

## 第 40 回日本基礎老化学会シンポジウム

### テーマ「細胞の質的变化から紐解く老化と老年疾患」

日 時 2019 年 (令和元年) 10 月 12 日 (土)  
場 所 中部大学名古屋キャンパス三浦記念会館大ホール  
参加費 無料

#### プログラム

13 時 30 分 開会の挨拶

国立長寿医療研究センター研究所・免疫研究室 杉本 昌隆 先生

座長 杉本 昌隆 先生

13 時 35 分 「疾患モデルにおける senolysis の効果」

杉本 昌隆 先生

14 時 00 分 「細胞老化の制御機構と個体老化との分子リンク」

京都大学大学院生命科学研究科・システム機能学分野 井垣 達吏 先生

14 時 35 分 「細胞老化のメカニズムと役割」

大阪大学微生物病研究所・遺伝子生物学分野 原 英二 先生

15 時 10 分～ 15 時 20 分 (休憩 10 分)

座長 中部大学生命健康科学部・生命医科学科 山下 均 先生

15 時 20 分 「生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響」

国立長寿医療研究センター研究所・神経内分泌学研究室 多田 敬典 先生

15 時 45 分 「老齢マウス骨格筋の代謝変動」

京都府立大学生命環境科学研究科・分子栄養学研究室 亀井 康富 先生

16 時 20 分 「生活習慣がもたらす慢性炎症と老化・老年疾患」

名古屋大学環境医学研究所・分子代謝医学分野 菅波 孝祥 先生

16 時 55 分 閉会の挨拶

国立長寿医療研究センター研究所・副所長

日本基礎老化学会・理事長 丸山 光生 先生

## 懇親会

17時30分 名古屋大学医学部鶴友会館 レストラン鶴友（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：**懇親会参加人数を把握するため、事前登録をお願いいたします。9月30日までに、シンポジウム事務局（2019jsbmg.sympo@gmail.com）までご連絡下さい。氏名・所属機関・メールアドレス・役職（あるいは学生）・会員非会員等、ご教示ください。

事務局：〒487-8501 愛知県春日井市松本町1200

中部大学 生命健康科学部生命医科学科 山下 均

TEL & FAX：0568-51-6017

E-mail：2019jsbmg.sympo@gmail.com

## 会場アクセス

最寄駅：JR 中央本線「鶴舞」駅名大病院口（北口）下車すぐ

地下鉄「鶴舞」駅下車北へ約100メートル

詳しくはHPへ：<https://www3.chubu.ac.jp/about/location/#nagoya>



中部大学  
名古屋キャンパス



## 疾患モデルにおける senolysis の効果



杉本 昌隆

国立長寿医療研究センター研究所  
老化機構研究部・免疫研究室

ヒトを含む哺乳動物において細胞老化は、極めて重要ながん抑制機構として機能することが古くから知られていた。一方、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は、加齢とともに様々な組織中で蓄積するが、その生物学的意義に関しては長い間不明であった。老化細胞は単に増殖を停止しているだけでなく、様々な生理活性物質を分泌することにより周辺の正常細胞の機能に影響を与える。このような老化細胞特異的な分泌表現型は SASP (senescence-associated secretory phenotype) と呼ばれ、SASP を介した老化細胞の細胞非自律的な機能が組織の加齢性変化や疾患に関与すると考えられている。

近年、遺伝学的 / 薬理的アプローチを用いた生体から老化細胞の排除 (senolysis) が可能となり、これまでに知られていなかった老化細胞の生理機能に関する知見が多く得られた。本シンポジウムでは、私の研究室で樹立した老化細胞除去マウス (ARF-DTR マウス) を用いた解析結果を中心に、これまでに得られた senolysis に関する知見について紹介し、疾患への対処法としての senolysis の可能性について議論したい。

### [参考文献]

1. Mikawa, R., Suzuki, Y., Baskoro, Y. *et al.* Elimination of p19<sup>ARF</sup>-expressing cells protects against pulmonary emphysema in mice. *Aging Cell* 30, e12827 (2018).
2. 三河隆太、杉本昌隆 細胞老化研究の新展開－老化細胞は新たな創薬標的となるか－ *Biomedical Gerontology (基礎老化研究)* 41, 31-37 (2017).
3. Hashimoto, M., Asai, A., Kawagishi, H. *et al.* Elimination of p19<sup>ARF</sup>-expressing cells enhances pulmonary function in mice. *JCI Insight* 1, e88057 (2016).

## 細胞老化の制御機構と個体老化との分子リンク



井垣 達吏

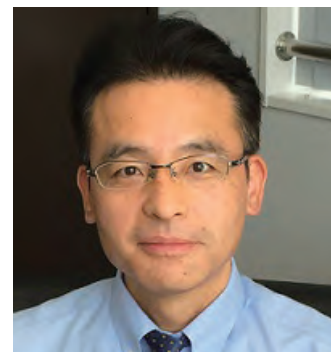
京都大学大学院生命科学研究科  
システム機能学分野

種々の発がん性ストレスに曝された細胞は細胞老化を引き起こし、細胞周期を不可逆的に停止することでがんの発生を抑制すると考えられている。われわれは、ショウジョウバエをモデル生物としてがんの発生・進展機構を解析する過程で、ショウジョウバエにおいても細胞老化現象およびそれに伴う senescence-associated secretory phenotype (SASP) が進化的に保存されていることを見いだした。すなわち、ショウジョウバエ上皮組織において、がん遺伝子 Ras の活性化とミトコンドリア機能障害というがん組織で高頻度に見られる2つの細胞変化が同時に起こると、SA- $\beta$ -gal 活性の上昇、CDK 阻害因子の発現上昇、細胞の肥大化、ヘテロクロマチン形成、細胞周期停止、SASP という一連の細胞老化の表現型が誘導されることがわかった (Ohsawa *et al.*, 2012; Nakamura *et al.*, 2014)。さらに最近、Ras 誘導性の良性腫瘍を進展させる遺伝子変異を探索する過程で、Ras シグナルの下流で働く細胞老化誘導に必要な十分な転写因子 Pointed/ETS を同定することに成功し、その細胞老化制御機構を明らかにした (投稿中)。本発表では、Pointed による細胞老化の制御機構とともに、Pointed を介した細胞老化と個体老化の分子リンクについて議論したい。

### [参考文献]

1. Nakamura, M., Ohsawa, S., Igaki, T. Mitochondrial defects trigger proliferation of neighbouring cells via senescence-associated secretory phenotype in *Drosophila*. *Nature Communications*, 5: 5264 (2014).
2. Ohsawa, S., Sato, Y., Enomoto, M., Nakamura, M., Betsumiya, A., Igaki, T. Mitochondrial defect drives non-autonomous tumour progression via Hippo signalling in *Drosophila*. *Nature*, 490, 547-551 (2012).

## 細胞老化のメカニズムと役割



原 英二

大阪大学

微生物病研究所 遺伝子生物学分野

免疫学フロンティア研究センター 老化生物学

私たちの身体を構成する細胞は、異常を感知すると増殖を停止する安全装置を備えている。細胞老化はこの安全装置の一つであり、細胞の異常増殖を抑えるがん抑制機構として生体の恒常性維持に寄与していると長い間考えられてきた。しかしその一方で、組織幹細胞に細胞老化が起こると、組織修復能が低下して個体老化を促進する可能性も指摘されている。また、最近の研究により老化細胞は単に細胞増殖を停止しているだけではなく、炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子など、炎症や発がんを引き起こす様々な分泌因子を高発現する SASP と呼ばれる現象を起こすことも明らかになってきた。我々は細胞老化には SASP に限らず様々な発がん促進作用があり、加齢や肥満に伴い体内に老化細胞が蓄積することが恒常性を破綻させ、がんを含めた炎症性疾患の発症を促進している可能性があると考えている。では、生体内で細胞老化を引き起こす原因は何なのか？我々は、この原因の一つが腸内細菌叢の変化にあると考えている。今回、細胞老化を引き起こす腸内細菌を幾つか見出したので、報告する。

## 生活環境による内分泌変化が脳認知機能に及ぼす影響

多田 敬典

国立長寿医療研究センター研究所  
統合加齢神経科学研究部・神経内分泌学研究室



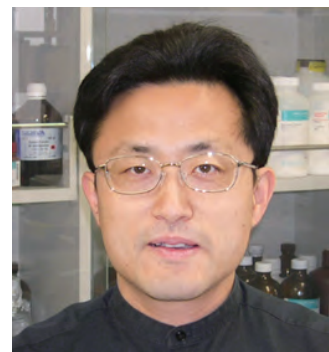
長寿社会、またストレス社会と呼ばれる現代において認知症やうつ病など精神神経疾患は人口に対する生涯有病率が上昇傾向にあり、大きな社会問題となっている。うつ病や統合失調症など、それらの多くは人生の早期に発症して生涯治療が必要とされる。また認知症は、65歳以上での有病率が15%に達し、高齢化が進む現代では効果的な治療方法が望まれている。その一方で、現状において多くの精神神経疾患は、有効な治療方法が確立されていない。近年、精神神経疾患を始めとした多くの脳機能障害の発症要因は、中枢神経系に限局されず身体全体の問題として捉えられており、生活環境による内分泌変化と脳機能障害との関与が注目されている。しかしながら、脳機能に対する内分泌変化の役割について、分子レベルからのメカニズムは十分明らかとされていない。

これまでに私たちは生活環境による内分泌変化が、神経細胞シナプスにおけるAMPA型グルタミン酸受容体の動態を制御することを見出してきた。特に社会的隔離によるストレス環境下では、グルココルチコイド分泌の異常によりスパイン（神経細胞樹状突起にある棘状の隆起）内のアクチン線維流動性を介したAMPA受容体シナプス移行性が抑制され、社会的認知機能形成に異常を来すことを明らかにしてきた。本シンポジウムでは、加齢やストレスなどによる生体で起こる多様な内分泌変化と内分泌異常に伴う脳認知機能障害について、最新の知見を踏まえて紹介したい。

### [参考文献]

1. Abe, H., Jitsuki, S., Nakajima, N. *et al.* CRMP2 binding compound, edonergic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage. *Science* 360, 50-57 (2018).
2. Tada, H., Miyazaki, T., Takemoto, K., *et al.* Social isolation suppresses actin dynamics and synaptic plasticity through ADF/cofilin inactivation in the developing rat barrel cortex. *Sci. Rep.* 7, 8471 (2017).
3. Tada, H., Miyazaki, T., Takemoto, K. *et al.* Neonatal isolation augments social dominance by altering actin dynamics in the medial prefrontal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 113, E7097-E7105 (2016).

## 老齢マウス骨格筋の代謝変動



亀井 康富

京都府立大学大学院生命環境科学研究科  
分子栄養学研究室

骨格筋は運動・糖取り込み・エネルギー代謝に重要である。加齢により骨格筋の萎縮と筋機能低下(サルコペニア)が生じ、寝たきりや車いす生活など生活の質の低下につながる。超高齢社会を迎えた我が国において、サルコペニアの予防・改善は健康寿命延伸の観点から重要な課題である。

本研究では、サルコペニアの骨格筋の特性について手がかりを得るために、筋萎縮が生じている老齢マウス(28ヶ月齢)の骨格筋においてCE-TOFMSを用いた代謝産物の網羅的なメタボローム解析を行った。併せて、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、老齢マウスの骨格筋で糖代謝やポリアミン代謝の経路に含まれる代謝産物及び代謝酵素の遺伝子発現が有意に減少し、一方で神経伝達物質が有意に増加していることを見出した。これらの代謝変化がサルコペニアの骨格筋で観察される解糖性の筋線維の優位な減少や神経筋接合部の変性等の表現型に寄与している可能性が示唆された。

また、サルコペニアに長期間の継続的な運動がどのような影響を及ぼすか調べるために老化促進モデル(senescence accelerated mouse) SAMP8マウスを用いて実験を行った。

本講演では、老齢マウスの骨格筋における代謝変動の解析結果を紹介し、サルコペニア発症とその予防・改善の手がかりについて議論したい。

### [参考文献]

1. Uchitomi, R., Kamei, Y. *et al.* Metabolomic analysis of skeletal muscle in aged mice. *Sci. Rep. in revision*, (2019).
2. Takigawa, K., Kamei, Y. *et al.* Effects of long-term physical exercise on skeletal muscles in senescence-accelerated mice (SAMP8). *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 83, 518-524 (2019).

## 生活習慣がもたらす慢性炎症と老化・老年疾患

菅波 孝祥

名古屋大学環境医学研究所  
分子代謝医学分野



近年、種々の慢性疾患に共通の基盤病態として“慢性炎症”が注目されている。従来、動脈硬化や自己免疫性疾患などにおいて慢性炎症の分子メカニズムや病態生理的意義が精力的に研究されてきたが、最近では、肥満や癌、神経変性疾患なども慢性炎症性疾患の一面を有することが明らかになってきた。これらの疾患は加齢に伴って増加することより、“Inflammaging”の概念が提唱されている。例えば、肥満と老化は、慢性炎症やインスリン抵抗性、細胞老化、異所性脂肪蓄積など多くの共通性を有している。

我々は、脂肪組織と肝臓において、過栄養により誘導される特徴的な組織像（CLS: crown-like structure）を起点として、組織リモデリングが生じることを見出した。即ち、CLSは、過剰に脂肪を蓄積して細胞死に陥った実質細胞をマクロファージが取り囲んで、貪食・処理する組織学的構造であり、組織リモデリングの駆動エンジンとして働く。脂肪組織においては、骨髄由来のマクロファージがCLSを構成し、死細胞センサーのMincleが活性化することにより間質線維化をもたらす。一方、肝臓においては、組織常在性のクッパー細胞が形質転換することによりCLSを形成し、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）を発症する。このように、CLSは組織リモデリングの起点となる微小環境であるが、これらを構成するマクロファージの由来や動態には明確な臓器特異性も存在する。本講演では、細胞死を起点とする慢性炎症の分子機構について議論したい。

### [参考文献]

1. Chiyonobu, N., Shimada, S., Akiyama, Y. *et al.* FABP4 overexpressed in intratumoral hepatic stellate cells within hepatocellular carcinoma with metabolic risk factors. *Am. J. Pathol.* 188, 1213-1224 (2018).
2. Itoh, M., Suganami, T., Kato, H. *et al.* CD11c-positive resident macrophages drive hepatocyte death-triggered liver fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis. *JCI Insight* 2, e92902 (2017).
3. Tanaka, M., Ikeda, K., Suganami, T., *et al.* Macrophage-inducible C-type lectin underlies obesity-induced adipose tissue fibrosis. *Nat. Commun.* 5, 4982 (2014).



## シンポジウム協賛企業（50音順）

伊勢久株式会社

株式会社池田理化

株式会社エービーサイエックス

株式会社カーク

株式会社八神製作所

住商ファーマインターナショナル株式会社

東栄新薬株式会社