M, Miyamoto T, Naoe Y, Kikuguchi C, Meek B, Toda C, Okamoto S, Kanehira K, Hase K, Watarai H, Ishizuka M, El-Osta A, Ohara O, Miyoshi I. Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates metainflammation. **FASEB J.** 27(12): 4940-4953, 2013

Kagami Y, Kondo Y, Handa S, Maruyama N, Ishigami A.  
Senescence marker protrin-30/Glucolactonase expression in the mouse ovary during gestation. **Biol. Pharma. Bull.** 36:2005-2008, 2013

Matsuda T, Miyagawa S, Fukushima S, Kitagawa-Sakakida S, Akimaru H, Horii-Komatsu M, Kawamoto A, Saito A, Asahara T, Sawa Y.  
Human Cardiac Stem Cells With Reduced Notch Signaling Show Enhanced Therapeutic Potential in a Rat Acute Infarction Model.  
**Circulation Journal** ;78(1):222-231, 2013



Doi R, Endo M, Yamakoshi K, Yamanashi Y, Nishita M, Fukada S, Minami Y. Critical role of Frizzled1 in age-related alterations of Wnt/b-catenin signal in myogenic cells during differentiation. **Genes Cells**, 19(4), 287-296, 2014

Mizoi M, Yoshida M, Saiki R, Waragai M, Uemura K, Akatsu H, Kashiwagi K, Igarashi K. Distinction between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by CSF amyloid  $\beta$ 40 and  $\beta$ 42, and protein-conjugated acrolein. **Clin Chim Acta**. 6;430C:150-155. 2014

Moriyama T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silverman MA, Kimura N, Sato M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama TS, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Yamaguchi-Kabata Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M. Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid- $\beta$  accumulation modifier. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 111(7):2638-2643. 2014

Inoue K, Hosaka D, Mochizuki N, Akatsu H, Tsutsumiuchi K, Hashizume Y, Matsukawa N, Yamamoto T, Toyo'oka T. Simultaneous Determination of Post-Translational Racemization and Isomerization of N-Terminal Amyloid- $\beta$  in Alzheimer's Brain Tissues by Covalent Chiral Derivatized Ultraperformance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. **Anal Chem**. 7; 86(1):797-804, 2014

## 2. 総説

衣川龍, 前田史篤, 田淵昭雄, 岡田美保子, 加藤弘明, 山田潤, 近藤芳朗  
新しい瞳孔視野指標の考案  
視覚の科学 34:10-19, 2013

丸山光生  
老化に伴う免疫機能の低下  
日本臨牀 71(6),993-998,2013

Jang B, Ishigami A, Maruyama N, Carp R.I, Kim Y.S, Choi E.K. Peptidylarginine deiminase and protein citrullination in prion diseases: Strong evidence of neurodegeneration. *Prion* 7, 42-46, 2013

濱野慶朋、丸山直記、湯村和子、鈴木和男  
高齢者に多い腎疾患群の診断と治療：血管炎症候群  
*Geriatric Medicine* 51:593-602, 2013

丸山直記、濱野慶朋

老化研究の進歩：腎病変を修飾する加齢要因  
Geriatric Medicine 51:615-618, 2013

佐藤安訓、新井浩司、西山敏夫、野村義宏、岸本祐樹、相澤真悟、丸山直記、石神昭人 ビタミンC欠乏は表皮萎縮およびUVB 照射による色素沈着を増加する SMP30/GNL-ノックアウトヘアレスマウスでの解析.  
ビタミン 87 13-14, 2013

### 3. 著書、Chapters

なし

### 4. その他

山越貴水 The role of p16 in the age-related functional decline of the sub-mandibular gland. 平成 25 年度 文部科学省 新学術領域研究 公開シンポジウム, 2014 年 1 月 31 日, 東京

### 5. 新聞・報道等

松田剛典

メディカルトリビューン, 47(5), 22, 2014 年 1 月 30 日号「2014. No1 の注目論文」

### 6. 特許申請、取得状況

なし

## II. 学会・研究会等発表

### 1. シンポジウム、特別講演

丸山光生

高齢者サルコペニアの栄養管理基礎と臨床 遺伝子発現からみる老齢実験動物を用いた栄養介入の効果について

第55回日本老年学会学術集会 2013年6月4日 大阪

赤津裕康

高齢者サルコペニアの栄養管理基礎と臨床 高齢者への栄養介入の効果 最近の知見 第55回日本老年学会学術集会 2013年6月4日 大阪

山越貴水, 片野諭, 木村広美, 丸山光生, van Louizen M

加齢過程での顎下線組織機能低下におけるp16Ink4aの役割

第65回日本細胞生物学会大会 2013年6月21日 名古屋

Maruyama M.

Putative role of Zizimin family genes in immune responses and immunosenescence

2013 Mini-symposium on Mitochondria and Aging, Oct 19, 2013, New Taipei, Taiwan

Maruyama M.

Putative role of cellular senescence related gene, TARSH/Abi3bp in lung cancer. Asian Association of Aging Research (AAAR2013) ,November 9, 2013 , Seoul, Korea

## 2. 国際学会発表

Yamada J, Hatanaka H, Asada K, Nakada K, Hamuro J, Kinoshita S.

The Role of Cell Senescence, Epithelial-Mesenchymal Transition, and Fibrosis in the Generation of Vicious Inflammatory Cycle Between Macrophages and Retinal Pigment Epithelium. 85th Annual meeting of the ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology). May 6, 2013 Seattle WS, U.S.A.

Takii T, Taniguchi K, Yamamoto S, Maeyama J, Iho S, Maruyama M, Iizuka N, Ozeki Y, Matsumoto S, Itoh S, Onozaki K.

Boosting effect of Oligo-B in super aged mice primarily vaccinated with Mycobacterium bovis BCG on the protection activity against Mycobacterium tuberculosis infection

Front Range Mycobacteria Conference 2013, June 21, 2013, Colorado, USA

Yamakoshi K, Katano S, Kimura H.

The role of p16<sup>INK4a</sup> in the age-related functional decline of the submandibular gland. 文部科学省 新学術領域研究 「上皮管腔組織形成」 The 1<sup>st</sup> International Meeting, 2013 年 6 月 23 日, 札幌

Ashida K, Ogawa S, Hayakawa T, Matsuda T, Yamaji T, Takahashi T, Akatsu H, Maruyama M.

The effect of an enteral formula containing prebiotics on intestinal environments in aged F344 rats. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics Jun 26, 2013 Seoul, Korea.

Akatsu H, Inoue K, Mochizuki N, Fukuhara T, Yamamoto T, Hashizume Y, Michikawa M, Toyooka T, Toyama I.

Establishing an Alzheimer's disease biomarker of based on A $\beta$ -analysis using postmortem samples, olfactory bulb, and nasal mucosa with scrapings International Conference of Alzheimer's Disease, July 13, 2013, Boston, USA

Maruyama M, Matsuda T, Hayakawa T, Takaoka A.

Putative physiological function of a novel GEF, Zizimin family in immune-senescence. Gordon Research Conferences Aging, Biology of, Lucca, August 13 and 15, 2013, Pisa, Italy

Miyazaki T, Nakagawa H, Hosoya T, Moriya T, Sakai F, Nakayama Y, Maruyama M.

Identification of the critical genes to regulate life span and senescence.  
Gordon Research Conferences Aging, Biology of, Lucca, August 13 and 15, 2013,  
Pisa, Italy

Matsuda T, Oguri S, Hayakawa T, Maruyama M.  
The Functional Analysis of Zizimin Family Genes in Immune Responses and  
Immunological Aging. 15th International Congress of Immunology (Satellite  
Meeting 3. Aging and the Immune System). August 20 and 21, 2013. Milan, Italy.

Akatsu H, Kanematsu T, Arakawa K, Yamamoto T, Matsukawa N, Kurihara R,  
Ohara H, Maruyama M.  
Interventional trial to enhance effect of Influenza vaccination in elderly with jelly.  
The 35th ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism, Sep 1, 2013,  
Leipzig, German

### 3. 国内学会発表

赤津裕康

運動神経変性疾患に共通するスプライソソーム異常  
第54回日本神経病理学会 2013年4月25日 東京

赤津裕康

患者脳に蓄積したTDP-43のプリオン様性質  
80歳より振戦を認めパーキンソン病と臨床診断され、剖検では嗜銀性顆粒認知症  
であった98歳女性 第54回日本神経病理学会 2013年4月25日 東京

赤津裕康

高齢者ブレインバンク2012年度年次報告、ブレンバンクセッション2  
第54回日本神経病理学会 2013年4月26日 東京

原田種展, 松田剛典, 杉本昌隆, 寺内邦彦, 島田順一, 丸山光生  
老化関連因子TARSHの細胞老化と癌抑制に関する機能解析  
第36回日本基礎老化学会 2013年6月5日 大阪

松田剛典, 小栗沙織, 早川朋子, 丸山光生  
免疫老化におけるZiziminファミリーの機能解析  
第36回日本基礎老化学会 2013年6月6日 大阪

衣川龍, 前田史篤, 田淵昭雄, 岡田美保子, 加藤弘明, 山田潤, 近藤芳朗  
瞳孔視野測定時の記録データを利用した瞳孔視野の検査時間の評価  
第17回日本医療情報学会春季学術大会 2013年6月21日 富山

木村健一, 山田潤, 羽室淳爾, 木下茂  
結膜上皮のグルタチオン量判定による眼表面の酸化ストレス評価法

第13回日本抗加齢医学会総会 2013年6月28日 横浜

日野智之, 外園千恵, 東原尚代, 山田潤, 上田幸典, 渡辺彰英, 木下茂  
慢性涙囊炎が契機と考えられた角膜潰瘍の3症例

第50回日本眼感染症学会 2013年7月12日 大阪

赤津裕康、筒井陽仁、松川則之、荒川和幸、兼松孝好、山本孝之、橋詰良夫、大原弘隆、豊岡利正、井之上浩一 アルツハイマー病脳における低分子代謝産物解析  
第3回日本認知症予防学会、2013年9月27日、新潟市

赤津裕康、井之上浩一、望月奈々、福原崇臣、清水志乃、清水猛史、大原弘隆、山本孝之、橋詰良夫、豊岡利正、道川誠、遠山育夫  
福祉村ブレインバンク活動と嗅球・鼻粘膜でのアルツハイマー病診断の可能性  
第22回海馬と高次脳機能学会、2013年10月13日、金沢

松川則之、保坂大樹、井之上浩一、赤津裕康、豊岡利正、小鹿幸生  
質量分析装置によるアルツハイマー病患者脳中におけるリン酸化HCNPの微量解析  
第32回日本認知症学会、2013年11月8日、松本

井之上浩一、筒井陽仁、赤津裕康、橋詰良夫、松川則之、山本孝之、豊岡利正  
ヒト脳メタボローム解析によるアルツハイマー病低分子バイオマーカー探索研究  
第32回日本認知症学会、2013年11月9日、松本

赤津裕康、筒井陽仁、井之上浩一、兼松孝好、豊岡利正、松川則之、橋詰良夫、大原弘隆、山本孝之、  
アルツハイマー病におけるオルニチン代謝産物関連因子の免疫組織化学的検討  
第32回日本認知症学会、2013年11月9日、松本

Naoe Y, Naito T, Tenno M, Maruyama M, Koseki H, Taniuchi I.  
Cxxc5, ThPOK target gene, suppresses CD4+ helper T cell functions during CD8+ cytotoxic T differentiation  
Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Dec.11.2013, Chiba

Matsuda T, Harada T, Takaoka A, Maruyama M.  
The Functional Analysis of Zizimin Family Genes in the Immune Response  
Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, Dec.12.2013, Chiba

原田種展、松田剛典、下村雅律、寺内邦彦、島田順一、杉本昌隆、丸山光生  
細胞老化関連分子 TARSH の肺癌における機能解析  
第36回日本分子生物学会、2013年12月4日、神戸

堀内稔子, 山田潤, 篠宮克彦, 大石美香子, 横井則彦, 羽室淳爾, 川崎諭, 北澤耕司, 木下茂  
レバミピド点眼が細胞内グルタチオンに及ぼす影響及びその作用機

序の検討 第38回日本角膜学会総会, 2014年1月31日, 宜野湾

赤津裕康、下野 智弘、 山本孝之、 大原弘隆、丸山光生

要望演題：乳酸菌（殺菌）配合ゼリー摂取が高齢者のインフルエンザワクチン接種に及ぼす影響 日本静脈経腸栄養学会 2014年2月28日、横浜

#### 4. その他、セミナー等

直江吉則

細胞の分化制御に関するモデル 名古屋市立大学 医学部大学院修士課程共通科目  
「実験動物学」 2013年5月17日 名古屋市

直江吉則

T細胞の分化と機能発現に関わる転写因子ネットワーク  
名古屋市立大学 第3回病態モデルセミナー 2013年5月17日 名古屋市

赤津裕康

高齢者の長期栄養管理（の実態と介入）  
テルモ社内研修会 5月21日 名古屋市

丸山光生

B細胞応答と免疫記憶  
名古屋大学医学部講義 「免疫と生体防御」 2013年5月31日 名古屋市

赤津裕康

東三河地区で最初の胃瘻 PEG 導入から20年、長期療養型病床での取り組み  
第7回愛知 PDN セミナー 2013年6月22日 豊橋

丸山光生

分子・細胞レベルにおける老化のしくみの解明をめざして  
分子総合医学専攻 老化基礎科学講座 平成25年度名古屋大学大学院医学系研究  
科修士課程入試説明会 2013年7月6日 名古屋

Maruyama M.

Molecular approach for functional decline in the Immunosenescence ~focused on  
a novel GEF, Zizimin family

University of Manchester Sep 5, 2013, Manchester, England

丸山光生

生体防御論

至学館大学 健康科学部栄養科学科3年講義、2013年11月12日、大府

丸山光生

生体防御論

藤女子大学 人間生活学部食物栄養学科第5限、2013年11月15日、石狩

丸山光生  
生体防御論

藤女子大学 人間生活学部食物栄養学科第5限、2013年12月19日、石狩

赤津裕康

高齢者の栄養管理、その病態と介入

平成25年度愛知県訪問看護ステーション管理者協議会 講習会、2014年1月25日、名古屋市

丸山光生

細胞老化関連遺伝子 TARSH/ABi3bp の肺癌における機能解析

長崎大学大学院医歯薬総合研究科大学院セミナー、2014年1月28日、長崎市

丸山光生

獲得免疫系のしくみと老化との関連

長崎大学医学部講義「病理学総論」、2014年1月29日、長崎市

赤津裕康

認知症と認知症ケアについて

高齢者あんしん見守りネットワーク研修会 2014年2月1日、伊賀市

### III. 公的研究費

#### 1. 厚生労働省

なし

#### 2. 文部科学省

丸山光生（代表）195万円（総額377万円）

科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 挑戦的萌芽研究

細胞老化関連遺伝子 TARSH を用いた肺癌の治療と予防

直江吉則（代表）273万円（総額520万円）

科学研究費助成事業 学術研究助成基金助成金 基盤研究(C)

ヘルパーT細胞機能発現の機序解析

山越貴水（代表）330万円（総額330万円）

科学研究費補助金（新学術領域研究（研究領域提案型））

幹細胞老化の制御機構とその破綻による上皮管腔組織機能低下メカニズムの解明

#### 3. 財団、その他

丸山光生、（代表）20万円（総額20万円）

東北大学加齢医学研究所共同研究 研究経費

新規 GEF Zizimin ファミリーの免疫老化における機能と役割の解明

丸山光生（代表）36.2 万円（総額 36.2 万円）

北海道大学遺伝子病制御研究所一般共同研究 研究経費

Zizimin ファミリーの自然免疫系における機能と役割の解明

山越貴水（代表）200 万円（総額 200 万円）

公益財団法人 武田科学振興財団 研究助成金

唾液分泌細胞の機能異常における細胞老化の役割