

## 第 39 回日本基礎老化学会シンポジウム

### テーマ「栄養・代謝シグナルと老化制御機構の接点」

場 所 千葉大学けやき会館 大ホール (千葉大学西千葉キャンパス構内)  
日 時 2018 年 10 月 13 日 (土) (受付開始 13 時より)  
参加費 無料

#### プログラム

13 時 30 分 開会の挨拶

千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 清水 孝彦

座長 国立長寿医療研究センター研究所 杉本 昌隆

東海大学・医学部 石井 恭正

13 時 35 分 「インスリンシグナルによる記憶システムの恒常性維持機構」

千葉大学大学院薬学研究院・生化学 殿城 亜矢子 先生

14 時 05 分 「食餌制限による腸管バリア機能の制御機構」

国立長寿医療研究センター研究所・組織恒常性研究 PT 赤木 一考 先生

14 時 35 分～ 14 時 45 分 (休憩 10 分)

座長 東京理科大学・薬学部 樋上 賀一

東京都健康長寿医療センター研究所 石神 昭人

14 時 45 分 「アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節」

東京大学大学院農学生命科学研究科・動物細胞制御学 高橋 伸一郎 先生

15 時 15 分 「エネルギー代謝を制御する内分泌型 FGF ファミリーの解析」

東京大学大学院農学生命科学研究科・食品生化学 清水 誠 先生

15 時 45 分～ 15 時 55 分 (休憩 10 分)

座長 京都大学・医学部 近藤 洋司

国立長寿医療研究センター研究所 丸山 光生

15 時 55 分 「DNA 損傷によるエピゲノム自己同一性の破綻と個体老化の分子機構」

慶応義塾大学医学部・眼科学 早野 元嗣 先生

16 時 25 分 「ヒトの老化促進病態としての早老症ウエルナー症候群：研究と診療の進歩」

千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 横手 幸太郎 先生

17 時 05 分 閉会の挨拶

長崎大学・副学長 下川 功 理事長

## 懇親会

17時30分 千葉大学生協フードコート1（参加費約3,000円、学生割引予定）

**懇親会参加の事前登録のお願い：**懇親会参加人数把握のため、事前登録をお願い致します。9月30日までに、シンポジウム事務局（shimizut@chiba-u.jp）にメール連絡下さい。氏名・所属機関・メール・役職（あるいは学生）・会員非会員等、ご教示ください。

事務局：〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1

千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 清水 孝彦

TEL: 043-222-7171（内線71232）

e-mail：shimizut@chiba-u.jp

## 会場アクセス

最寄駅：JR西千葉駅（北口）南門を經由し徒歩7分

京成電鉄みどり台駅正門を經由し徒歩7分

詳しくはHPへ [http://www.chiba-u.ac.jp/campus\\_map/nishichiba/index.html](http://www.chiba-u.ac.jp/campus_map/nishichiba/index.html)



けやき会館

# 栄養・代謝シグナルと 老化制御機構の接点

千葉大学けやき会館 大ホール (千葉大学西千葉キャンパス構内)

2018年 10月13日(土) (受付開始13時より)

参加費  
無料

## プログラム

- 13時30分 **開会の挨拶** 千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 清水 孝彦
- 13時35分 **「インスリンシグナルによる記憶システムの恒常性維持機構」**  
千葉大学大学院薬学研究院・生化学 殿城 亜矢子 先生
- 14時05分 **「食餌制限による腸管バリア機能の制御機構」**  
国立長寿医療センター研究所・組織恒常性研究PT 赤木 一考 先生
- 14時35分～14時45分(休憩10分)
- 14時45分 **「アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節」**  
東京大学大学院農学生命科学研究科・動物細胞制御学 高橋 伸一郎 先生
- 15時15分 **「エネルギー代謝を制御する内分泌型FGFファミリーの解析」**  
東京大学大学院農学生命科学研究科・食品生化学 清水 誠 先生
- 15時45分～15時55分(休憩10分)
- 15時55分 **「DNA損傷によるエピゲノム自己同一性の破綻と個体老化の分子機構」**  
慶応義塾大学医学部・眼科学 早野 元嗣 先生
- 16時25分 **「ヒトの老化促進病態としての早老症ウエルナー症候群:研究と診療の進歩」**  
千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 横手 幸太郎 先生
- 17時05分 **閉会の挨拶** 長崎大学・副学長 下川 功 理事長

## 懇親会

17時30分～ 千葉大学生協フードコート1 (参加費約3,000円、学生割引予定)

懇親会参加の  
事前登録のお願い

懇親会参加人数把握のため、事前登録をお願い致します。  
9月30日までに、シンポジウム事務局(shimizu\_takahiko@yahoo.co.jp)にメール連絡下さい。  
氏名・所属機関・メール・役職(あるいは学生)・会員非会員等、ご教示ください。

## 事務局

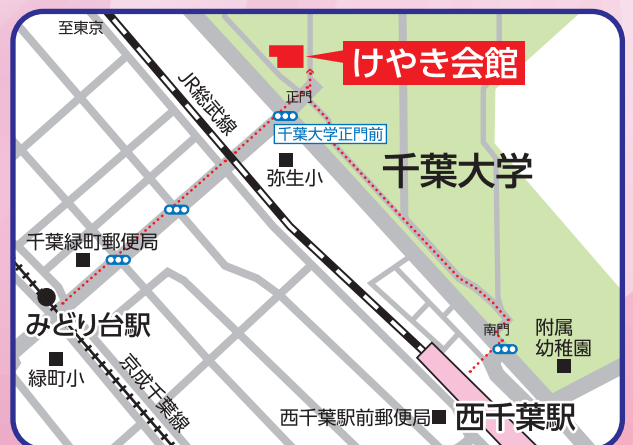
〒260-8670 千葉市中央区亥鼻1-8-1  
千葉大学大学院医学研究院・細胞治療内科学 清水 孝彦  
TEL:043-222-7171 (内線71232)  
e-mail: shimizu\_takahiko@yahoo.co.jp

## 会場アクセス

最寄駅: JR西千葉駅(北口) 南門を經由し徒歩7分  
京成電鉄みどり台駅 正門を經由し徒歩7分

詳しくはHPへ

[http://www.chiba-u.ac.jp/campus\\_map/nishichiba/index.html](http://www.chiba-u.ac.jp/campus_map/nishichiba/index.html)



## インスリンシグナルによる記憶システムの恒常性維持機構



殿城 亜矢子

千葉大学大学院薬学研究院  
生化学研究室

加齢と共に学習や記憶機能が低下する加齢性記憶障害は、高齢者における生活の質向上のために克服すべき課題のひとつである。近年、学習や記憶低下の原因の一つとして、糖尿病など生体内の代謝変化による脳機能への影響が示唆されている。血糖調節ホルモンであるインスリンは、摂食・代謝調節をはじめとして、発生、成長、老化、さらには学習・記憶機能など様々な局面で重要な役割を果たしている。しかし、インスリンシグナル経路が学習や記憶の形成にどのように関わっているのか、さらに加齢性記憶障害との関与については不明な点が多い。我々はインスリンシグナル経路が進化的に高く保存されていることに着目し、ショウジョウバエの嗅覚記憶をモデル系として用いて、加齢に伴い記憶が低下するメカニズムを解明することを目指している。

まず、遺伝学的にインスリン産生を一過的に抑制した個体を作成して嗅覚記憶を測定したところ、学習機能は正常だが記憶の維持が低下した。また、記憶の維持にはインスリンペプチドの一つである *dilp3* のインスリン産生細胞における発現や、哺乳類の脂肪組織に相同するハエ脂肪体におけるインスリン受容体の発現が必要であることが明らかとなった。一方で、老齢個体においてインスリン産生を一過的に抑制させても記憶低下は亢進しなかったことから、加齢によるインスリンシグナル経路の変化が加齢に伴う記憶低下の原因の一つであることが示唆された。そこでインスリンペプチドの加齢による発現変化を解析したところ、*dilp3* の発現が特異的に低下していることが明らかとなった。また、インスリン産生細胞における一過的な *dilp3* の過剰発現は、老齢個体における記憶維持の低下を抑制することを見出した。これらのことより、記憶の維持はインスリン産生細胞と脂肪細胞を介して全身性に制御されている可能性が示唆された。また、加齢による生体内の代謝機能の変化が加齢性記憶障害の一因となる可能性について議論したい。

### [参考論文]

1. Tanabe, K., Itoh, M., Tonoki, A. Age-Related Changes in Insulin-like Signaling Lead to Intermediate-Term Memory Impairment in *Drosophila*. *Cell Reports* 18, 1598-1605 (2017).
2. Tonoki, A. and Davis, R. L. Aging impairs protein synthesis-dependent long-term memory in *Drosophila*. *J. Neurosci.* 35, 1173-1180 (2015).
3. Tonoki A., and Davis, R. L. Aging impairs intermediate-term behavior memory by disrupting the dorsal paired medial neuron memory trace. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 109, 6319-6324 (2012).

## 食餌制限による腸管バリア機能の制御機構

赤木 一考

国立長寿医療研究センター 研究所  
組織恒常性研究 PT



食餌制限 (Dietary restriction: DR) は、酵母から霊長類に至る様々な動物で寿命を延伸させるだけでなく、様々な加齢性疾患の予防に効果があることが知られている。しかし、寿命延伸や組織恒常性維持に関わる DR の分子機構については未だに解明されていない。老化研究の分野では、飼育コストの安さ、寿命の短さ、遺伝学的ツールの豊富さなどの理由から、無脊椎動物モデルが研究に用いられてきた。特に、キイロショウジョウバエは、進化的に保存されたシグナリングパスウェイが多く、哺乳類と機能的に相同な器官を多く保有していることから、DR の作用機構を組織レベルで理解するためには非常に優れたモデル動物であり、得られた知見は将来的な介入のために役立つことが期待できる。

ショウジョウバエの腸管では、哺乳類での知見と同様に、加齢に伴う腸管バリア機能の破綻が観察される。そのメカニズムとしては、腸内細菌叢の異常 (dysbiosis) や、タイトジャンクションの異常が考えられている。興味深いことに、DR によって加齢に伴う腸管バリア機能の破綻を抑制できることが明らかにされている。我々は、腸管において転写因子 *dMyc* の発現が加齢依存的に低下することを見出し、その低下が DR によって抑制されることを明らかにした。そして、腸管特異的に *dMyc* の発現をノックダウンすることで、細胞死が誘導され腸管の透過性が上昇することを明らかにした。さらに、これらの表現型は腸内細菌の有無にかかわらず観察されることから、*dMyc* による内在的な制御が腸管バリア機能に重要な役割を持つことが考えられた。本シンポジウムでは、DR による寿命延伸効果と腸管恒常性維持機構について議論したい。

### [参考文献]

1. Katewa, S. D., Akagi, K., Bose, N. *et al.* Peripheral circadian clocks modulate nutrient dependent changes in lifespan and fat metabolism. *Cell Metabolism* 23, 143-154 (2016).
2. Clark, R. I., Salazar, A., Yamada, R. *et al.* Distinct shifts in microbiota composition during *Drosophila* aging impair intestinal function and drive mortality. *Cell Reports* 12, 1656-1667 (2015).
3. Rera, M., Clark, R. I., Walker, D. W. Intestinal barrier dysfunction links metabolic and inflammatory markers of aging to death in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109, 21528-21533 (2012).

## アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節

高橋 伸一郎

東京大学  
大学院農学生命科学研究科  
応用動物科学専攻  
動物細胞制御学研究室



摂取する食事タンパク質に応答して体タンパク質代謝が調節されていることは、古くから知られている。我々は、この代謝調節を引き起こす仕組みの解明を進めてきた。その結果、成長期のラットが、全アミノ酸量が不足している食餌（窒素量が要求量に達していない食餌）や特定のアミノ酸が要求量に達していない食餌（栄養価の低い食餌）を摂取していると、プロインスリンと相同性が高いペプチドホルモンであるインスリン様成長因子（IGF）-Iの産生が低下すると同時に、IGFの血中寿命を延長するIGFBP-3が減少、IGFをクリアランスするIGFBP-1産生が増加する。更に、筋肉などでのIGFシグナルが抑制される結果、成長遅滞が起こることが明らかとなった。これは、栄養失調の一つ「クワシオルコル」の成長遅滞の発生機序の一部と考えられる。

最近になり、我々は、全アミノ酸が不足している食餌を摂取しているラットで肝臓に脂肪が蓄積することを見出した。脂肪肝も「クワシオルコル」の表現型の一つであるが、この発生機構を解析する過程で、アミノ酸欠乏のシグナルは、インスリンシグナルを増強させると同時に、直接肝臓の脂肪蓄積を引き起こすことが明らかとなった。更に、全アミノ酸が不足あるいはアルギニンが不足している食餌を摂取しているラットでは肝臓に脂肪が蓄積するのに対して、全アミノ酸が不足あるいはリジンが不足している食餌を摂取していると脂肪組織や筋肉でも脂肪が蓄積することを見出した。また、機械学習により、血中のアミノ酸濃度のプロファイルから肝臓中の脂肪蓄積量が推定できることも明らかとなり、この結果は、血液中のアミノ酸濃度が肝脂肪量を決定していることを示唆している。

一連の結果は、「全アミノ酸や特定のアミノ酸が要求量に達していないことが生体でアミノ酸シグナルの変動となって、IGFシグナルが低下し成長遅滞が起こる。この際、十分にエネルギーを摂取していると、それぞれの臓器がアミノ酸シグナルの低下やインスリンシグナルの増強などを介して、過剰となったエネルギーを取り込み、脂肪として蓄積する」という仕組みの存在を示している。このようなアミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節は、成長期のみならず成長後にも観察され、その後の動物の健康や寿命にも大きな影響を及ぼすものと考えられる。

### [参考文献]

1. Nishi, H., Yamanaka, D., Kamei, H. *et al.* Importance of serum amino acid profile for induction of hepatic steatosis under protein malnutrition. *Sci. Rep.* 8, 5461 (2018).
2. Toyoshima, Y., Tokita, R., Taguchi, Y. *et al.* Tissue-specific of protein malnutrition on insulin signaling pathway and lipid accumulation in growing rats. *Endocr. J.* 61, 499-512 (2014).
3. Takenaka, A., Oki, N., Takahashi, S-I., *et al.* Dietary restriction of single essential amino acids reduces plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) but does not affect plasma IGF-binding protein-1 in rats. *J. Nutr.* 130, 2910-2914 (2000).
4. Takenaka, A., Komori, K., Morishita, T. *et al.* Amino acid regulation of gene transcription of rat insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Endocrinol.* 164, R11-R16 (2000).
5. Miura, Y., Kato, H., Noguchi, T. Effect of dietary proteins on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) messenger ribonucleic acid content in rat liver. *Br. J. Nutr.* 67, 257-265 (1992).
6. Takahashi, S., Kajikawa, M., Umezawa, T. *et al.* Effect of dietary proteins on the plasma immunoreactive insulin-like growth factor-1/somatomedin C concentration in the rat. *Br. J. Nutr.* 63, 521-534 (1990).

## エネルギー代謝を制御する内分泌型 FGF ファミリーの解析

清水 誠

東京大学大学院農学生命科学研究科  
応用生命化学専攻  
食品生化学研究室



生活習慣病の患者数は依然として増加し続けている。また我が国は超高齢社会であり、高齢者を対象とした生活習慣病の予防・軽減やその発症メカニズムの研究の重要性が高まっていると考えられる。

繊維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor) は哺乳類で 22 種類存在する分泌タンパク質で、その多くはオートクリン・パラクリン様に作用し、細胞膜上に存在する FGF 受容体を介して細胞内にシグナルを伝達する。一方、FGF19 ファミリー (FGF19、FGF21、FGF23) は内分泌型 FGF とも称され、ホルモン様に作用する。FGF19 と FGF21 はエネルギー代謝に関与する内分泌型 FGF であり、それぞれ小腸、肝臓で合成・分泌される。FGF19 は肝臓に作用し胆汁酸代謝を負に制御する。FGF21 は主に白色脂肪組織に作用し、糖代謝や脂肪酸分解を活性化する。一方で、FGF19 と FGF21 は共に抗肥満効果を有することが知られている。特に FGF21 は創薬の標的として注目されており、アナログなどの開発が盛んである。さらに FGF21 の過剰発現マウスの寿命延伸効果も報告されている。

これまで、FGF19 と FGF21 の遺伝子発現は栄養シグナル (胆汁酸や脂肪酸など) による制御が知られていた。我々は、FGF19・FGF21 の発現がストレスシグナルによっても制御されることを見出した。このストレスシグナルは転写因子 ATF4 を介して遺伝子発現を活性化する。また、ATF4 を標的とした抗肥満性食品成分の研究も展開してきた。本シンポジウムでは、特にエネルギー代謝と寿命の両者に関与する FGF21 を中心に、我々の研究成果を含め最新の知見について紹介したい。

### [参考文献]

1. Maruyama, R., Shimizu, M., Hashidume, T., *et al.* FGF21 Alleviates Hepatic Endoplasmic Reticulum Stress under Physiological Conditions. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 64, 200-208 (2018).
2. Hashidume, T., Kato, A., Tanaka, T., *et al.* Single ingestion of soy  $\beta$ -conglycinin induces increased postprandial circulating FGF21 levels exerting beneficial health effects. *Sci. Rep.* 6, 28183 (2016).
3. Patel, R., Bookout, A. L., Magomedova, L., *et al.* Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol. Endocrinol.* 29, 213-223 (2015).
4. Shimizu, M., Morimoto, H., Maruyama, R., *et al.* Selective Regulation of FGF19 and FGF21 Expression by Cellular and Nutritional Stress. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 61, 154-160 (2015).
5. Shimizu, M., Li, J., Maruyama, R., *et al.* FGF19 (fibroblast growth factor 19) as a novel target gene for activating transcription factor 4 in response to endoplasmic reticulum stress. *Biochem. J.* 450, 221-229, (2013).

## DNA 損傷によるエピゲノム自己同一性の破綻と個体老化の分子機構

早野 元詞<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部、眼科学教室

<sup>2</sup>Glenn Labs for the Biological Mechanisms of Aging, Department of Genetics,  
Harvard Medical School, Boston



DNA の共通一次配列から異なる遺伝子発現パターンによって臓器特異的な機能が形成される。このアイデンティティ（自己同一性）はヒストンや DNA の修飾といったエピゲノムによって構築されているが、老化によって変化する。先進国において人口の老齢化が急速に進行しており、神経変性疾患、癌、心臓疾患、糖尿病、サルコペニアなど加齢に伴う老化関連疾患が社会的な問題となっている。これらの疾患と歩行や認知能力を含めたフレイルの理解と治療薬が求められるが、老化に伴い臓器の機能が失われていく共通の分子機構としてエピゲノム変化が存在する。Harvard Medical School, David A. Sinclair 研究室において DNA 損傷依存型エピゲノム変化による老化モデル、ICE (Inducible Changes in Epigenome) が構築されている。ICE マウスでは I-PpoI と呼ばれるエンドヌクレースがマウスの若い時期に 3 週間だけ誘導される。その結果、DNA 変異非依存的に記憶、筋肉、視力、骨密度の低下、白髪など老化関連する組織の機能低下が引き起こされ、老化の表現系が促進される。さらに筋肉や脳において代謝や炎症に関する遺伝子変化が観察され、H3K27ac や H3K56ac などのヒストン修飾や DNA メチル化において炎症細胞様エピゲノムとなる。エピゲノム自己同一性喪失が老化や疾患をどのように誘導するのか、またその可逆性について議論したい。

### [参考文献]

1. Hayano, M., Salfati, E. L. S., Apostolides, J., *et al.* Evidence for epigenetic cause of aging in mice. *submitted*.
2. Oberdoerffer, P., Michan, S., McVay, M., *et al.* SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 135, 907-918 (2008).
3. Mills, K. D., Sinclair, D. A., Guarente, L. MEC1-dependent redistribution of the Sir3 silencing protein from telomeres to DNA double-strand breaks. *Cell* 97, 609-620 (1999).



## ヒトの老化促進病態としての早老症ウエルナー症候群：研究と診療の進歩

横手幸太郎

千葉大学大学院医学研究院  
細胞治療内科学



ウエルナー症候群（以下、WS）は、RecQ型DNAヘリケースWRNの変異によって生じる常染色体劣性の遺伝性疾患である。思春期以降に、白髪や脱毛、両側性白内障、皮膚の萎縮や硬化、糖尿病、動脈硬化、悪性腫瘍など、老化が促進されたように見える症候や加齢に付随する疾患を好発することが知られている。世界中の症例の6割以上を日本人が占めるという特徴がある。

内臓脂肪の過剰蓄積とインスリン抵抗性を伴うことが多く、早発性動脈硬化への関与が想定される。事実、インスリン抵抗性改善薬や脂質異常症治療薬の進歩により、動脈硬化性疾患の減少や患者の寿命延長が示唆されている。1990年台に原因遺伝子が特定されたものの、ノックアウトマウスが早老症候を示さないなど、個体レベルでの解析に障壁があることから、老化機序は未解明であり、患者は今も様々な合併症に苦しむ。

2009年に厚生労働科学研究によりWSの全国調査が実施され、その結果に基づき四半世紀ぶりの診断基準改訂や世界初の診療ガイドライン策定が行われた。2010年には、患者家族の会が設立され、患者間および患者と研究者の交流が活発化、2015年にコケイン症候群やロスモンドトムソン症候群など他の早老症とともに難病指定を受けることができた。現在は、日本医療研究開発機構AMEDのプロジェクトとして、WSの疾患レジストリーが構築され、我が国における実態や長期的な予後調査がスタートしている。

近年の多方面にわたる科学技術の進歩は、WSの病態解明にも手がかりを与えることが期待される。次世代シーケンサーを用いたゲノム解析に基づくWS合併骨髄異形成症候群へのアプローチ、末梢血および線維芽細胞からセンダイウイルスベクターを用いて作出されるWS由来疾患iPS細胞と遺伝子修復技術の応用など、ヒト患者に立脚した研究手法通じて早老症と老化関連疾患に挑む取り組みをご紹介したい。