

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 杉本 昌隆(10月～)

流動・研究開発研究員

松田 剛典

岩下 雄二

三河 隆太 (10月～)

浅井あづさ(10月～)

外来研究員

赤津 裕康

橋本 理尋 (10月～)

客員研究員

石神 昭人 山田 潤

島田 順一 勝見 章

本山 昇 (9月～)

南山 誠 (9月～)

研究生

石澤 和也 鄒 岑

新井 聡 桐浴 隆嘉

城内 健太 森田 悠治

研究補助員・事務補助員

岡山美和子

長坂 真有

築瀬 正伍 (~11月)

松井 直美

木村 広美

飯田 万由

矢田 智子 (10月～)

太田 祐子 (12月～)

山田 あかね (12月～)

近藤 麻衣 (2月～)

(2) 平成 27 年度研究活動の概要

10月より免疫研究室長に杉本昌隆博士が赴任し、1年半ぶりに2研究室体制で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)における腹腔内 B-1 細胞に注目し、Ziz3 を含めた Ziz ファミリー遺伝子と自然抗体産生、維持との関係を解析した。②細胞老化関連遺伝子 TARSH においては肺機能との関わり、TARSH 遺伝子の発現機構の解析を中心に、一方で細胞老化特異的に発現変化する Lnc (Long non-coding) RNA をマイクロアレイ解析にて同定し、老化における生理的意義の解明につながる知見を得ている。③代謝研究室では加齢による唾液腺機能低下のメカニズムを解明するために有用と考えられるモデルマウスを作製し、唾液腺の一つである顎下腺において、ポリコーン蛋白質である Bmi-1 が癌抑制遺伝子として知られる p16 の発現抑制を行うことで唾液を分泌する腺房細胞の数を制御することを明らかにした。④免疫研究室では老化細胞を特異的に生体から除去できるモデルマウスを作成し、老化細胞が SASP を介して肺組織の加齢依存的な免疫系機能の変化や病態の発生・進行に影響を与えうることが明らかにした。

部長グループ：丸山光生、松田剛典、築瀬正伍、新井 聡、鄒 岑 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、腸管免疫系（腸内細菌叢と自己免疫疾患、感染症を含む各種疾患との関連性）をはじめ、獲得免疫系、自然免疫系との相互関係が注目されており、老化に伴う免疫機能低下が高齢者の抱え込む多くの疾患の罹患率や経過、予後とどのように関わっているかが高齢社会の抱える喫緊の課題の一つにもなっている。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その細胞が発現する遺伝子や分泌するサイトカインの変化からそのメカニズムを検討し、高齢者の免疫力維持、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位置づけている。

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免疫老化との関連を中心に解明する過程で、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、さらには Ziz2,3 遺伝子欠損マウス (ZizDKO) の B 細胞分化における変化に注目し、昨年度論文発表した肺炎球菌等への感染に重要な

働きを有している辺縁帯 B 細胞と同様の機能があるとされる腹腔内 B1 細胞に注目した。結果、Ziz2、ZizDKO マウスとも B1 細胞集団に減少傾向が見られたことから、加齢に伴った腹腔 B1 細胞における Ziz ファミリー遺伝子の発現変化、さらには高齢者を患わず細菌感染症として肺炎球菌に対する自然抗体の産生能等を検討した。肺炎球菌を認識する自然抗体の産生に関して、ZizDKO マウスにおいて減少傾向が見られたので、今後は肺炎球菌感染後のメモリー機能も含めた細菌感染に対する Ziz ファミリー分子の役割について、ノロウイルス等他の高齢者にとって重篤なウイルス感染との重感染等、感染時における生存率や症状の重篤化の検討も加えていきたい。一方で Ziz2KO においては加齢に伴った腸内細菌叢の変化が野生型の生理的老化による変化と異なる傾向も見られたことから、現在この傾向がどのような腸管免疫系の変化と関連しているのかについても考察している。また、ルシフェラーゼアッセイ系を用いた Ziz2 遺伝子のプロモーター領域解析の結果、ZP2-M1, M3 と称する 2 箇所の領域が NIH-3T3 細胞、Raw264.7 細胞株で転写制御能を有するシスエレメントであると判明した。今後は普遍的な発現制御に加えて、加齢に伴う発現の減少、あるいは細胞間での発現の特異性に関与する転写制御領域の解明を進める。

部長グループ：丸山光生、杉本昌隆、岩下雄二、石澤和也、松田剛典 細胞老化関連遺伝子の個体老化における生理的意義に関する研究

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。生理学的にはがん抑制遺伝子の機能そのものが細胞増殖、細胞老化や細胞周期の停止と関連づける報告も多く、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。本研究ではこうした細胞老化と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。また新たな試みの一つとして、近年タンパク質をコードする遺伝子とは別に多くの long non-coding RNAs (lncRNAs) が同定されており、lncRNAs 遺伝子の発現プロファイルをマイクロアレイ解析することで、未だ機能的に未知な部分の多い lncRNAs の細胞老化における役割についても考察を開始した。

研究結果と考察

TARSH は NESH の SH3 ドメインに会合する分子として単離され、ヒト及びマウス TARSH 遺伝子は正常肺特異的に発現すること、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、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我々の手によって示唆されてきた。今年度は TARSH の生理的機能と個体老化との関連で TARSH 遺伝子欠損マウスを作成し、肺の弾性の加齢変化を野生型マウスと比較し、明らかな差を見いだした。今後は TARSH が肺での発現細胞細胞の同定を含めて生理的個体老化との関連を解析する。

細胞老化における lncRNAs のトランスクリプトーム解析はマウス胚性繊維芽細胞を 3T3 プロトコルによって replicative senescence と、恒常的に活性化した HRAS 変異体を導入して生じた premature senescence について、発現プロファイルをマイクロアレイ法にて測定、解析した。その結果、タンパク質をコードする遺伝子に加えて lncRNAs 遺伝子においても、上記 2 種類の細胞老化において特異的に、あるいは共通に発現変化しており、それらを細胞老化関連 lncRNAs と定義した。現在、複数同定したこれら細胞老化関連 lncRNAs が 2 種類の細胞老化において、また、どのように個体老化につながる制御的な役割を果たしているのかを検証している。

代謝研究室：山越貴水、飯田万由、木村広美
顎下腺ホメオスタシス維持機構の破綻に関する研究

加齢に伴う口腔乾燥症状（ドライマウス）は、唾液分泌機能を有する唾液腺の機能低下によって唾液分泌量が減少することが一つの原因と考えられている。加齢による唾液腺機能の低下を抑制することは高齢者の QOL を向上させる可能性があることから、唾液腺機能を低下させる仕組みについての研究の進展が望まれている。私達はこれまでに、動物の生体内で遺伝子発現を可視化できるインビボ・イメージング技術（J. Cell Biol., 2009）を用いて、加齢による唾液腺機能低下のメカニズムを解明するために有用と考えられるモデルマウスを作製し、このモデルマウスを用いて唾液腺の一つである顎下腺において、ポリコーム蛋白質である Bmi-1 が癌抑制遺伝子として知られる p16 の発現抑制を行うことで唾液を分泌する腺房細胞の数を制御することを明らかにしてきた（Aging Cell, 2015）。

興味深いことに、研究遂行過程において、加齢に伴い、顎下腺の腺房細胞内に含まれる唾液の漿液性成分と粘液性成分の割合が変化し、粘性物質が増加することを見出した。このことから、加齢による唾液腺機能低下は唾液の量だけでなく唾液の質をも低下させるものと考えられる。

そこで、今年度、加齢により顎下腺で増加する粘性物質の同定を試みた。加齢により顎下腺で増加する粘性物

質を同定するために、まず、難分析性糖蛋白質を分析するために方法である分子マトリクス電気泳動（SMME）により、ムチンやプロテオグリカン等の分離を行った。その結果、ムチンが泳動される位置に、老齢マウスには若齢マウスに見られないスポットが観察された。質量分析（MALDI-TOF MS）による糖鎖分析を行ったところ、シアロ糖鎖の比率が増加していたことから、加齢により新たなムチンが発現するようになることが分かった。

以上のことから、加齢による新たなムチンの発現は、加齢により唾液粘性が亢進するメカニズムの一つとなっている可能性があり、顎下腺ホメオスタシスの維持において唾液粘性物質生合成・調節機構は非常に重要であることが示唆された。

[参考文献]

Yamakoshi K. et al., Real-time in vivo imaging of p16^{INK4a} reveals cross talk with p53. **J. Cell Biol.**, 10, 186(3), 393-407 (2009)

Yamakoshi K. et al., Dysregulation of the Bmi-1/p16^{INK4a} pathway provokes an aging-associated decline of submandibular gland function. **Aging Cell**, 14(4), 616-624, (2015)

免疫研究室：杉本昌隆、浅井あづさ
細胞老化を介した免疫細胞の動態変化に関する研究

ヒトを含む哺乳動物の殆どの体細胞は、ストレスを受けると細胞老化と呼ばれる恒久的な細胞増殖停止状態に陥る。細胞老化は、生体において細胞老化は極めて重要な癌抑制機構として機能することが明らかになっているが一方で、個体の老化現象に細胞老化がどのように関与するのかについては不明な点が多く残されている。しかしながら近年、細胞老化が加齢に伴って生じる生体機能の変化に関与する可能性が指摘され、改めて細胞老化と個体老化との関連が注目を浴びている。

細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は、単に増殖を停止しているだけでなく、SASP（*senescence-associated secretory phenotype*）と呼ばれる、特異的な分泌表現型を示す。現在までに判明している SASP 因子の大部分は、サイトカイン・ケモカインから成り、これらを介した老化細胞に非細胞自律的機能が生体機能に大きく影響を与えられている。

最近我々は、生体から任意の時期に老化細胞を特異的に排除可能なトランスジェニックマウスを樹立した。これまでにこのマウスを利用した研究から、呼吸器の加齢性変化に老化細胞が関与し、また呼吸器から老化細胞を排除することにより加齢に伴って低

下した肺組織の機能を回復可能であることを明らかにした（投稿中）。また、マイクロアレイにより加齢に伴う肺組織の遺伝子発現変化を解析したところ、少なくとも数百に及ぶ遺伝子の発現が加齢に伴い増加もしくは減少し、さらにこのような加齢依存性変化を示した遺伝子の半数以上は、老化細胞依存性を示すことを見出した。これら遺伝子群について、GSA 解析を行ったところ、ケモカインを含む免疫応答に関与する遺伝子のカテゴリーが優位に変動していた。肺胞中には、マクロファージを主とする多くの免疫細胞が存在し、肺組織の機能に影響を与え、気腫などの病態に深く関与する。我々が本年度得た結果から、老化細胞が SASP を介して肺組織の加齢依存的な免疫系機能の変化や、これらを介した病態の発生・進行に影響を与えることが示唆された。次年度以降は、老化細胞依存的な肺組織免疫細胞の動態変化、およびそれらが肺機能に及ぼす影響について解析を行う。

参考文献

Hashimoto M. *et al.*, Loss of HuR leads to senescence-like cytokine induction in rodent fibroblasts by activating NF- κ B. **Biochim Biophys Acta**. 1840. 3079-3087. 2014

研究業績（老化機構研究部）

I. 論文発表

1. 原著

Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, Ohtani N, Hara E.

Ablation of the p16^{INK4a} tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. **Nat. Commun.**, 6:7035, April, 2015.

Jin JK, Jang B, Jin HT, Choi EK, Jung CG, Akatsu H, Kim JI, Carp RI, Kim YS. Phosphatidylinositol-Glycan-Phospholipase D Is Involved in Neurodegeneration in Prion Disease.

PLoS One., April, 2015.

Nagafuchi S, Yamaji T, Kawashima A, Saito Y, Takahashi T, Yamamoto T, Maruyama M, Akatsu H.

Effects of a Formula Containing Two Types of Prebiotics, Bifidogenic Growth Stimulator and Galacto-oligosaccharide, and Fermented Milk Products on Intestinal Microbiota and Antibody Response to Influenza Vaccine in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial.

Pharmaceuticals (Basel)., June, 2015.

Hirano A, Ohara T, Takahashi A, Aoki M, Fuyuno Y, Ashikawa K, Morihara T, Takeda M, Kamino K, Oshima E, Okahisa Y, Shibata N, Arai H, Akatsu H, Ikeda M, Iwata N, Ninomiya T, Monji A, Kitazono T, Kiyohara Y, Kubo M, Kanba S. A genome-wide association study of late-onset Alzheimer's disease in a Japanese population.

Psychiatr Genet., June, 2015.

Ishigami, A., Masutomi, H., Handa, S., Maruyama, N.

Age-associated decrease of senescence marker protein-30/gluconolactonase in individual mouse liver cells: Immunohistochemistry and immunofluorescence.

Geriatr Gerontol Int., June, 2015.

Ohta, M., Fujinami, A., Kobayashi, N., Amano, A., Ishigami, A., Tokuda, H., Suzuki, N., Ito, F., Mori, T., Sawada, M., Iwasa, K., Kitawaki, J., Ohnishi, K., Tsujikawa, M., Obayashi, H.

Two chalcones, 4-hydroxyderricin and xanthoangelol, stimulate GLUT4-dependent glucose uptake through the LKB1/AMP-activated protein kinase signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes.

Nutr Res., July, 2015.

Mizukami K, Akatsu H, Abrahamson EE, Mi Z, Ikonovic MD.
Immunohistochemical analysis of hippocampal butyrylcholinesterase:
Implications for regional vulnerability in Alzheimer's disease.
Neuropathology, August, 2015.

Yamakoshi, K., Katano, S., Iida, M., Kimura, H., Okuma, A., Ikemoto-Uezumi, M.,
Ohtani, N., Hara, E., Maruyama, M.
Dysregulation of the Bmi-1/p16^{Ink4a} pathway provokes an aging-associated
decline of submandibular gland function.
Aging Cell, 14(4), 616-624, August, 2015.

Takayama T, Mochizuki T, Todoroki K, Min JZ, Mizuno H, Inoue K, Akatsu H,
Noge I, Toyo'oka T.
A novel approach for LC-MS/MS-based chiral metabolomics fingerprinting and
chiral metabolomics extraction using a pair of enantiomers of chiral derivatization
reagents.
Anal Chim Acta., October, 2015.

Manabe T, Mizukami K, Akatsu H, Teramoto S, Yamaoka K, Nakamura S,
Ohkubo T, Kudo K, Hizawa N.
Influence of pneumonia complications on the prognosis of patients with
autopsy-confirmed Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, and
vascular dementia.
Psychogeriatrics., October, 2015.

Ishigami, A., Masutomi, H., Handa, S., Nakamura, M., Nakaya, S., Uchida, Y.,
Saito, Y., Murayama, S., Jang, B., Jeon, Y.C., Choi, E.K., Kim, Y.S., Kasahara, Y.,
Maruyama, N., Toda, T.
Mass spectrometric identification of citrullination sites and immunohistochemical
detection of citrullinated glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease brains.
J Neurosci Res., November, 2015.

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., December, 2015.

Seibyl J, Catafau AM, Barthel H, Ishii K, Rowe CC, Leverenz JB, Ghetti B,

Ironside JW, Takao M, Akatsu H, Murayama S.
Bulich S, Mueller A, Koglin N, Schulz-Schaeffer WJ, Hoffmann A, Sabbagh M, Stephens AW, Sabri O. Impact of training method on the robustness of the visual assessment of 18F-florbetaben PET scans: results from a Phase 3 trial.
J Nucl Med., January, 2016.

Ochiishi T, Itakura A, Liu L, Akatsu H, Kohno H, Nishimura M, Yoshimune K.
Immunohistochemical detection of the delayed formation of nonfibrillar large amyloid- β aggregates.
Genes Cells., January, 2016.

Tsuchiya Y, Naito T, Tenno M, Maruyama M, Koseki H, Taniuchi I, Naoe Y.
ThPOK represses CXXC5, which induces methylation of histone H3 lysine 9 in Cd40lg promoter by association with SUV39H1: implications in repression of CD40L expression in CD8+ cytotoxic T cells.
J Leukoc Biol 2016, February, 2016.

Manabe T, Mizukami K, Akatsu H, Hashizume Y, Teramoto S, Nakamura S, Kudo K, Hizawa N.
Prognostic factors of dementia with Lewy bodies complicated with pneumonia: An autopsy study.
Internal Medicine, February, 2016.

Takahashi, K., Takisawa, S., Shimokado, K., Kono, N., Arai, H., Ishigami, A.
Age-related changes of vitamin E: α -tocopherol levels in plasma and various tissues of mice and hepatic α -tocopherol transfer protein.
Eur J Nutr., February, 2016.

Omata Y, Tharasegaran S, Lim YM, Yamasaki Y, Ishigaki Y, Tatsuno T, Maruyama M, Tsuda L.
Expression of amyloid- β in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception.
Aging (Albany NY), March, 2016.

Kametani F, Obi T, Shishido T, Akatsu H, Murayama S, Saito Y, Yoshida M, Hasegawa M.
Mass spectrometric analysis of accumulated TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis brains.
Sci Rep., March, 2016.

Kondo, Y., Ishigami, A.
Involvement of senescence marker protein-30 in glucose metabolism disorder and non-alcoholic fatty liver disease.

Geriatr Gerontol Int., March, 2016.

Takahashi, R., Ishigami, A., Kobayashi, Y., Nagata, K.

Skewing of peritoneal resident macrophages toward M1-like is involved in enhancement of inflammatory responses induced by secondary necrotic neutrophils in aged mice.

Cell Immunol., March, 2016.

Uhm, Kyung-Ok; Kim, Mi-Jeong; Kawaguchi, Makoto; Akatsu, Hiroyasu; Miura, Yutaka; Misumi, Sachiyo; Hida, Hideki; Choi, Eun-Kyoung; Kim, Yong-Sun; Michikawa, Makoto; Jung, Cha-Gyun.

ATBF1 is a Novel Amyloid-beta Protein Precursor (A beta PP) Binding Protein that Affects A beta PP Expression.

JOURNAL OF ALZHEIMERS DISEASE, 2015.

2. 総説

松田剛典、丸山光生

The 2015 Ageing Summit を終えて.

基礎老化研究, 2015.

杉本昌隆

組織修復過程における細胞老化の役割.

実験医学, Vol. 33 No. 8: 1284-1285, 2015.

三河隆太、杉本昌隆

がん抑制タンパク質 p53 による新たな細胞死誘導機構.

実験医学, Vol. 33 No. 14: 2255-2257, 2015.

堀内稔子, 山田潤

N-アセチルシステイン点眼によるアレルギー性結膜炎抑制効果.

明治国際医療大学誌, 2015.

3. 著書、Chapters

岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生 (共著日本語訳)、Roger B. McDonald 著、近藤祥司 監訳

老化生物学 老いと寿命のメカニズム.

メディカル・サイエンス・インターナショナル, 83-120, 2015.

4. その他

なし

5. 新聞・報道,等

なし

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

役に立つ老化の基礎研究～日本の高齢者は優等生～
大同YOU・YOU会, 2015年5月14日, 名古屋市

Maruyama M

Molecular Research for the Mechanism of Immunological Aging with Zizimin Gene Family

The 1st NCGG-ICAH Symposium, 2015年6月2日, 大府市

丸山光生

老化のメカニズムの解明に向けて

キリン株式会社講演会, 2015年7月10日, 横浜市

Maruyama M

Immunity and Aging

Nanyang Technological University, October 26, 2015, Singapore

山脇敬博, 山田潤, 伊藤瑛子, 羽室淳爾, 外園千恵

加齢黄斑変性における炎症増悪と、RPE の機能変性

第8回網膜シンポジウム RRM (Retina research meeting), 2015年11月5日,
千代田区

2. 国際学会発表

Yamakoshi, K., Katano, K., Iida, M., Kimura, H., Okuma, A., Ikemoto-Uezumi, M., Ohtani, N., Hara, E., Maruyama, M.

Dysregulation of the Bmi-1/p16^{Ink4a} pathway provokes an aging-associated decline of submandibular gland function.

EMBO Workshop, Developmental Circuits in Aging, May 26, 2015, Greece, Crete

Miyazaki T, Nakagawa H, Kobatake E, Maruyama M, Kawasaki Y.

Identification and analysis of critical genes to regulate life span and senescence.

Gordon Research Conference, July 22, 2015, Sunday River, USA

Matsuda T, Yanase S, Matsui M, Miyazaki T, Takaoka A, Maruyama M.

Immunosenescence-related gene Zizimin2 is implicated in Early BM B Cell

development and splenic marginal zone B cell localization.
Gordon Research Conference, July 23, 2015, Sunday River, USA

Miyazaki T, Nakagawa H, Kobatake E, Maruyama M, Kawasaki Y.
Identification and analysis of critical genes to regulate life span and senescence.
Gordon Research Conference, July 23, 2015, Sunday River, USA

Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M
Immunosenescence-Associated Gene Murine Zizimin2 and Zizimin3 are
Involved in B1a Cell Development in Peritoneal Cavity.
A Satellite Symposium of the 4th European Congress of Immunology
(Immunosenescence – Hot Topics & Interventions), September 6, 2015, Vienna,
Austria

Akatsu H, Tomioka M, Kanematsu T, Toda Y, Yamagata H, Yamamoto S, Ohara H,
Ikeuchi T, Kuwano R, Hashizume Y, Ueda K
AUTOPSY CONFIRMED ALZHEIMER'S DISEASE, ESPECIALLY EARLIER
ONSET AND APOLIPOPROTEIN E4 NEGATIVE MALE HAS THE VARIANT IN
THE ATP-BINDING CASSETTE TRANSPORTER (ABCA7).
The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics
2015, October 19, 2015, Chiang Mai

Arai S, Iwabuchi N, Matsuda T, Xiao J, Abe F, Hachimura S, Maruyama M
Effects of oral administration of heat-killed Lactobacillus on mucosal immunity of
mice with aging.
The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics
2015, October 19, 2015, Chiang Mai

Maruyama M, Matsuda T, Miyazaki T, Takaoka A
PHYSIOLOGICAL PUTATIVE ROLE OF IMMUNOSENESCENCE-
ASSOCIATED GENE ZIZIMIN2 AND ITS FAMILY.
The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics
2015, October 20, 2015, Chiang Mai

Iwashita Y, Ishizawa K, Sugimoto M, Maruyama M
THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAs IN TWO
DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESCENCE.
International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) ASIA/OCEANIA
2015, October 20, 2015, Chiang Mai

Miyazaki T, Nakagawa H, Kobatake E, Maruyama M
IDENTIFICATION AND FUNCTIONAL ANALYSIS FOR CRITICAL GENES TO
REGULATE LIFE SPAN AND SENESCENCE.

International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) ASIA/OCEANIA
2015, October 20, 2015, Chiang Mai

Sugimoto M.

Ablation of ARF-expressing cells ameliorates aging-associated pulmonary hypofunction.

Biology of Ageing, October 23, 2015, Singapore

Iwashita Y, Ishizawa K, Sugimoto M, Maruyama M

THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAs IN TWO DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESENCE.

Biology of Aging Scientific Conference, October 24, 2015, Singapore

Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M

Deduced Physiological function of Immunosenescence-associated gene Zizimin2 and its family.

Biology of Aging Scientific Conference, October 24, 2015, Singapore

3. 国内学会発表

山脇敬博、飛田直美、向 敦史、山田 潤、羽室淳爾、木下 茂
加齢黄斑変性の病態に関与する炎症増悪回路の抑制法の開発
第 119 回日本眼科学会総会, 2015 年 4 月 17 日, 札幌

岩下 雄二、石澤 和也、杉本 昌隆、丸山 光生

二種類の細胞老化における長鎖非コード RNA のトランスクリプトーム解析
第 38 回日本基礎老化学会年会, 2015 年 6 月 13 日, 横浜

石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生

細胞老化関連遺伝子 TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析
第 38 回日本基礎老化学会年会, 2015 年 6 月 13 日, 横浜

石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生

細胞老化関連遺伝子 マウス TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析
第 38 回日本基礎老化学会大会, 2015 年 6 月 13 日, 横浜

山越貴水、片野 諭、飯田万由、木村広美、大熊敦史、池本-上住 円、大谷直子、原 英二、丸山光生

加齢に伴う顎下腺機能低下は Bmi-1/p16^{Ink4a} 経路の破綻によって生じる
第 38 回日本基礎老化学会大会, 2015 年 6 月 14 日, 横浜

松田剛典、築瀬正伍、丸山光生

免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 は辺縁帯 B 細胞の形成に関与する
第 38 回日本基礎老化学会大会, 2015 年 6 月 14 日, 横浜

鄒 岑、松田剛典、岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生
マウス免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 のプロモーター領域における機能解析
第 38 回日本基礎老化学会大会, 2015 年 6 月 14 日, 横浜

松田亜沙実、勝見章、天野睦紀、永田泰之、大西一功、清井仁、直江知樹
血球特異的 Rho ファミリー蛋白 RhoH は T cell activation GTPase activating protein (TAGAP) を介して Rac を不活性化する
第 74 回日本癌学会学術総会, 2015 年 10 月 10 日, 名古屋市

松田亜沙実、勝見章、天野睦紀、永田泰之、小野孝明、大西一功、丸山光生、貝淵弘三、清井 仁、直江知樹
血球特異的な Rho ファミリー蛋白 RhoH による Rac の不活性化機構は T 細胞活性化 GAP (TAGAP) を介する
第 77 回日本血液学会学術集会, 2015 年 10 月 17 日, 金沢市

Takenori Matsuda, Akinori Takaoka, Mitsuo Maruyama
Murine Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in B1 Cell Development in Peritoneum Cavity.
第 44 回日本免疫学会, 2015 年 11 月 20 日, 札幌市

石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生
細胞老化関連遺伝子 マウス TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015 年 12 月 1 日, 神戸

鄒 岑、松田剛典、岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生
マウス免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 のプロモーター領域における機能解析
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015 年 12 月 1 日, 神戸

岩下雄二、石澤和也、杉本昌隆、丸山光生
二種類の細胞老化における長鎖非コード RNA のトランスクリプトーム解析
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015 年 12 月 2 日, 神戸

龍 訥、丸山光生、南山誠、丸山和佳子、本山昇
The depletion of FOXO3 transcription factor promotes neuronal phenotype of α -synuclein Lewy Body models.
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015 年 12 月 2 日, 神戸

石澤和也、岩下雄二、松田 剛典、杉本 昌隆、丸山 光生

細胞老化関連遺伝子 マウス TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析
第 38 回日本分子生物学会年会, 2015 年 12 月 2 日, 神戸

丸山光生
老化の分子メカニズムと関連する老年疾患
BMB2015 ワークショップ, 2015 年 12 月 2 日, 神戸

松田亜沙実、勝見章、天野陸紀、永田泰之、小野孝明、丸山光生、清井仁、直江知樹
血球特異的 Rho ファミリー蛋白 RhoH は T cell activation GTPase activating protein (TAGAP)を介して Rac を不活性化する
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会, 2015 年 12 月 3 日, 神戸

杉本昌隆
Pathophysiological roles of cellular senescence in pulmonary aging.
BMB2015 ワークショップ, 2015 年 12 月 2 日, 神戸

岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生
THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAs IN TWO DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESCENCE.
第 8 回 NAGOYA グローバルリトリート, 2016 年 2 月 12 日, 大府市

Matsuda T, Maruyama M
Murine Zizimin2 and Zizimin3 promote peritoneal cavity B-1b cell number and maintain pneumococcal polysaccharide-specific antibody titer in a later phase.
第 8 回名古屋グローバルリトリート, 2016 年 2 月 12 日, 大府市

山田潤, 戸田宗豊, 上野盛夫, 篠宮克彦, 外園千恵, 木下茂, 羽室淳爾
マウスを用いたヒト培養内皮細胞の接着に関する基剤の検討.
第40回日本角膜学会総会・第29回日本角膜移植学会, 2016年2月19日, 長野

中山知倫, 山田潤, 篠宮克彦, 外園千恵, 木下茂, 羽室淳爾
アロ角膜内皮細胞移植マウスモデルにおける免疫寛容誘導条件の検討.
第 40 回日本角膜学会総会・第 29 回日本角膜移植学会, 2016 年 2 月 20 日, 長野

4. その他、セミナー等

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」, 2015 年 5 月 22 日, 名古屋市

Sugimoto M
Role of cellular senescence in lung aging.

日本基礎老化学会第 38 回大会 日韓合同シンポジウム, 2015 年 6 月 13 日,
横浜市

丸山光生

免疫系の加齢変化における牛乳摂取効果に関する研究

平成 26 年度「牛乳乳製品健康科学」学術研究報告会, 2015 年 6 月 28 日,
東京都

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27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, 2015年7月4日,
名古屋市

新井 聡

腸内細菌と疾患

AD サロン, 2015 年 7 月 24 日, 大府市

Matsuda T, Maruyama M

Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock11) and its family. Seminars in
Genetics (CECAD Research Center, Institute for Genetics, Cologne University),
Cologne, September 2, 2015, Germany.

丸山光生

免疫系の老化

中部大学 老化基礎医科学 第 9・10 時限, 2015 年 10 月 1 日, 春日井市

丸山光生

栄養、代謝と老化

中部大学 老化基礎医科学 第 9・10 時限, 2015 年 10 月 7 日, 春日井市

Maruyama M

Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock 11) and its family.
Nanyang Technological University, October 26, 2015, Singapore.

丸山光生

癌と老化

中部大学 老化基礎医科学 第 9・10 時限, 2015 年 11 月 5 日, 春日井市

丸山光生

老化機構の解明に向けた挑戦

エイジングメタボリズム研究会, 2015 年 11 月 6 日, 京都市

丸山光生
健康長寿を目指した基礎老化研究の取り組みについて
不二製油株式会社, 2015 年 11 月 13 日, つくばみらい市

丸山光生
生体防御論
至学館大学 健康科学部栄養学科 3 年講義, 2015 年 11 月 17 日, 大府市

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, 2015 年 11 月 18 日, 石狩

岩下雄二
二種類の細胞老化における長鎖非コード RNA のトランスクリプトーム解析
ADサロン, 2015 年 11 月 27 日, 大府市

山田 潤
角膜の免疫を身近で楽しむための基本情報
参天製薬研修会, 2016 年 2 月 24 日, 京都市

丸山光生
実験動物を用いた基礎老化研究への取り組み
東海実験動物研究会例会, 2016 年 3 月 19 日, 名古屋市

III. 競争的資金獲得実績

1. 日本医療研究開発機構
なし

2. 厚生労働省
なし

3. 文部科学省
松田剛典（代表）351 万円（総額 351 万円）
若手 B 研究経費
Zizimin ファミリー遺伝子を介した免疫老化機構の解明

岩下雄二（代表）403 万円（総額 403 万円）
若手 B 研究経費
脂肪組織の老化に特異的な lncRNA の同定と発現制御による糖尿病態からの回復

4. 財団、その他

丸山光生（代表）36.5 万円（総額 36.5 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

感染に対する老化関連遺伝子の自然免疫系における機能の解析

赤津裕康（代表）280 万円（総額 280 万円）

本庄国際奨学財団 研究経費

エネルギー代謝産物、関連遺伝子の発現を指標にした高齢者腸内環境への
栄養介入の検討

山越貴水,（代表）100 万円（総額 100 万円）

公益財団法人 鈴木謙三記念医科学応用研究財団

口腔乾燥症（ドライマウス）モデルマウスを利用した加齢依存性ドライマウスの
原因解明

杉本昌隆（代表）50 万円（総額 50 万円）

愛知健康増進財団

加齢による慢性呼吸器疾患発症機序の解明

杉本昌隆（代表）250 万円（総額 600 万円）

長寿科学振興財団

呼吸器の加齢性変化と疾患機序の解明