

第41回 日本基礎老化学会シンポジウム

後援：一般社団法人日本老年医学会

健康長寿の基礎

—実験動物からヒト長寿モデルへ—

WEB開催

日時：2020年11月 13日（金）

両日とも同じ時間に配信します 2020年11月 14日（土）

プログラム

13時00分～13時45分

モデル動物を用いた老化研究が目指すもの

信州大学大学院医学系研究科 樋口 京一

13時45分～14時30分

「インターバル速歩」の新展開

—運動を核にした健康長寿社会の構築—

信州大学大学院医学系研究科 増木 静江

14時30分～15時15分

スーパーセンチナリアンの医学生物学的特徴

慶應大学医学部百寿総合研究センター 新井 康通

15時15分～16時00分

超高齢者・百寿者の幸福感の高さの謎に迫る

東京都健康長寿医療センター研究所 増井 幸恵

16時00分～16時45分

糖鎖からみた健康長寿

東京都健康長寿医療センター研究所 三浦 ゆり

参加登録：日本基礎老化学会ホームページ http://www.jsbmg.jp/news_symposium.html
登録フォームから下記の受付期間に参加登録をしてください。

2020年 7月 1日（水）より11月 6日（金）まで

参加費無料

参加方法：開催の数日前に参加登録をされた方にシンポジウム配信用ページのURLをメールでお送りします。配信日時になりましたら配信用ページにアクセスいただき、各講演をご覧下さい。シンポジウムは、両日とも同じ時間に配信しますので、ご都合の良い時間に視聴して下さい。

お問い合わせ：第41回日本基礎老化学会シンポジウム事務局 堀田 晴美, 三浦 ゆり
jsbgsymposium2020@gmail.com

第 41 回日本基礎老化学会シンポジウム

テーマ「健康長寿の基礎 — 実験動物からヒト長寿モデルへ —」

WEB 開催

日 時：2020 年 11 月 13 日（金）・2020 年 11 月 14 日（土）

参加費：無料

プログラム

13 時 00 分～ 13 時 45 分

「モデル動物を用いた老化研究が目指すもの」

信州大学大学院医学系研究科 樋口 京一

13 時 45 分～ 14 時 30 分

「『インターバル速歩』の新展開 —運動を核にした健康長寿社会の構築—」

信州大学大学院医学系研究科 増木 静江

14 時 30 分～ 15 時 15 分

「スーパーセンテナリアンの医学生物学的特徴」

慶應大学医学部百寿総合研究センター 新井 康通

15 時 15 分～ 16 時 00 分

「超高齢者・百寿者の幸福感の高さの謎に迫る」

東京都健康長寿医療センター研究所 増井 幸恵

16 時 00 分～ 16 時 45 分

「糖鎖からみた健康長寿」

東京都健康長寿医療センター研究所 三浦 ゆり

参加登録：

日本基礎老化学会ホームページ http://www.jsbmg.jp/news_symposium.html の登録フォームから参加登録をしてください。

参加受付期間：

2020年7月1日（水）から2020年11月6日（金）

参加方法：

開催の数日前に参加登録をされた方にシンポジウム配信用ページのURLをメールでお送りします。配信日時になりましたら配信用ページにアクセスいただき、各講演をご覧ください。シンポジウムは、両日とも同じ時間に配信しますので、ご都合の良い時間に視聴して下さい。

事務局：

〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2
東京都健康長寿医療センター研究所
堀田 晴美、三浦 ゆり
TEL：03-3964-3241（内 4409：三浦）
E-mail：jsbgsymposium2020@gmail.com

モデル動物を用いた老化研究が目指すもの

樋口京一^{1,2}、崔小冉²、代健¹、宮原大貴¹、森政之^{1,2}

¹ 信州大学バイオメディカル研究所ニューロ・ヘルスイノベーション部門

² 信州大学大学院医学系研究科加齢生物学

高齢者人口の急速な増加が予測されている状況下、「健康で活動的な人生の期間を可能な限り延長する」という目標を達成するためには、“老化”の生物学的メカニズムを理解し、その進行の抑制方法の開発、と老化に伴い発症する様々な“老化関連疾患”の発症機序を解明し、その予防と治療法の開発、が重要な課題である。このような課題の探求のために、遺伝性早老症モデル、老化促進モデルマウス (SAM)、ハダカデバネズミなどのユニークな老化特性を示すモデル動物を用いた研究が進められている。我々はSAM¹⁾や、アミロイドーシス²⁾、白内障³⁾などのモデル動物を用いて、科学的根拠に基づき、ヒトへの応用が可能な老化と老化関連疾患の分子機構に関する研究を行ってきた。最近、運動の中・高齢者への健康増進効果が広く認められているが、信州大学スポーツ医科学教室では、速歩とゆっくり歩きを短時間繰り返す「インターバル速歩」の有効性が実証され、普及が図られている⁴⁾。アミロイドーシスのモデル動物としての利点を生かし、運動効果の分子機構の解明を目指した我々の研究を紹介する。R1.P1-Apoa2^cマウスにアミロイドーシスを誘発し、トレッドミルによる「インターバル速歩」に相当する間欠的運動（最高走行速度の70%と30%の速度での走行を交互に3分間ずつ繰り返す）を16週間実施し、アミロイド沈着抑制効果と生理学的変化を連続運動や運動なし群との比較を行った。運動群マウスでは、様々な健康増進効果に加えて、アミロイド沈着の抑制が確認されたが、いずれの指標でも間欠運動の効果が大きかった。運動群では筋肉組織のIl6、Pgc1a、Glut4などのmRNA発現量が上昇し、肝臓ではP38MAPK経路の活性化、特にHSP47の発現増加がアミロイドーシス抑制の要因であることが示唆された。インターバル速歩の効果と新たな分子機構がモデル動物の利用で明らかになりつつある。

- 1) 森 政之他. 日本薬学会誌 153: 179, 2019.
- 2) Mori M et al. *J Clin Invest.* 116: 395, 2006.
- 3) Sawashita J et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 112: E836, 2015.
- 4) Masuki S et al. *Mayo Clin Proc* 94: 2415, 2019.

「インターバル速歩」の新展開

－運動を核にした健康長寿社会の構築－

増木静江^{1,3}、森川真悠子^{1,3,4}、能勢 博^{2,4}

信州大学大学院医学系研究科¹ スポーツ医科学、²e-ヘルスサイエンス、
³バイオメディカル研究所、⁴NPO 法人熟年体育大学リサーチセンター

超高齢社会を迎え「健康長寿社会」の構築が急務である。特に、運動処方確立は医療費削減の見地から早急に行なわなければならない。そこで、私たちは、中高年者を対象に「インターバル速歩」を核とした「遠隔型個別運動処方システム」を開発し、過去10年以上8700名を対象に5ヶ月間のインターバル速歩の生活習慣病・介護予防効果を検証してきた。インターバル速歩とは、個人の最大体力の70%以上に相当する強度の速歩と40%のゆっくり歩行をそれぞれ3分間ずつ、>30分/日、>4日/週、5ヶ月間行うトレーニング方法である。その結果、5ヶ月間の継続率は95%と非常に高く、それに比例して体力が15%向上、高血圧など生活習慣病の症状が20%改善、うつ症状と膝関節痛の症状がそれぞれ50%改善、医療費が20%抑制された¹⁾。

最近、上記のメカニズムについて、慢性炎症反応の関与が指摘されている。そこで、インターバル速歩による遺伝子修飾（メチル化）への効果をゲノムワイドで解析した結果、炎症促進遺伝子群のメチル化（不活性化）、炎症抑制遺伝子群の脱メチル化（活性化）が起きた。以上、5ヶ月間のインターバル速歩は慢性炎症を抑制することによって生活習慣病の諸症状を改善することが示唆された。

次に、インターバル速歩をすでに習慣化している中高年者を対象に、さらに、5ヶ月間同トレーニングを実施し、運動直後に乳製品を摂取してもらった。その結果、運動直後に乳製品を摂取した群において、摂取しない群と比較して、下肢筋力の増加が亢進し、炎症反応を引き起こすのに中心的な役割を果たすとされているNFκB1、NFκB2遺伝子のメチル化（不活性化）が亢進し²⁾、頸動脈コンプライアンスの上昇、血糖調節能の改善が示唆された。

以上、インターバル速歩とそのトレーニング中の乳製品摂取が生活習慣病・介護予防に極めて効果的であることを明らかにした。最近、同システムの汎用性を高めるスマホアプリの開発に成功した。このアプリを活用しインターバル速歩効果に関する数万人規模のデータベースの構築を目指す。これによって、運動トレーニングによる生活習慣病の改善効果の検証が加速するだけでなく、健康食品の併用効果検証が従来に比べ、より簡単に実施できるようになるであろう。それは、基礎老化学の発展にも寄与するはずである。

1) Masuki S et al. *Compr Physiol*, *in press*.

2) Masuki S et al. *PLoS ONE* 12: e0176757, 2017.

スーパーセンテナリアンの医学生物学的特徴

新井康通

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター

近年の平均寿命の延びに伴って世界の百寿者人口は増え続けているが、110歳以上まで到達するスーパーセンテナリアンの数は長寿国・日本においても未だに希少であり、“生物学的な障壁”を超えた人だけがこの年齢に到達すると考えられる。スーパーセンテナリアンを実際に調査した研究は世界でも限られているが、これまでの観察結果から、スーパーセンテナリアンは100歳時点でも日常生活が自立しており、認知機能も高いことが報告されており、百寿者の中でも特に健康寿命が長い集団と考えられる。しかしながら、どのような生物学的メカニズムによって究極の健康長寿が達成されているのかはまだほとんど解っていない。

慶應義塾大学医学部では、1992年から28年以上にわたって百寿者の調査を実施しており、医学生物学、遺伝学、社会心理学など幅広い分野の研究者が参加する学際的百寿者研究を進めている。これまでの研究から、百寿者の医学生物学的特徴として糖尿病の罹患率が低く、動脈硬化になりにくいことが見えてきた。2002年からは105歳以上の超百寿者を対象とした全国超百寿者調査(JSS)を開始し、現在までに800名以上の超百寿者の方に調査へのご参加をいただいた。JSSの15年以上に及ぶ追跡調査を通じ、世界的にも極めて貴重なスーパーセンテナリアンの医学調査を進めており、限界寿命付近に迫る超長寿者の医学生物学的特徴の解明を目指している。

私たちは百寿者、超百寿、スーパーセンテナリアンの3つの長寿コホートを確立し、血液バイオマーカーと各コホートにおける死亡率の解析を行った。その結果、慢性炎症とともに、循環器系の恒常性維持が究極の長寿に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、理化学研究所との共同研究ではスーパーセンテナリアンの血液中に流れる免疫細胞を1細胞レベルでtranscriptome解析し、通常は少量しか存在しないCD4陽性キラーT細胞が高い割合で存在していることを報告した(1)。このようなスーパーセンテナリアンの免疫学的特長が慢性炎症の抑制、ひいては健康長寿の達成にどのようにつながるか、今後の解明が期待される。

1. Hashimoto K, et al: Single-cell transcriptomics reveals expansion of cytotoxic CD4 T cells in supercentenarians. Proc Natl Acad Sci USA 116: 24242-24251, 2019 .

超高齢者・百寿者の幸福感の高さの謎に迫る

増井幸恵

東京都健康長寿医療センター研究所

私は、2000年に慶應義塾大学医学部の広瀬信義先生が主催される東京百寿者研究に参加させていただいた。その時に、はじめて、百寿者といってもテレビなどに登場するかくしゃくとした元気な百寿者ばかりでなく、寝たきりやがんなどの大きな病気への罹患、友人や知人の死亡による社会的ネットワークの縮小など、様々な困難を抱えている百寿者が多いことを知った。しかし、彼らの多くが大きく落ち込むことはなく、元気ハツラツとは言わないまでもポジティブに、明るく穏やかな気持ちで過ごされていたことは、大きな驚きを感じるものであった。

百寿者の幸福感の高さや精神的な健やかさの理由には、大きく分けて2つの可能性がある。ひとつには、精神的健康の良さやポジティブ感情が高い人が長寿を達成するという可能性である。疾患や身体機能などの要因を統制しても、ポジティブ感情が高い高齢者ほどその後の生存率が高い（岩佐ら、2005）という報告は少なくない。別の可能性としては、加齢に伴ってポジティブ感情が高まるという傾向が百寿者になるまで続く可能性である。この現象については、社会情動的選択性理論（Scheibe & Carstensen, 2010）や、脳の機能そのものがポジティブな情報を処理しやすくなる（Cacioppo et al, 2011）などによる説明がある。

後者の可能性については、更に「なぜ、もしくは、どのように、高齢者はポジティブな感情を持てるようになるのか」という疑問が生まれるが、そのひとつの説明として、老年的超越理論（Tornstam, 2005 など）がある。老年的超越とは高齢期に生じるとされる価値観などの心理面の変化である。その具体的な内容として、①過去や未来の世代とのつながりを強く感じるようになること、②自分が培ってきたこだわりが低下し、他者を重んじ、利他性が高まること、③対人関係が狭くなっても、その中で深い関係を結ぶことに満足を得るようになること、などがあげられる。このような心理的な変化があることで、超高齢者や百寿者は、加齢による身体状況や機能の物理的な悪い変化があっても、幸福感への悪影響が小さくできるのではないかと考えている。

今回のシンポジウムでは、大阪大学、慶應義塾大学などと当研究所が共同で実施しているSONIC研究（Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians）の調査データを用いて、高齢者、超高齢者、百寿者の幸福感の高さに影響する要因、中でも老年的超越の役割について考察していきたい。

糖鎖からみた健康長寿

三浦ゆり

東京都健康長寿医療センター研究所

翻訳後修飾の中でも糖鎖修飾は、ヒトのタンパク質の約 50%にみられる最も頻度の高い修飾で、タンパク質の局在に影響を与えたり分子間の認識に関与するなど様々な機能を担っている。また、糖鎖は DNA、RNA、タンパク質と違って鋳型なしに合成されるので、生理的变化を反映しやすい。糖鎖が、老化や老化関連疾患に関与しているという報告は数多くあるが、特に日本人百寿者では、一般的な ABO 血液型分布に比べ B 型の比率が高い¹⁾ など、糖鎖と長寿が関連することを示唆する報告もある。

糖タンパク質の糖鎖には、アスパラギン残基に結合した N-結合型糖鎖とセリンやスレオニン残基に結合した O-結合型糖鎖があるが、糖鎖の構造は複雑で不均一であり、環境によって変化する。特に血漿タンパク質の N-結合型糖鎖の構造は、疾患、生活習慣、加齢などの健康状態を反映して変化し、バイオマーカーとなることが知られている²⁾。

そこで私たちは、健康長寿に関連するタンパク質の糖鎖修飾を明らかにするため、超百寿者（105 歳以上）血漿タンパク質の N-グリコミクス、N-グリコプロテオミクスを行った^{3,4)}。本シンポジウムでは、これらの研究について紹介し、糖鎖の変化から健康長寿のメカニズムを考えたい。

- 1) Shimizu K. *et al. Exp Gerontol*, **39**, 1563-1565, 2004.
- 2) Miura Y., Endo T. *Biochim Biophys Acta*, **1860**, 1608-1614, 2016.
- 3) Miura Y. *et al. PLoS One*, **10**, e0142645, 2015.
- 4) Miura Y. *et al. Biochim Biophys Acta*, **1862**, 1462-1471, 2018.