

第 37 回 日本基礎老化学会シンポジウム

『モデル動物の多様性から探る老化現象の普遍性』

【日時】平成 27 年 10 月 31 日 (土) 13:00 ~ 17:00

【会場】東京都健康長寿医療センター研究所 3 階 第 3 会議室

基礎老化研究の主要目的の一つは「ヒトの老化や老化関連疾患のメカニズム解明とその抑制」である。そのためには様々な動物種を研究モデルとして使用することが不可欠である。代表的なモデル動物の研究者に、各モデル動物の生物学的特性を紹介していただき、その多様性から老化現象の普遍性を探る。

参加費：無料

参加登録：不要

世話人：〒 390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

信州大学医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学

樋口 京一

Tel : 0263-37-2693 Fax : 0263-37-3428 E-mail : keiichih@shinshu-u.ac.jp

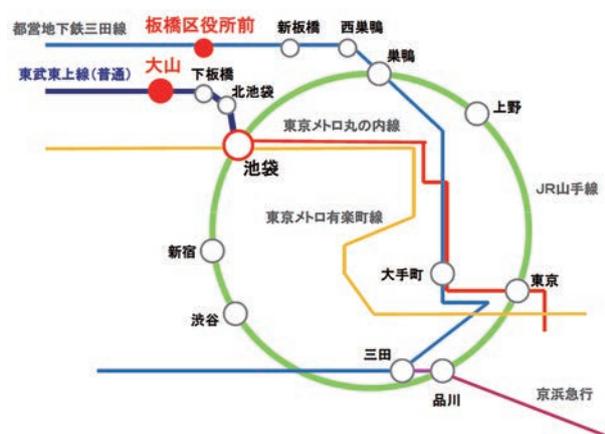
会場へのアクセス

【東京都健康長寿医療センター正門へのアクセス】

JR 池袋駅より東武東上線普通電車（急行は止まりません）にて 3 駅目、大山駅下車、南口（先頭寄り）を出て右手踏切を渡り、最初の路地を左折、徒歩約 3 分です。

または、都営地下鉄三田線、板橋区役所前駅下車、A2 出口を左折、高速道路下の横断歩道を渡って直進、旧施設（4 階建て）前を過ぎると右手に新施設正門、徒歩約 7 分です。

東京都健康長寿医療センター最寄駅へのアクセス



【3階会議室へのアクセス】

正門を入り、直進すると左手に病院玄関（休日閉鎖中）。さらに奥へ進み、休日入口から中へ入り、防災センターへ。シンポジウム参加を伝えて、エレベーターホールへ進んでください。

エレベーターを3階で降り、ホール北側より出て左折、すぐに右折、医局前を過ぎ、研究棟へのドアを通過して右手が受付・シンポジウム会場です。

1F



3F



プログラム

13:00 – 13:05 序：シンポジウム『モデル動物の多様性から探る老化現象の普遍性』
樋口 京一（信州大学医学系研究科疾患予防医科学系加齢生物学）

座長 近藤 祥司（京都大学医学部附属病院高齢者医療ユニット・糖尿病内分泌栄養内科）

13:05 – 13:40 「老化研究：線虫からヒトへ」
石井 直明（東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学）

13:40 – 14:15 「ショウジョウバエの寿命を決める遺伝子と環境」
相垣 敏郎（首都大学東京 大学院理工学研究科）

14:15 – 14:50 「SAM マウスにおける脳・免疫系相互作用の老化による変容」
島田 厚良（愛知県心身障害者コロニー 中央病院 中央検査部）

14:50 – 15:05 休憩

座長 森 政之（信州大学学術研究院バイオメディカル研究所先端疾患予防学部門）

15:05 – 15:40 「ラットを用いた老化制御因子の探索」
千葉 卓哉（早稲田大学 人間科学学術院 健康・生命医科学研究領域）

15:40 – 16:15 「老化・がん化耐性げっ歯類ハダカデバネズミの細胞老化誘導に対する応答性」
河村 佳見（北海道大学 遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室）

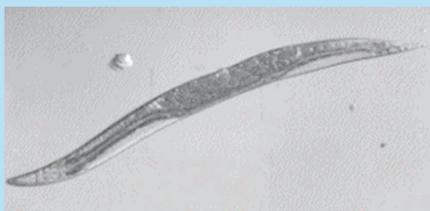
16:15 – 16:50 「コモンマーモセットの基礎老化研究のモデルとしての可能性」
佐々木 えりか（公益財団法人 実験動物中央研究所）

16:50 – 17:00 「おわりに」
後藤 佐多良（順天堂大学大学院 スポーツ健康医科学研究所）

『モデル動物の多様性から探る 老化現象の普遍性』

【日時】 2015年10月31日(土) 13:00~17:00

【会場】 東京都健康長寿医療センター研究所 3階 第3会議室



基礎老化研究の主要目的の一つは「ヒトの老化や老化関連疾患のメカニズム解明とその抑制」である。そのためには様々な動物種を研究モデルとして使用することが不可欠である。代表的なモデル動物の研究者に、各モデル動物の生物学的特性を紹介していただき、その多様性から老化現象の普遍性を探る。

13:00-13:05 **序：シンポジウム『モデル動物の多様性から探る老化現象の普遍性』**

樋口京一：信州大学医学系研究科疾患予防医科学系加齢生物学

座長 近藤祥司：京都大学医学部附属病院高齢者医療ユニット・糖尿病内分泌栄養内科

13:05-13:40 **「老化研究：線虫からヒトへ」**

石井直明：東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学

13:40-14:15 **「ショウジョウバエの寿命を決める遺伝子と環境」**

相垣敏郎：首都大学東京 大学院理工学研究科

14:15-14:50 **「SAMマウスにおける脳・免疫系相互作用の老化による変容」**

島田厚良：愛知県心身障害者コロニー 中央病院 中央検査部

座長 森政之：信州大学学術研究院バイオメディカル研究所先端疾患予防学部門

15:05-15:40 **「ラットを用いた老化制御因子の探索」**

千葉卓哉：早稲田大学 人間科学学術院 健康・生命医科学研究領域

15:40-16:15 **「老化・がん化耐性げっ歯類ハダカデバネズミの細胞老化誘導に対する応答性」**

河村佳見：北海道大学 遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室

16:15-16:50 **「コモンマームセットの基礎老化研究のモデルとしての可能性」**

佐々木えりか：公益財団法人 実験動物中央研究所

16:50-17:00 **「おわりに」**

後藤佐多良：順天堂大学大学院 スポーツ健康医科学研究所



参加登録及び参加費は必要ありません。

主催：日本基礎老化学会 (<http://www.jsbmg.jp/>)

世話人：〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学 樋口 京一

Tel: 0263-37-2693 Fax: 0263-37-3428 e-mail: keiichih@shinshu-u.ac.jp

シンポジウム企画に当たって

樋口 京一

信州大学大学院医学系研究科加齢生物学



基礎老化研究の主要目的の一つは「ヒトの老化や老化関連疾患のメカニズム解明とその抑制」である。そのためには様々な動物種を研究モデルとして使用することが不可欠である。代表的なモデル動物の研究者に、各モデル動物の生物学的特性を紹介していただき、その多様性から老化現象の普遍性を探りたい。

地球上には多種多様な動物が存在し、進化の過程で獲得した様々な生物学的特殊性を活用して、多様な環境に適応しながら生存している。一方ではヒトを含んだほとんどの動物に共通した生物学的普遍性が存在すると考えられている。モデル動物は老化研究において相互に関連する三つの点の検証、すなわち「老化が存在する理由の説明の検証」、「老化が生じる生物学的メカニズムを説明するための老化学説の検証」、および「老化介入処方の効果の検証」、に使用される。酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス、ラットなどの生物種が、その特殊性と普遍性を生かして、老化研究に使用されてきた。

今回のシンポジウムでは、生物学的基礎データに加えて、老化に伴う構造と機能の変化に関するデータの蓄積があり、さらに老化研究に有用な遺伝子改変動物作出技術が確立し、多くの老化研究で用いられてきた「線虫」、「ショウジョウバエ」、「マウス」、「ラット」に関して、その代表的な老化研究者に講演をお願いした。

一方、研究対象として好適なモデル系や動物種を選択、あるいは実験技術の革新とその導入により、研究分野が劇的に発展することがある。老化研究分野においても老化の本質や機構の解明に通じる、新たな老化モデル動物や実験技術の探索・開発が期待されている。新たな、そして大きな可能性を有した老化モデル動物として、またわが国が研究の中核であるモデル動物、「ハダカデバネズミ」と「コモンマーモセット」について、ご講演をお願いした。

1) 樋口京一、森政之。老化のモデル生物が果たす役割。老化の生物学 化学同人 2014

老化研究：線虫からヒトへ

石井 直明

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学



動物の老化を分子遺伝学的に研究するための実験動物の条件は、多細胞生物であること、遺伝学が確立されていること、実験しやすい寿命を持つことであろう。また、老化は遺伝的要因と環境要因による複合的な影響を受けることから、遺伝と環境のどちらかの背景を均一にする必要がある。

線虫の一種、*Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) は簡単な構造でありながら、表皮、筋肉、神経、消化器、生殖器と、個体としての体制を持ち、体が透明なことから生きたまま内部を観察できるという利点がある。雌雄同体が基本であることから、突然変異体を得やすく、遺伝的に均一な状態で保たれていることから、遺伝因子と環境因子の影響を明確に調べることが可能である。成虫の体長は1 mm程度で、受精から孵化までが3日半、最長寿命が30日ほどなので、多くのサンプルを短期間で実験できる。

コロラド大学の Tom Johnson らが *C. elegans* から分離し、*age-1* と名づけた遺伝子の変異は線虫の最長寿命を1.5倍以上延長させる。これがきっかけで、寿命が延長する多くの突然変異体が分離されてきた。これらの突然変異体の原因遺伝子の多くは、インスリン様シグナル伝達系を介するエネルギー代謝に関係しており、現在ではこの老化機構がヒトを含めた他の動物にも適用できることが示されている。

一方、我々は「酸素が老化の一因」という仮説を証明するために、酸素に感受性を示す突然変異体を分離した。野生株に比べ、酸素濃度に依存して寿命が著しく短縮し、老化マーカーである酸化タンパク質やリポフスチンが早期に蓄積する。この原因遺伝子は電子伝達系複合体IIのサブユニットであるSDHCであり、ここに異常が生じると電子が逸脱しやすくなり、ミトコンドリアから活性酸素が過剰に産生されるようになる。

変異SDHC遺伝子を導入した培養細胞は細胞死を起こすと同時に形質転換を起こし、マウスではドライアイなどの老化症状を示すとともに、代謝に大きな変化が見られるようになる。ヒトのパラガングリオーマの細胞からSDHC遺伝子に変異が見つかり、ミトコンドリア機能と自立神経機能との関係が示唆されるようになった。線虫や培養細胞、マウスのそれぞれの利点を生かした研究が、ヒトの老化のメカニズムの解明に貢献することを示したい。

1) 石井恭正、石井直明。酸化ストレス。老化の生物学 化学同人 2014

ショウジョウバエの寿命を決める遺伝子と環境

相垣 敏郎

首都大学東京 大学院理工学研究科



生物の寿命は種に固有であり、遺伝的基盤をもつことは疑いない。しかし、栄養条件をはじめとする外部環境の影響を強く受ける形質でもある。老化や老化関連疾患の機序を理解するためには、遺伝因子と環境因子の相互作用の解明が不可欠である。ショウジョウバエは遺伝学と分子生物学の技法が高度に発達したモデル生物である。世代時間が短く、低コストであることに加えて、ヒトと共通の遺伝子を多数有する。これらの生物学的特性は、外部環境の影響を解析する上でも好都合である。本講演では、遺伝と環境の影響が顕著に表れる「代謝と寿命」に焦点をあてて、ショウジョウバエの特性を生かした最近の研究を紹介する。

自然界における生物は、常に十分な食物を摂取できるとは限らない。食物があるかないかで、体の成長や代謝を調節するメカニズムが必要である。食物が無いときには、代謝を落としてできるだけ長生きをするように適応していると考えられる。実際、エネルギー代謝を担う遺伝子の機能制御と寿命は密接に関連している。たとえば、インスリンシグナルはエネルギー代謝を制御する重要な因子である。その適度な機能低下はカロリー制限と同様に寿命延長効果をもたらすが、機能が破綻すると寿命短縮を引き起こす。

脂肪の蓄積は肥満症につながるネガティブなイメージがあるが、飢餓条件下では生死を決する重要な意味をもつ。常に食物にありつけないとは限らない自然環境下では、貯蔵された脂肪は恒常性を維持するための重要なエネルギー源となる。脂肪代謝の重要性は、飢餓状態になったときに顕著に表れる。このことを遺伝学的に検証するために、解糖系、TCA回路、脂肪酸 β 酸化経路にかかわる遺伝子を経路別に機能破壊した変異体を作製して、表現型を比較解析した。質量分析装置を用いたメタボローム解析を行うことで、遺伝子の異常が引き起こす代謝異常の実態、そして個体の寿命への影響を統合的に解析することが可能となった。

最近、栄養条件の影響が世代を超えて伝達される現象が注目されている。すなわち、親世代で高濃度の糖や脂質を摂取すると、生まれてくる子世代において脂肪蓄積が起こるといえるものである。エピジェネティックな機構が関わっている可能性があり、その分子メカニズムの解明にむけた研究が活発に行われている。

SAM マウスにおける脳・免疫系相互作用の 老化による変容

島田 厚良

愛知県心身障害者コロニー 中央病院 中央検査部



脳はかつて免疫系から隔絶された特権器官であると思われたが、今では否定的である。末梢に炎症反応が惹起されると、脳内に炎症性サイトカインが増加し高次機能が低下する。加齢とともに脳内サイトカイン環境は炎症性に偏向する。アストロサイトやニューロンもサイトカイン産生能を有する。最近、自閉症、統合失調症、うつ、アルツハイマー病などヒトの精神・神経疾患でも、免疫系の異常との関連が指摘されている。

我々は「脳細胞と免疫細胞は近接して細胞間相互作用を行う」という仮説を立て、脳と免疫系のインターフェイスを明らかにしたいと考えた。GFP 遺伝子導入 B6 マウスをドナー、通常 B6 マウスをレシピエントとした同系骨髄キメラの解析から、骨髄由来細胞は移植 2 週間後よりレシピエントの髄膜・脈絡叢間質・血管周囲腔に分布すること、脳実質へは、移植後 4～8 ヶ月の経過で、脈絡叢付着部近傍の複数の離散的な小領域に限定して進入すること、進入した骨髄由来細胞は多数の突起を有し、ミエロイド系に分化することを示した。脈絡叢付着部は脳室上衣と髄膜に挟まれた狭い空間で、アストロサイトの線維性突起から成り、この突起はフラクタルカインを発現した。一方、脈絡叢間質にはミエロイド系のみならず CXCL12 発現ストローマ細胞や線維芽細胞様細胞も存在した。脈絡叢からはフラクタルカインとその関連分子である CX3CR1 や ADAM10、また、CXCL12 とその受容体である CXCR4 の mRNA が検出された。従って、脈絡叢間質・付着部および隣接脳領域は、サイトカインによって骨髄由来細胞を成熟・分化・リクルートする装置として、脳と免疫系の相互作用に重要な場である。

一方、老化促進モデルマウス SAMP10 系をレシピエントとして GFP 遺伝子導入 B6 マウスの骨髄を移植した場合、B6 をレシピエントとした場合に比べて、より多くのドナー骨髄由来細胞がより広範な脳実質へと進入した。終脳・間脳領域における進入部位は脈絡叢付着部であり、同部位のアストロサイト突起、脳室周囲のアストロサイトおよびタニサイトがケモカインを産生して骨髄由来細胞をリクルートすると考えられた。また、空胞変性を来す脳幹部では、変性オリゴデンドロサイトがケモカインを産生して、骨髄由来細胞を同部位へ誘引すると考えられた。これらの結果は、SAMP10 に生じる神経変性に随伴して、脳と免疫系のシステム間相互作用が活発になっていることを示唆する。

このように、脊椎動物をモデルとして用いた老化研究では、中枢神経系と他の器官系とが相互作用を行う仕組みや、その相互作用が老化により変容する様子を捉えることが可能である。個体の老化を、複数の器官系が参画するシステム間相互作用の変化と捉える新しい観点から、老化に関する新たな知見が得られるものと期待できる。

- 1) Hasegawa-Ishii S, et al. Brain Struct Funct (in press; doi 10.1007/s00429-014-0987-2)
- 2) Hasegawa-Ishii S, et al. Curr Trend Neurol 8: 39-52, 2014
- 3) Hasegawa-Ishii S, et al. Brain Behav Immun 29: 82-97, 2013

ラットを用いた老化制御因子の探索

千葉 卓哉

早稲田大学 人間科学学術院 健康・生命医科学研究領域



ラットを用いた実験医学的な研究はマウスと同様に古くから見られ、1863年に Savory が Lancet 誌に栄養学に関する研究成果を発表したものが最初と考えられている。1935年に McCay らがカロリー制限 (Calorie Restriction ; CR) の寿命延長作用を最初に報告した研究も、ラットを用いた研究であった。その後もマウスと比べて体が大きいことや外科的処置が比較的容易であることなどから、栄養学や行動薬理学などの分野でラットは広く用いられてきた。トランスジェニック (Tg) ラットはマウスと同時期に作製技術が開発されたが、全遺伝子が破壊された ES 細胞ライブラリーが存在するマウスと比べて遺伝子ノックアウトによる表現型解析は遅れている。しかしこの問題もゲノム編集技術の確立により克服され、ラットを用いた老化研究の重要性は今後も継続すると思われる。

本講演では、我々がこれまでに上記のラットの特性を生かして解析を行ってきた寿命制御シグナル、特に CR の抗老化作用に関する研究について紹介する。酵母から線虫、マウス、ラット、サルに至るまで CR の抗老化作用は認められている。また、成長ホルモン/インスリン/インスリン様成長因子—I (GH/insulin/IGF-I) 系による老化制御も種を越えて保存されていることが示唆されており、CR による寿命延長作用との共通性が示唆されている。そこで、GH 遺伝子の発現を抑制した GH antisense Tg ラットを用いてその老化特性を解析した。その結果、自由摂食 (Ad Libitum: AL) においてこの Tg ラットは対照ラットと比較して有意に寿命が延長した。この Tg ラットに CR を行ったところ、寿命はさらに延長したことから、GH/insulin/IGF-I 系以外のシグナルも CR の抗老化作用に重要であることが示唆された。次に、インスリンと同様に視床下部に受容体が存在し、摂食とエネルギー代謝の調節に関わる脂肪細胞由来因子であるレプチンの CR における重要性を解析した。その結果、CR は血中レプチン濃度を有意に低下させ、視床下部の弓状核において摂食亢進ペプチドであるニューロペプチド Y (NPY) の発現を亢進させる可能性が示唆された。実際、レプチンの脳室内投与によって CR による神経内分泌系の変化は AL の状態に類似した。このことから、抗老化作用におけるレプチンシグナルの重要性が示唆された。そこで次に、レプチン受容体に変異をもち、インスリン抵抗性を示す Zucker obese ラットに対して CR を行い、レプチンおよびインスリンシグナルが正常に機能しない状態における、CR による代謝応答を解析した。その結果、意外にも、CR を行った Zucker obese ラットは対照ラットと同様な糖および脂質代謝に関連する遺伝子発現変化を示した。CR による NPY 発現亢進も Zucker obese ラットにおいて見られ、このことが CR の代謝適応に重要であることが示唆された。この時の NPY 発現の亢進にはグレリンシグナルが関与していると示唆されたが、他に重要な因子が存在する可能性も考えられる。これらの研究から、CR の効果を模倣する物質として NPY の発現や、糖・脂質代謝に影響を与える物質が候補になると示唆される。

1) 千葉卓哉、大畑佳久. 医学のあゆみ 医歯薬出版 2015. 259(9), pp. 745-750.

老化・がん化耐性げっ歯類ハダカデバネズミの 細胞老化誘導に対する応答性

河村 佳見

北海道大学遺伝子病制御研究所 動物機能医科学研究室



ハダカデバネズミ (naked mole-rat, NMR) はアフリカのサバンナ地中に生息する齧歯類である。哺乳類では極めて珍しい、昆虫のアリやハチに類似した「真社会性」とよばれる分業制のキャスト社会を持ち (Queen, King: 繁殖、Soldier: 巣の防衛、Worker: 巣の拡張、餌収集、子育て等)、地下にトンネルからなるコロニーを形成して集団生活を営む。驚くべきことに、ハダカデバネズミはマウスと同等の大きさながら平均寿命が約 30 年という異例の長寿齧歯類であり、生存期間の 8 割の期間は老化の兆候を示さず、加齢に伴う死亡率の上昇も認められない。さらに、これまで自発的な腫瘍形成が認められていない。また、地下の約 7% の低酸素環境へ適応しており、哺乳類でありながら、低体温 (32 度) かつ外温性 (外気温に体内温を依存) という珍しい特徴を有する。我々はこのハダカデバネズミを抗老化・抗がん化・社会性の解析のためのモデル動物として起用し、これまでに、線維芽細胞・iPS 細胞などの各種細胞株の樹立や分子生物学的解析に必要な様々な基礎的研究基盤を確立してきた。

本研究ではハダカデバネズミの細胞レベルにおける老化耐性機構の有無を明らかにすることを目的に、ハダカデバネズミおよびマウス成体皮膚線維芽細胞において細胞老化を誘導し、細胞応答について解析を行った。その結果、マウスと比較してハダカデバネズミ線維芽細胞では老化マーカー陽性細胞の割合が低く、細胞老化誘導に抵抗性がある可能性が考えられた。しかし、詳細に解析したところ、細胞老化誘導の際、ハダカデバネズミ細胞では他種ではほとんど見られない細胞死が顕著に亢進することが分かった。さらに、ある老化関連遺伝子を、細胞老化を起こしていないハダカデバネズミおよびマウス線維芽細胞に導入したところ、両者で増殖の停止、形態の扁平化が見られたが、ハダカデバネズミのみで細胞死の上昇が認められた。これらの結果から、ハダカデバネズミ細胞では種特異的に、細胞老化時に細胞死を引き起こすシグナル伝達経路が存在し、結果的に老化細胞の蓄積を抑えるのに寄与している可能性が考えられ、現在さらなる解析を進めている。

本講演では、ハダカデバネズミの生態・老化耐性・がん化耐性の特徴、そして我々のこれまでの研究内容を紹介したい。

コモンマーモセットの基礎老化研究のモデルとしての可能性

佐々木 えりか

公益財団法人実験動物中央研究所

コモンマーモセットは、小型の新世界ザルの一種である。マーモセットは、昼行性であること、一夫一婦制の家族が社会単位であること、音声コミュニケーションが多様であるなど、ヒトと共通する行動特性を多くもつ、興味深い霊長類である。

これまでコモンマーモセットは、製薬企業を中心に新薬開発における安全性試験に用いられてきた。しかしながら近年、遺伝子改変動物が作製可能な霊長類の実験動物として注目が集まり、脳神経研究、代謝疾患、再生医学研究など様々な研究領域に用いられるようになってきた。特に、前述の行動特性により、マーモセットはヒトを含む霊長類の高次脳機能のメカニズムを解明するためのモデル動物としても注目されている。

我々は、コモンマーモセットの実験動物としての有用性を開発するため、遺伝子改変技術の確立、ゲノム情報整備、薬物動態の解明など、実験動物としての解析基盤の整備を行ってきた。また、様々な研究者と共同研究で、精神神経疾患モデル、代謝疾患モデルなどのモデル作製も行ってきた。

一方、正直に申せば、我々はこれまでマーモセットをモデルとした老化研究は、ほとんど行っていない。その理由の一因として、飼育環境下にあるマーモセットの寿命は、10 - 15年、長いものでは20年とも言われ、基礎老化研究を行うには、多大な時間が必要であることが挙げられる。今後、実験技術の革新などにより、この問題点を解決し、霊長類の実験動物を用いた基礎老化研究のモデルとして、マーモセットがどのような貢献が可能なのか、本シンポジウムを良い機会に、ディスカッションしたいと考えている。