

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

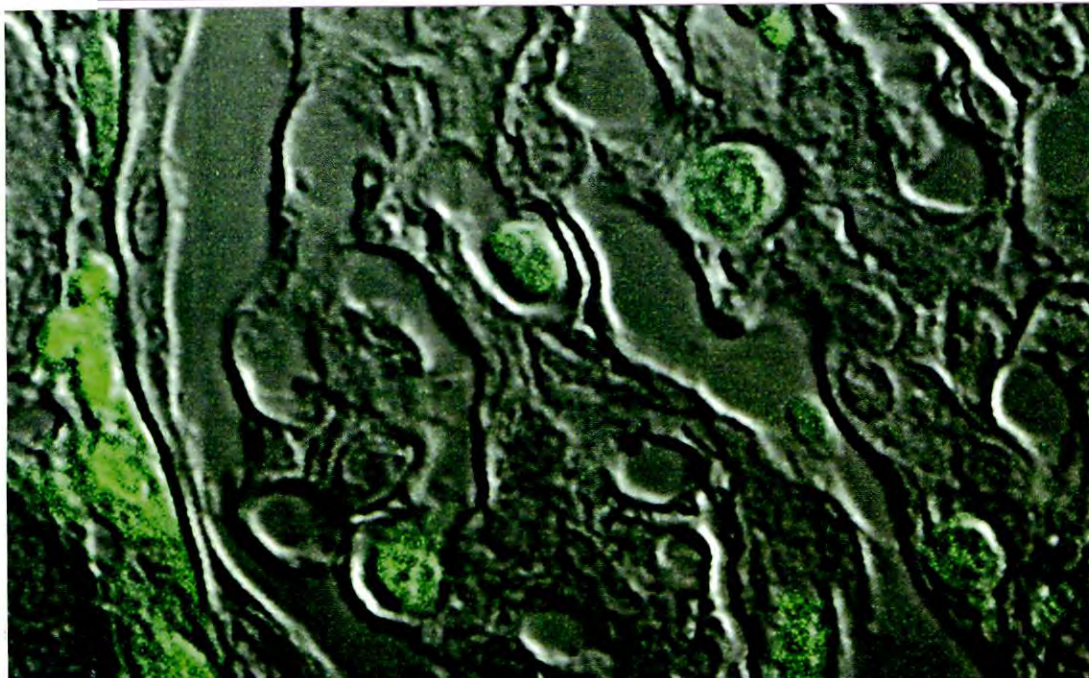
基礎老化研究

総説 ■ 老化に伴い低下する免疫機能の再生について 廣川勝彦、宇津山正典

研究報告 ■ 抗老化に向けた組織再生能活性化 今澤俊之・御手洗哲也・丸山直記
■ 老化に伴う免疫抑制性CD4T細胞の出現 清水 淳

随筆 ● 「老化制御指標設定の研究」研究班：思い出すままに 入來正躬

附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第63号



- 編集委員会委員長： 神田健郎 東京都老人総合研究所 運動・自律機能相関研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会幹事： 白澤卓二 東京都老人総合研究所 分子老化研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会委員： 樋口京一 信州大学 医学部附属加齢適応センター 脈管病態分野
〒390-8621 松本市旭3-1-1
- 磯部健一 長寿医療研究センター 老化機構研究部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾63-3
- 近藤 昊 東京都老人総合研究所 老化レドックス研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 三井洋司 筑波大学先端学際領域研究センター
〒305-8577 つくば市天王台1-1-1
- 下川 功 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 病体解析制御学
〒305-8566 長崎市坂本1-12-4
- 戸田年総 東京都老人総合研究所 プロテオーム共同研究グループ
〒173-0015 板橋区栄町35-2
-

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in-Chief: Kenro Kanda, Motor and Autonomic Nervous System Integration Research Group,
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Managing Editor: Takuji Shirasawa, Molecular Gerontology Research Group,
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Editors: Keiichi Higuchi, Department of Aging Angiology, Research Center on Aging and Adaptation, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Nagano 390-8621, JAPAN
- Ken-ichi Isobe, Department of Basic Gerontology, National Institute for Longevity Sciences, 36-3 Gengo, Morioka-cho, Obu, Aichi, 474-8522, JAPAN
- Hiroshi Kondo, Redox Regulation Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Youji Mitsui, TARA Center, University of Tsukuba, Tennodai 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, JAPAN
- Isao Shimokawa, Department of Pathology & Gerontology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki City 852-8523, Japan
- Toshifusa Toda, Proteomics Collaboration Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は、日本基礎老化学会の会誌で、年4回：2月、5月、8月、11月（但し、当方は年3回）発行される。内容は、本学会員から投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説（老化理論を含む）、研究報告、トピックス、学会報告、随筆、書評、その他で構成される。但し、2号には年次大会のプログラムと発表抄録が、3号には基礎老化学会シンポジウムの抄録も掲載される。本誌は会員に無料で配布されるほか、希望に応じて頒価（現在は2,000円）で販売される。

1. 依頼・投稿による総説を含み全ての原稿の採用については、編集委員会で決定する。総説及び研究報告については、編集委員または編集委員会で依頼した審査委員（評議委員）による査読を行う。
2. 著者による校正は、総説、研究報告、トピックスについてのみ1回行う。その際の追加、変更は出来ない。
3. 本誌に掲載された記事の著作権は、日本基礎老化学会に帰属する。但し、自分の著作を使用する場合には、本学会に断り無く自由に使用できる。
4. 目次、総説と研究報告の要旨、およびトピックスはインターネットのホームページに掲載される。発行後2年経過した総説、研究報告は公開される。
5. 総説、研究報告、トピックスの著者には、別刷り30部を無料で進呈する。30部以上希望の場合は有料（実費）となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執筆要領

原稿は全てワードプロセッサを使用する（原稿はコンピュータファイルとハードコピーで提出する）。1）第1頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文、英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス記載する。

著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2）第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3）本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。原稿のハードコピーはA4用紙を用い、横書きにプリントする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。同時に提出するコンピュータファイルは、テキストファイルまたはMSワードファイルで（欧語・数字は半角を用いる）、フロッピーディスク、MOディスク、CDディスクに記録したものとす。図・表および写真は、PICT形式またはJPEG形式に圧縮したもの（使用ソフトを明記する）およびプリントアウトしたものを提出する。雑誌への印刷は白黒またはグレースケールで行う。カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位はプリントアウトしたものの欄外に示す。尚、本誌1ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿（コンピュータファイル）はE-mailに添付して送付することができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

1. 巻頭言（展望） 刷り上がり1頁に収まるようにする。本文の長さは1,500字以内（タイトルと氏名を除く）。
2. 総説 一つのテーマについて、専門的知識に基づき、関連する多くの研究論文を総括、解説、評価した、所謂ミニレビュー。和文。
 - 1) 本文の長さ：図、表も含めて刷り上がりで6ページ（9,600字）程度を基本とする。
 - 2) 題名：40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード：要約およびキーワード（5個以内の英語）を必ず付す。要約は日本語（400字以内）、およびその英訳（200 words 以内）とする。
 - 4) 用語：本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
専門用語：それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
略語：初出箇所フルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。
文体：「である」調とする。
数字・単位：数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用・参考文献：引用文献は論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に [] で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には [1,5,7] または [2-6] のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当する位置に [] で括って表示する。

1. Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Mol Cell Biol* 19:216-228, 1999.
2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
3. 仲村賢一, 下村?泉山七生貴, 田久保海蒼 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. *基礎老化研究* 24:72-76, 2000.
- 6) 図、表、写真:そのまま印刷できるものに限る(手書きのもの受け付けない)。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと(許可証のコピーを原稿と共に提出すること)。白黒またはグレースケールが原則。
- 7) 図、写真にはタイトルと説明文を付ける。
3. 研究報告 現在進行中または最近行った自身の研究の紹介。長さその他は総説に準じる。
4. トピックス 最近の話題性のある研究(または雑誌記事)の紹介。長さは刷り上がり4頁以内(1,600 - 6,400字)。その他は総説に準じる。但し、要旨は不要である。
5. 学会報告、海外便り 国内外の学術集会の紹介記事。長さは1,600字以内。留学などで滞在しているまたは過去に滞在していた研究室、訪問した研究施設の見聞の紹介記事。
6. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
7. 随筆 長さは刷り上がり2頁(3,200字)以内。
8. その他
9. 原稿の送付およびその他の問い合わせは、下記宛に。(e-mailの使用が望ましい。) 編集委員会委員長: 樋口京一 (khiguchi@sch.md.shinshu-u.ac.jp) または、編集幹事: 白澤卓二 (sirasawa@tmig.or.jp)

目 次

総説：老化に伴い低下する免疫機能の再生について	廣川勝昱、宇津山正典……………1
研究報告：抗老化に向けた組織再生能活性化	今澤俊之、御手洗哲也、丸山直記……………9
研究報告：老化に伴う免疫抑制性CD4T細胞の出現	清水 淳……………15
随筆：「老化制御指標設定の研究」研究班：思い出すままに	入來正躬……………21
附：基礎老化学会サーキュラー 第63号	

BIOMEDICAL GERONTOLOGY Vol.28 No.3 2004

CONTENTS

<REVIEW>Restoration of immune functions declining with age Katsuiku Hirokawa and Masanori Utsuyama……………1
<REPORT>Activation of regenerative capacity to repair aged organs Toshiyuki Imasawa, Tetsuya Mitarai, Naoki Maruyama……………9
<REPORT>Aging-dependent generation of suppressive CD4 ⁺ CD25 ⁺ R123 ^{lo} CD103 ⁺ T cells in mice Jun Shimizu……………15

表紙：詳しい説明は「抗老化に向けた組織再生能活性化」(P9~13)にある。

【総 説】

老化に伴い低下する免疫機能の再生について

廣川勝昱、宇津山正典

東京医科歯科大学 包括病理学

要約

免疫機能は若い青年期にピークに達し、その後徐々に低下し、40歳代でピークの50%、70歳代で10%にまで低下する。免疫機能の低下は老人の易感染性の主因であり、また、神経・内分泌・免疫機能の低下をもたらし、ストレスに対抗する能力やQOLの低下をもたらしている。従って、この老化と共に低下した免疫機能を再生させる方法を考えることが、高齢化社会においては重要な課題となっている。免疫機能の再生については、(a)既存の免疫系の細胞を回復させる方法として、①栄養調節、②抗酸化物質、③内分泌による調節、④低用量抗癌剤、⑤低用量放射線、⑥漢方薬補剤、⑦ワクチン、⑧抗原の経口投与などがある。(b)移植などにより新しい免疫細胞を供給する方法としては、①細胞移入、②組織の移植などがある。免疫組織の移植については胸腺移植が鍵となり、その胸腺移植の実現に必要な胸腺の加齢変化の新しい情報についても紹介する。

1) いまだに怖い感染症

第二次世界大戦前の統計では、日本人の死因の第一は肺炎や結核などの感染症であった。戦後になって、ペニシリンを初めとする抗生物質の登場で、感染症は治るもの、怖くないものとなった。事実、最近約40年間の死因の上位3つは心疾患、脳血管障害、悪性腫瘍のいわゆる成人病である。しかし、よく見ると、第4位に感染症というのが未だに見られる。それは平均寿命が延びて、老人が増え、その老人が感染症で死ぬことが多いからである。東京の北にある東京都老人医療センターにおける65歳以上の老人の死因を病理解剖で調べると、肺炎などの感染症で亡くなる方が40%くらいで第一位である。何かの感染症に罹った時、解熱剤、鎮痛剤などに加えて抗生物質をのむのが普通である。それで治ると抗生物質が細菌・ウイルスを駆除したと思う。しかし、大事なのは抗生物質ではなくその人の免疫系である。エイズが怖いのはその免疫系がHIVウイルスにより破壊されて、抗生物質が効かなくなるからである。老人が感染症に罹りやすいのは、免疫機能が低下しているからである(1)。HIVウイルスに感染しなくても、歳を取るに従い免疫機能は低下する。昨年世界を騒がせたSARSで亡くなったのも圧倒的に老人が多かった。そして今年はトリのインフルエンザの脅威が伝えられている。

2) 意外と若い時から機能低下する免疫系

免疫系は病原体の食食を主な働きとする顆粒球・マクロファージなどからなる自然免疫系と病原体特異的に働く抗体を作るB細胞、ウイルスに対抗するキラーT細胞などのリンパ球を中心とした獲得免疫系からなっている。自然免疫系は病原体の種類をあまり問わずに作用し、人の誕生後すぐ機能し始める。一方、後者の獲得免疫系は

誕生直後には十分に機能せず、環境にある病原体を初めとしたいろいろな抗原に曝されて次第に免疫機能を「獲得」する。リンパ球からなる獲得免疫系は病原体を含むいろいろな抗原に対する無数のクローンからなっている。クローンの始まりは一つの細胞だが、たった一つの細胞が抗体を作り、病原体を攻撃しても感染防御には全く役に立たない。役立つような働きをするためには一つの細胞が分裂増殖して無数の細胞からなるクローンを作る必要がある。我々の身体は誕生後に病原体を初めとするいろいろな抗原物質に曝されて、その個々の抗原物質に対応するクローンが次々と増大して、初めて感染に対処できる免疫系が作られる。従って、実験的に動物を無菌環境に飼育しておく、顆粒球・マクロファージは普通に見られるが、血中・リンパ組織のリンパ球の数は極めて少なくなる。言い換えると、免疫系の発生は遺伝子情報に従って形成されるが、それが機能するようになるためには環境からの刺激が必要なのである。リンパ球からなる免疫系は生後急激に発達し、思春期くらいにはピークに達する。こうして出来上がった獲得免疫系の機能は顆粒球・マクロファージからなる自然免疫系の機能よりずっと強固なものになり、生体防御の中核を形成する。しかし、このリンパ球からなる免疫機能はピークに達した後、その高いレベルを維持することなく徐々に低下し始める。即ち、20歳を過ぎると免疫機能は早くも低下し始め、40歳代でピークの50%、70歳代で10%前後に低下することもある(2-4)。低下の程度は個人差があるのが特徴で、長寿の人は免疫機能が高く維持されていることも分かってきた(5)。

3) 免疫機能の回復方法

老化と共に機能低下する免疫機能を回復することは、老人人口が増加の一途をたどる現在においては、重要な課題となっている。免疫系は単に感染に対抗するシステムとして働くだけでなく、神経・内分泌系と共にストレスに対抗するシステムとして重要な機能をはたしている。

連絡先：〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

Tel:03-5803-5173. Fax:03-3813-1790.

E-mail:hirokawa.pth2@tmd.ac.jp

表—1：免疫ルートにより異なる局所と血清の抗体濃度

	in ⇒ in		iv ⇒ ip	
	3 m	18m	3m	18m
鼻腔粘膜 IgA	172 ± 17	54 ± 20	2 ± 0.8	2 ± 0.8
血清の IgG	30,364 ± 2370	11,230 ± 4,584	162,481 ± 14,322	111,903 ± 7,488

抗体濃度：ng/mouse

in: 鼻腔内免疫。 iv: 静脈内免疫。 ip: 腹腔内免疫

in ⇒ in: 鼻腔内に抗原を投与後 3 週後に再び鼻腔内に同じ抗原でブースター刺激をする。

iv ⇒ ip: 静脈内に抗原を投与後 3 週後に、腹腔内に同じ抗原でブースター刺激をする。

抗原: インフルエンザワクチン(A/PR/8/34) に cholera toxin B(CTB)を加えて用いた(26)。

従って、その免疫機能の回復は感染予防ばかりでなく、老人のQOLの向上に供するところが大きい。免疫機能の回復方法には、既に存在する免疫系の細胞の機能を回復させるものと、移植などにより新しい細胞の供給を目指すものの2種類がある(6,7)。

a) 既存の免疫細胞の機能を活性化する方法

① 栄養調節

齧歯類ではカロリー制限食を与えることで、平均寿命が伸びることが良く知られている(8)。そして免疫学的にも、老齢マウスの抗体産生やT細胞増殖能が改善する。こうした実験は普通若齢期から始めるが、中齢期に始めても効果がある。効果が狭いケージ内で飼育する実験動物だけに見られるのではないかと疑問を差しさす人も多い。確かに、実験室の動物は狭いケージの中に入れられ運動も制限され、食べたい放題の飽食状態で飼育されている。そこで、通常の70%~80%レベルにカロリー制限すれば、長生きするようになるのは当然だという考えである。

それではラットに運動させながら栄養制限したらどうであろうか。その検討には以前東京都老人研で藤田部長が考案したラット用の特殊な飼育装置を用いた。それはラットが走れるランニングホイールがケージの横にあり、ラットが走ってホイールが回転すると走った距離に応じて餌が出るようになっている。1日5Kmの運動をさせながら、80%の栄養制限をした状態でラットを19ヶ月間飼育し、その免疫系への影響を見た。その結果、実験群の体重増加は自由摂取で運動しないグループに比べて明らかに少なく、リンパ球の増殖機能の明らかに高いものがあることが分かった(9)。先進国の多くの人には飽食状態にあると云われている現代においては、栄養調節を上手にして、適度な運動をすれば、かなりの効果を期待し

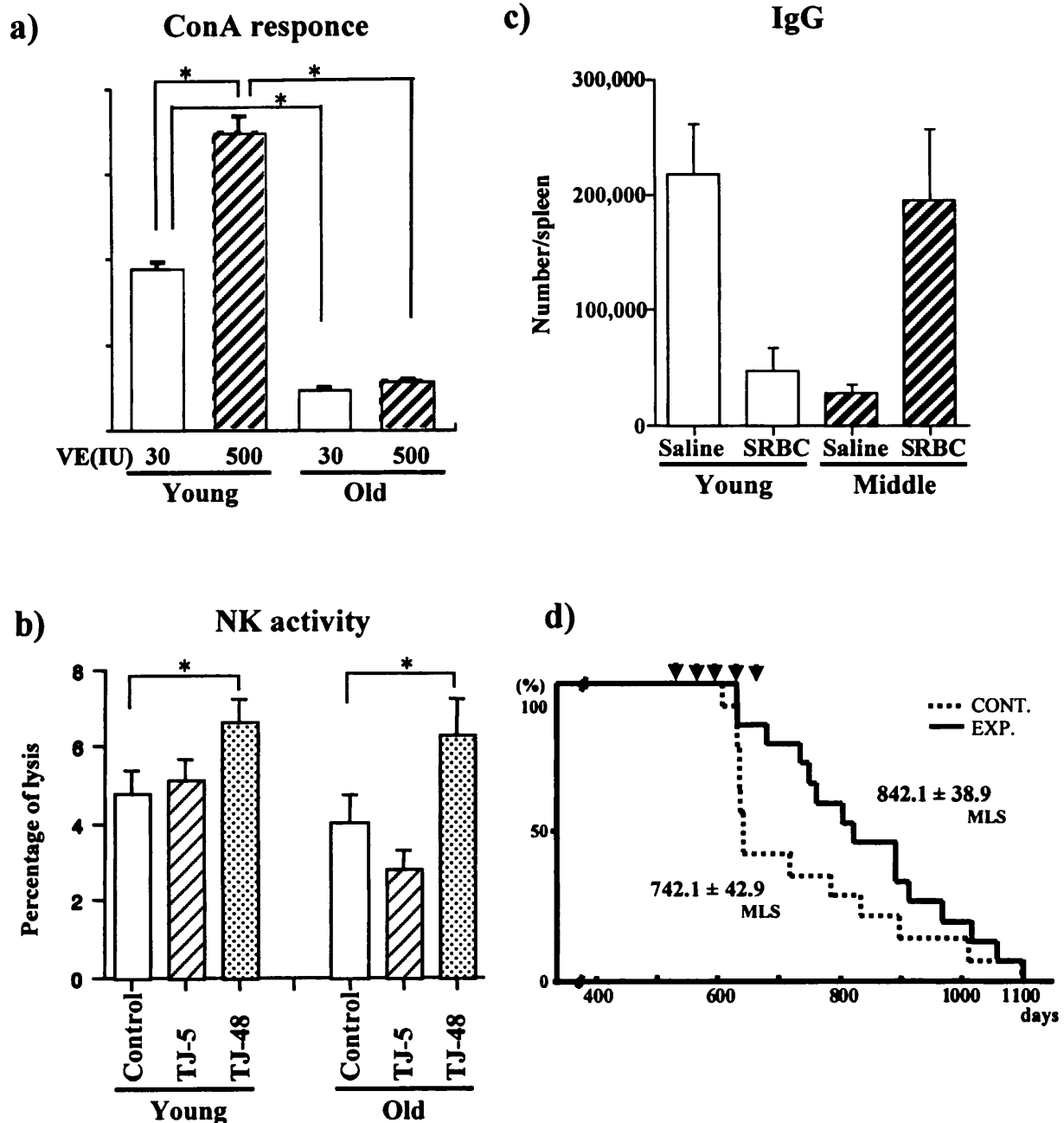
ても良さそうである。

② 抗酸化物質

生き物の多くは酸素呼吸によりエネルギーを得ているが、その際発生する活性酸素に必ず曝される。無論その活性酸素を無毒化する抗酸化システムが生体には備わっている。その抗酸化システムは適度な運動により、その機能が上昇することが知られている。しかし、運動が過度になれば、抗酸化システムで処理しきれない活性酸素が増加する。年余にわたってそうした活性酸素に曝されることが、生体の老化の一因であると云われている(10)。自然界には抗酸化機能をもつ物質がたくさんある。ビタミンE(VE)やCもその中に入る。活性酸素に対抗する為には、身体の中にもともとある抗酸化物質の産生効率を上げるか、外から食物や薬品として抗酸化物質を摂取する必要がある。そうしたことにより、免疫機能が亢進すると報告されている(11)。我々も老化マウスを用いて、VEの効果を検討した。C57BL/6というマウスを用いた場合には、脾臓T細胞の数が軽度増加し、増殖機能も有意に亢進し(図-1a)、IL-2,IFN γ などのサイトカイン産生が増加した。しかし、そうした効果は若齢の場合で老齢マウスでは見られなかった(12)。文献的に見ると、VEにより老齢個体に免疫機能回復効果が見られた(11)とするものもない(13,14)とするものに分かれる。そうした報告を考慮すると、VEに限らず、抗酸化物質を含んだ食物や薬品による免疫機能回復効果はホストの遺伝的背景により異なるといえそうだ。人について言えば、効果がある場合には勧められると言える。

③ 内分泌による調節

ホルモンが免疫機能と密接に関連していることは良く知られている。コルチコステロイドや性ステロイドはリンパ球に抑制的に作用するが、下垂体ホルモンは亢進的



図—1

a: 若齢マウス (C57BL/6) のリンパ球の増殖能 (Con A response) はビタミンE (VE) を多く含んだ餌 (500) を与える事により、通常の餌 (30) を与えられた群に比べて、明らかに亢進する。しかし、老齢マウスではそのような効果は見られない。

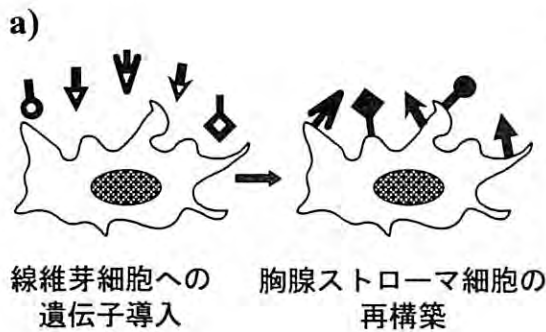
b: 漢方補剤十全大補湯 (TJ-48) を餌に混ぜて与えることにより、NK活性が有意に増加する。コントロールのTJ-5ではそのような効果は見られない。

c: マウスに抗原として羊赤血球 (SRBC) を経口投与し、6ヶ月後に腹腔内にSRBCを再投与して、抗SRBC抗体産生能を見た。3ヶ月の若齢マウス (Young) では経口トレランスが見られ、コントロール (saline) に比べて抗体産生能は低くなる。しかし、12ヶ月齢マウス (Middle) に同様の処置をして、6ヶ月後の18ヶ月齢で抗体産生能を見ると、コントロールに比べて反応は著明に増加し、若齢のコントロールと同じレベルになる。

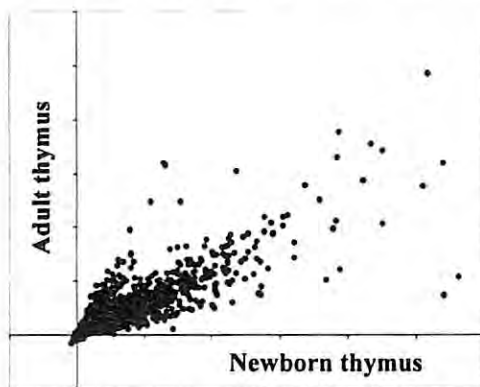
d: 540日齢 (18ヶ月) のマウスに新生仔胸腺を1月に1回 (↓)、22ヶ月齢まで合計5回移植し、その後の生存率を見た。その結果、移植群 (EXP) では対照群 (Cont) に比べて平均寿命が100日延びた。

に作用するものが多い。ラットやマウスで精巣や卵巣を摘出すると胸腺が肥大し、免疫機能が回復する(15)。除睾手術は、前立腺癌の治療で行われ、また、卵巣摘出も

子宮や卵巣腫瘍に際して行われる。そうした処置を受けたあと、免疫機能がどの様に変化するかを調べる必要があろう。成長ホルモン(GH) を老人に投与して免疫機能



b) DNA array/thymic stroma



c) Level of mRNA expression

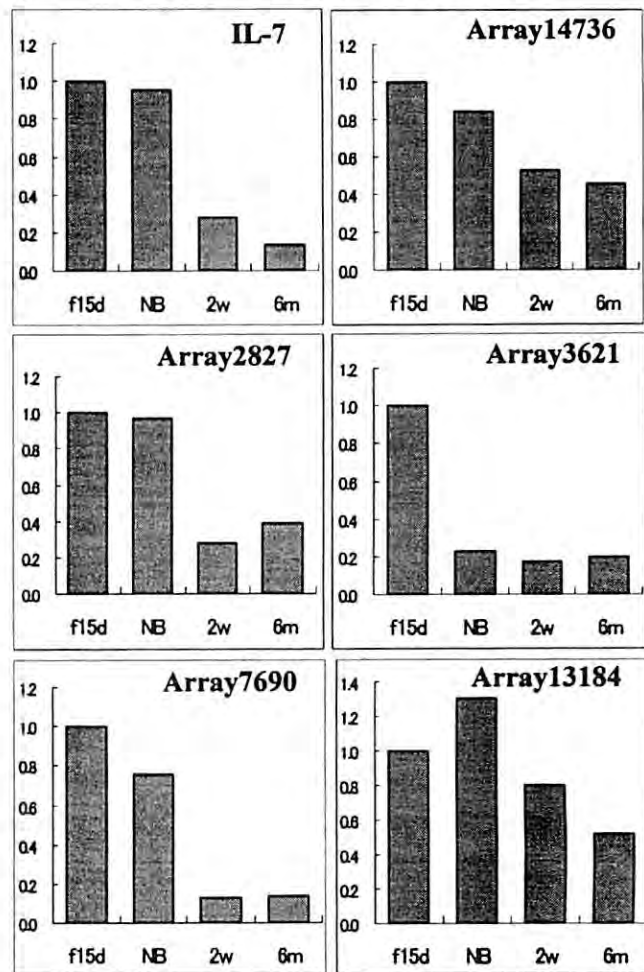


図-2

- a: 胸腺におけるT細胞分化に必要な分子を同定し、それらの遺伝子を個体から採取した線維芽細胞に導入し、必要な分子を発現させることにより、胸腺微小環境を再構築する
- b: マウス新生仔と4ヶ月齢の胸腺よりストローマを分離し、DNAアレイで解析し、新生仔胸腺ストローマに強く発現する分子の同定を図った。
- c: 新生仔胸腺ストローマに強く発現する遺伝子の中で代表的な6つについて、胎仔期(15日、f15d)、新生仔期(NB)、2週齢(2w)、6ヶ月齢(6m)の胸腺を用いて、mRNAの発現程度をPCRで検索した。IL-7以外は未知の遺伝子である。

の回復を期待する試みも行われている(16)。こうしたホルモンは広く作用し、潜伏癌を顕在癌にする働きもあると云われており、十分な観察と注意が必要である(17)。Dehydroepiandrosteron(DHEA)の血中レベルは加齢と共に低下することが知られている。そのDHEAを老齢マウスに投与すると、免疫機能が活性化されたという報告もある(18)。Melatoninは松果体から分泌されるホルモンで、概日リズムの調節に重要な働きをしている。海外旅行による時差ボケの治療に有効だとされている。同時にMelatoninは抗酸化物質でもあることが最近明らかになった。Melatoninを老齢マウスに投与すると免疫機能の回復が見られると報告されている(19)。

④ 低用量の抗癌剤

抗癌剤であるサイクロフォスファミド(CX)は細胞毒だが、低い用量(50mg/Kg)で使えば、老化した動物に限り抗体産生能などの免疫機能が亢進する(20)。CX投与

により胸腺皮質におけるアポトーシスが亢進し、新しいT細胞の前駆細胞が動員され、末梢へ新しいT細胞の補充が起こるからである。低用量であるので、骨髄抑制などは起こらず、胸腺のみに作用することがこの方法の特徴であり、臨床的に試みる価値があると思われる。

⑤ 低用量の放射線

低用量の放射線照射が生体に有利に作用するということはホルミシス(Hormesis)効果と言われている(21)。免疫系に対する効果は前項の低用量抗癌剤と同じメカニズムと思われる。胸腺に放射線局所照射を行うと、0.5~4.0Gyの低用量の照射で骨髄細胞からのPro-T cellsの胸腺内移住が増加することが分かる。つまり、照射により胸腺皮質におけるアポトーシスが亢進し、新しいT細胞の前駆細胞が動員され、胸腺が大きくなる。これも、上手に使えば人体への応用も可能であろう。

⑥ 漢方薬補剤

漢方薬の中にも免疫機能回復効果を示すものがある。補剤の一つ補中益気湯 (TJ-41) は免疫機能を回復させ、感染症などにも有効であると報告されている (22,23)。我々はTJ-41をゾンデにより若/老のマウスに投与してその免疫機能への影響を検討した。T細胞やNK細胞の数の増加、および抗体産生の亢進などが見られたが、それは老化マウスにおいてのみで、若齢マウスでは効果はなかった(24)。更に、十全大補湯 (TJ-48) を餌に混ぜて3ヶ月間マウスに食べさせると、NK活性の上昇が年齢問わず見られた (図-1b)。さらに、同じ実験で、メラノーマの肺転移を見ると明らかに腫瘍転移抑制効果も見られた(24)。補剤は免疫系にとどまらず、神経系にも作用する。加齢と共に大脳皮質や視床下部のモノアミン量は低下するが、その低下はTJ-48の投与により回復する。これらの漢方補剤の効果は年齢、性、遺伝的背景により異なるので、効果を見ながら使えば免疫機能の回復を期待できると思われる。

⑦ ワクチン

免疫系の発達期の幼少時におけるワクチンの効果は今更言うまでもない。問題は免疫機能が低下しつつある老人においてどの程度の効果があるかである。平均寿命24ヶ月齢のC57BL/6マウスを用い、その18ヶ月齢でインフルエンザウイルスに感染させ、3ヶ月齢マウスと比較してみた。LD50でみると、18ヶ月齢マウスは3ヶ月齢マウスに比べて、10倍感染に弱いことが分かる。しかし 10^2 PFUの低いウイルス感染で生き残ったマウスに高い濃度のウイルスで再感染させると、全て生き残る (25)。つまり、超高齢になる前に、ワクチンをすれば十分な効果を期待できるということである。このマウスの実験をそのまま人に当てはめると、60歳前後に行えばワクチン療法も効果があるといえる。それ以上の高齢者にワクチンをする場合には、免疫機能を回復する他の方法を併用する必要がある。

ワクチンは特異抗原に対する高い抗体価を期待して行うものである。しかし、気道感染を予防する場合には、鼻腔・気道粘膜の抗体産生細胞や分泌液の抗体が重要になる。一般に経皮的、経静脈的抗原投与では、血液中の抗体価は上昇しても、鼻腔・気道粘膜内の抗体価はあがらない。それを期待するには、鼻粘膜からアジュバンドと共に抗原投与するのが極めて効果的である (表-1) (26)。

⑧ 抗原の経口投与

我々は毎日大量の食物を口にしているが、免疫学的に見れば、それは大量の抗原を経口的に摂取していることになる。しかし、多くの場合このように摂取している食物に対して、免疫応答反応は起こらない。実際にマウスをモデルとして、経口的に大量の抗原を投与し、その後、経皮あるいは経静脈的に抗原刺激しても、免疫応答は起こらず、こうした現象を経口寛容という (27)。しかし、このような経口寛容が見られるのは若齢時だけで、マウスをモデルにして検討してみると、10ヶ月齢を過ぎると抗原の経口投与により免疫反応は逆に亢進する。3ヶ月齢と12ヶ月のマウスに抗原を経口投与したあと

6ヶ月後に腹腔内に抗原刺激して抗体産生能を見ると、若齢マウスでは経口寛容が働き抗体産生の低下が見られるが、老齢マウスでは逆に著明な亢進が起こる (図-1c) (28)。このことは2つの事を示唆している。第1は中年期になってそれまで口にしていたこともないものを食すると、アレルギーを起こす可能性があること。第2は、ワクチンのように、老年期になって、ある抗原に対して高い抗体産生応答を期待したい場合に、あらかじめその抗原を経口投与することで反応が亢進する可能性を示すものである。

b) 新しい若い免疫系の細胞を供給する方法

前項では既存の免疫細胞を何らかの方法で刺激し、老齢個体の免疫応答反応を亢進させる方法を列記した。免疫系の老化は細胞レベルの不可逆的な変化であり (1-4)、機能的に回復させるには限度がある。一番確実な方法は免疫系を構成する細胞そのもの或いはそれを産生する組織を新しいものと置き換えることである。免疫系の細胞を老齢なものから若齢のものに置き換えた場合、免疫系の機能は老齢環境の影響をあまり受けずに高い機能を発揮することが分かっている。

① 細胞移入

輸血のように、若齢動物から採取した成熟T細胞やB細胞を老齢個体に移入する試みは実験的に行われている。しかし、この方法は既存の細胞が邪魔することもあり、大きな効果は得られないと報告されている(2)。個体の末梢血液から採取した単核球を分離し、固相化抗CD3抗体、IL-2を用いて特殊条件下で培養すると1000倍以上に増殖した活性化T細胞を得ることができる。この活性化T細胞を採取した本人に戻して、感染症、自己免疫、腫瘍の治療に用いようという試みが行われている (29)。これは疾患の治療だけでなく免疫機能の回復という意味から見ても、迅速な効果を期待できる。

② 組織の移植

免疫系の再構築を目的として組織の移植をする場合、幹細胞を含む骨髄だけではT細胞はできない。どうしても胸腺が必要になる。その際大事なことは、ホストとドナーのMHCを合わせることである。動物モデルでは純系を用いれば、若い骨髄と新生児胸腺を老齢個体に移植することにより免疫系の再生が出来る(30)。これは放射線照射や抗癌剤などを使って既存の細胞を殺傷し、骨髄を移植する骨髄キメラと同じで、それに新生児胸腺を移植する。このときに、骨髄、胸腺のドナーの年齢を若・老で組み合わせることにより、ホストの年齢と合わせて8種類の組み合わせができる。その後で、抗体産生能を測定し、骨髄、胸腺、ホストのどれが免疫機能を決める鍵となるかを見ることができる。その結果、胸腺のエイジが若齢であれば、ホストの環境や骨髄細胞のエイジの影響を受けずに、免疫機能が高く、免疫機能では胸腺機能の影響が大きいことが分かった (31)。

そこで実験的に新生児胸腺移植を18ヶ月齢のマウスに1ヶ月に1回、合計5回の5ヶ月間行い、その効果を免疫機能と寿命で検討した。その結果、平均寿命が100日延長し、免疫機能の中でもキラー T細胞の活性が有意に増加

した(図-1d) (32)。この様な結果は免疫系の加齢変化において、胸腺が重要な鍵を握っていることを強く示唆するものである。

しかし、胸腺移植を人について応用するとすると、ドナーがいないことが問題になる。20歳代の胸腺でもすでに萎縮しているため、ドナーとしては乳幼児である必要があり、それに加えてMHC適合性の問題があるので、殆ど不可能となる。そうすると、新生児胸腺と同じ活性をもつ胸腺を人工的に再構築する必要がある。それには個人から採取された細胞に、胸腺機能の発現に必要な複数の遺伝子を導入することで可能となる(図-2a)。

しかし、T細胞分化に必要な、新生時期の胸腺微小環境に発現する分子については未解明なところが多く、それらの分子を同定することが先決事項となる。我々は、この点については現在2つの方面からアプローチしている。

第1は胸腺微小環境の分子に対して多数の単クローン抗体(MoAb)を作製し、そのMoAbの中で、*in vitro*におけるT細胞分化を阻止するものを選択し、そのMoAbの認識する分子を同定することを行っている。これによりT細胞分化に必要な分子をリストアップすることができると考えている。現在、すでに数個の分子が同定され、その中の一つは脳の中でグリア細胞の分化に関わるGMFβであることが判明している(33)。

第2はDNA arrayによる解析である。胸腺のT細胞を分化増殖させる機能は新生児期に高くそれ以降急速に低下する。この早くから始まる胸腺機能の低下が、その後の免疫機能の加齢に伴う低下に深く関わっている。胸腺機能は胸腺ストローマに依存するので、マウス新生仔と4週齢の胸腺について、ストローマに発現する分子をDNAアレイで比較した(図-2b)。新生仔胸腺に強く発現する分子は50前後の候補があり、図-2cにそれらの代表的なものを示した。それらの遺伝子の機能検索は今進行中である(34)。

一方、文献的にT細胞分化にはNotchが重要な役割を果たしていることが最近報告されている(35)。そこで、胸腺ストローマに発現するNotch ligandsの加齢に伴う働きも大事になる。調べてみるとDelta-1、-4やJagged-1、-2の何れも加齢と共に急速に発現が低下する。

これらの検索が進んで、T細胞分化に必要な分子が分かれば、それらの遺伝子を個人から採取した細胞に導入し、必要な分子を発現させることにより、胸腺微小環境の再構築が可能となり、老齢個体の免疫機能の回復に必要な新しいT細胞を供給するシステムを作り上げることができると考えている。

4) むすび

老齢個体の免疫機能の回復は、単に感染に対抗するために必要なわけではない。免疫系は神経・内分泌系と協調して働き、内分環境の維持に大きな役割を果たしている。

外環境からは2つの大きな刺激が個体に加わる。一つは感染であり、これは免疫系が受け止める。もう一つは主として神経系から入るストレスである。どちらも視床

下部が中心となり、神経・内分泌・免疫系の機能を動かす事になる。言い換えると、神経・内分泌・免疫系が外部からの感染・ストレスに対抗するシステムとして個体を守る働きをする。従って、老齢個体の免疫系の機能を回復させることは、感染・ストレスに対抗する能力を亢進させることになり、それは個体のQOLの向上に大いに益することになる。本稿ではリンパ球の免疫機能の回復方法を中心に、現在分かっている情報を紹介した。免疫系ではマクロファージ・顆粒球からなる自然免疫系も重要な役割を果たしている。この自然免疫系の機能は老化と共に大きく機能低下することはない。しかし、一旦機能低下すると、生命を脅かすことになる。この自然免疫系の機能回復方法を考えることが今後必要である。

文献

1. 廣川勝彦 免疫系の加齢変化 新老年学(折茂肇編) 東大出版会 pp.159-176,1998
2. Makinodan T and Kay MMB.: Age influence on the immune system. *Adv.Immunol.* 29:287, 1980.
3. Hirokawa K et al. Immunological alterations with aging, laying a stress on recent progress in Japan. *Arch.Gerontol.Geriatr.*19:171, 1994.
4. Hirokawa K. Immunity and Ageing. In: Pathy MSJ(ed). *Principles and Practice of Geriatric Medicine*, pp.35-47, 1998.
5. 高田肇 我が国における百寿者:百寿者の免疫機能 *Geriatric Medicine* 38:1319-26, 2000
6. Hirokawa K. Reversing and restoring immune functions. *Mech.Age.Dev.* 1997; 93:119-124.
7. Hirokawa K and Utsuyama M. Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly. *Mech. Ageing.Develop.* 123:1055-1063, 2002
8. Ross MH. Length of life and caloric intake. *Am.J.Clin.Nutr.* 25:834-838, 1972
9. Utsuyama M, Ichikawa A, Konno-Shirakawa A, Fujita Y and Hirokawa K. Restoration of the age-associated decline of immune functions in aging rats under dietary restriction and dailiy physical exercise. *Mech.Age.Dev.* 91:219-228, 1996
10. Harman D. Aging; a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 1:298-300, 1956.
11. Meydani M, Lipman RD, Han SN, Wu D, Beharka A, Martin KR, Bronson R, Cao G, Smith D, Meydani SN. The effect of long-term dietary supplementation with antioxidants. *Ann. New York Acad.Sci.* 854:352-260, 1998.
12. Wakikawa A, Utsuyama M, Wakabayashi A, Kitagawa M and Hirokawa K. Vitamin E enhances the immune functions of young but

- not old mice under restraint stress. *Exp.Gerontol.* 1999; 34:853-862.
13. Brohee D, Neve P. Effect of dietary high doses of vitamin E on lymphocytes subsets in young and old CBA mice. *Mech. Ageing Dev.* 76:189-200, 1994
 14. Galan P, Preziosi P, Monget AL, Richard MJ, Arnaud J, Lesourd B, Gironдон F, Alferez MJ, Bourgeois C, Keller H, Favier A, Hercberg S. Effect of trace element and/or vitamin supplementation on vitamin and mineral status, free radical metabolism and immunological markers in elderly long term-hospitalized subjects. *Geriatric Network MIN. VIT. AOX. Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 67:450-46, 1997.
 15. Utsuyama, M. and Hirokawa, K.: Hypertrophy of the thymus and restoration of immune functions in mice and rats by gonadectomy. *Mech.Age.Dev.* 47:175-185. 1989. *Mech.Ageing Dev.* 122:341-352, 2001
 16. Gelato MC. Aging and immune function: a possible role for growth hormone. *Horm Res.* 45:46-9, 1996.
 17. Martin-Du Pan RC. Are the hormones of youth carcinogenic? *Ann Endocrinol (Paris)*. 1999 Nov;60(5):392-7.
 18. Danenberg HD, Ben-Yehuda A, Zakay-Rones Z, Friedman G. Dehydroepiandrosterone enhances influenza immunization in aged mice. *Ann NY Acad Sci.* 774:297-9, 1995.
 19. Mocchegiani E, Bulian D, Santarelli L. et al. The immuno-reconstituting effect of melatonin or pineal grafting and its relation to zinc pool in aging mice. *J. Neuroimmunol.* 1994;53:189-201.
 20. Ishiyama N, Utsuyama M, Kitagawa M and Hirokawa K. Immunological enhancement with a low dose of cyclophosphamide in the aged mice. *Mech.Age.Dev.* 1999; 111:1-12.
 21. Mine M, Okumura Y, Ichimaru M, Nakamura T, Kondo S. Apparently beneficial effect of low to intermediate doses of A-bomb radiation on human lifespan. *Int J Radiat Biol.* 1990 Dec;58(6):1035-43.
 22. Mori K, Kido T, Daikuhara H, Sakakibara I, Sakata T, Shimizu K, Amagaya T, Sasaki H and Komatsu Y. Effect of Hochu-ekki-to (TEJ-41) a Japanese herbal medicine on the mice infected with influenza virus. *Antiviral Res.* 15:103-111, 1999.
 23. Yamaoka Y, Kawakita T, Nomoto K. Protective effect of a traditional Japanese medicine, Hochu-ekkito on the restraint stress-induced susceptibility against *Listeria monocytogenes*. *Immunopharmacology* 48:35-42, 2000.
 24. Utsuyama M, Seidler H, Kitagawa M and Hirokawa K. Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice.
 25. Utsuyama M and Hirokawa K. Combined effect of stress and infection on the immune system and the difference between young and old animals. 3rd. European Congress of Biogerontology in Firenze. Nov. 9-11. 2002.
 26. Asanuma H, Hirokawa K, Utsuyama M, Suzuki Y, Aizawa C, Kurata T, Sata T, Tamura S. Immune responses and protection in different strains of aged mice immunized intranasally with an adjuvant-combined influenza vaccine. *Vaccine.* 2001 Jul 16;19(28-29):3981-9.
 27. Mowat AM. The regulation of immune response to dietary protein antigens. *Immunol.Today* 8:93-98, 1987.
 28. Wakabayashi A, Utsuyama M, Hosoda T, Sato K, Hirokawa K. Differential age effect of oral administration of an antigen on antibody response. An induction of tolerance in young mice but enhancement of immune response in old mice. *Mech.Age.Develop.* 109:191-201, 1999.
 29. 森尾友宏 活性化T細胞輸注療法 東京小児科医会報 20:22-25, 2001
 30. Hirokawa K, Sato K and Makinodan T. Restoration of impaired immune function in aging animals. V. Long-term immunopotentiating effect of combined young bone marrow and newborn thymus grafts. *Clin.Immun.Immunopathol.* 1976; 22:297-304.
 31. 廣川勝昱 I。自然老化、老化と免疫機能 生体の科学 53:384-393.2002
 32. Hirokawa, K. and Utsuyama, M.: The effect of sequential multiple grafting of syngeneic newborn thymus on the immune functions and life expectancy of aging mice. *Mech.Age.Develop.* 28:111-121.1984.
 33. Utsuyama M, Shiraishi J, Takahashi H, Kasai M and Hirokawa K. Glia maturation factor produced by thymic epithelial cells plays a role in T cell differentiation in the thymic microenvironment. *Int.Immunol.* 15:557-564,2003
 34. 宇津山正典、篠崎倫也、新町知美、田井中均、廣川勝昱：加齢に伴う胸腺萎縮に関わる遺伝子・因子の検索。Kyoto T cell conference 13: 17, 2003
 35. Schmitt and Zuniga-Pflucker: Induction of T cell development from hematopoietic Progeni-

Restoration of immune functions declining with age.

Katsuiku Hirokawa and Masanori Utsuyama

Department of Comprehensive Pathology
Tokyo Medical & Dental University Graduate School

Summary

Immunological functions peak at adolescence and gradually decline thereafter, reaching 50% and 70% of the peak level at 40 and 70 years of age, respectively. Immune deficient state is responsible for the susceptibility of the elderly people to infections and the decreased ability to cope with stress, both of these lowering the level of QOL. Thus, the restoration of immune functions is greatly needed in the society where extremely aged population is rapidly increasing. Two methods of immunological restoration are introduced. The first is stimulation and enhancement of the existing immune cells in the elderly: a) caloric restriction, b) anti-oxidative reagents, c) endocrinological regulation, d) low dose of carcinostatics, e) low dose of irradiation f) Japanese herbal medicine, g) vaccination, h) oral administration of antigen. The second is transfusion or transplantation of immune cells or tissues such as bone marrow and thymus, which is successfully performed in animal models. For human application, however, thymus is not available for the transplantation and the reconstruction of thymic tissue is necessary using fibroblasts and genetic technique. For this purpose, information of basic thymic functions is not satisfactory as yet. Our latest researches on the basic thymic functions are given in the end.

【研究報告】

抗老化に向けた組織再生能活性化

今澤俊之^{1,2}, 御手洗哲也¹, 丸山直記²

- 1. 埼玉医科大学総合医療センター腎・高血圧内科
- 2. 東京都老人総合研究所加齢臓器障害研究グループ

要約

老化に伴い、生体内において細胞異化は増加するのに対し、再生能は徐々に低下する。その結果、組織構築の恒常性は破綻し、徐々に臓器機能低下へと繋がると思われる。これまで再生能の低下はテロメア短縮や酸化ストレス増加、アポトーシス、蛋白糖化などを通し論ぜられてきた。一方、骨髄幹細胞、神経幹細胞、あるいはSP(side population)細胞といった幹細胞が胚葉系を超えてさまざまな細胞に分化しえることは周知のこととなり、またこれらの幹細胞が障害組織再生時の再生組織へと分化することでこの過程に参画することも明らかとなってきた。しかしながら老化に伴いこれら幹細胞の数は減少し、併せて細胞外基質の量的質的变化による組織処理の遅延などから幹細胞による組織再構築能は低下すると考えられる。そこで幹細胞による組織再生能を促進させることにより老化組織を再構築させる試みが、抗老化治療戦略として有効ではないかと考えた。その実現のためは、障害組織、異常細胞外基質をいかに処理し再構築される場を用意するか、適切な幹細胞の選択と量の選択、幹細胞が如何に再生組織へと誘導されるかの機序の解明、分化機序の解明といった様々な解決すべき問題がある。しかし、これらの研究過程における知見は抗老化治療への新たな可能性を指し示してくれるものと期待している。

はじめに

生体組織においてdegenerationとregenerationは常に行われている。正常組織においてはこの両者は良好なバランスの下におかれ、結果その組織構築の恒常性は保たれていると考えられる。しかしながら老化にともない、組織ダメージの量的増加（活性酸素種、アポトーシス、非酵素的糖化などの関与）に比して組織再生能が低下し、これが組織構築恒常性の破綻、器官としての機能低下へと繋がるということが推定される。再生能についてはこれまでテロメアや細胞周期といった細胞増殖の観点から多くの研究がなされてきた。一方、最近になり幹細胞がさまざまな組織の再構築に関与していることが明らかとなり、さらにそのような幹細胞による組織再構築は組織の恒常性の維持にも重要な役割を果たしていることが示唆されるようになってきた。このような研究の多くは障害臓器や炎症組織での検討となっているが、老化の過程においてもこれらの研究で認められた臓器細胞の再構築能の低下という現象がその恒常性の破綻に関与するということは考えられる。本稿では幹細胞による組織再生についてこれまで我々が行ってきた腎臓での研究を中心に概説し、将来、幹細胞による再生能活性化が抗老化療法として有効に働く可能性について述べたい。

幹細胞の多分化能について

1990年代後半から骨髄幹細胞（血液幹細胞、間葉系幹細胞）、神経幹細胞がそれまで分化することが可能であると考えられていた細胞以外にも様々な体細胞に分化しうることが明らかになった。これは主にgreen fluorescent protein (GFP)やβ-galactosidaseといったマーカー遺伝子のトランスジェニックマウスの幹細胞を移植する実験によって証明されてきた。あるいは雄（男性）の幹細胞を移植された雌（女性）の組織を用いたY染色体のin situ hybridization法などによっても行われた。その結果、表1に示すように骨髄細胞が多様な分化能をもち、骨格筋、心筋、血管平滑筋、時には胚葉系を超えて神経細胞や肺胞上皮細胞、内皮細胞、肝細胞に分化可能であることや、神経幹細胞も血液細胞に分化することが証明された。近年、side population (SP) cellと呼ば

donor cells	recipient organ	cell type	references
bone marrow	liver	oval cells, hepatocytes	Science 1999;284
pancreas	liver	hepatocytes	Nat Cell Biol 2000;2
bone marrow	liver	hepatocytes	Nature 2000;406
bone marrow	heart	myocardium	Nature 2001;410
bone marrow, SP cell	heart	cardiomyocytes, endothelium	J Clin Invest 2001;107
bone marrow	lung	type I pneumocytes	Cell 2001;105
bone marrow	CNS	neurons	Science 2000;290
neural	marrow	multiple hematopoietic lineages	Science 1999;283
bone marrow	muscle	muscle tissues	Science 1998;281
bone marrow	kidney	mesangial cells, endothelium	J Am Soc Nephrol 2001;12

表1 幹細胞の多分化能

連絡先：〒350-8550 埼玉県川越市辻道町1981
 Tel:049-228-3604. Fax:049-226-8451.
 E-mail:timasawa@yahoo.co.jp

れる細胞質領域が少なく、DNAに結合するある種の色素を排出する性質を持つ細胞集団が臓器内で幹細胞としての性質を持つ可能性が示唆されており、またこのSP細胞も多分化能を有することが示されてきている¹。

筆者らも過去に致死量の放射線照射を行ったレシピエントマウスに、GFPトランスジェニックマウスの骨髄を移植し、レシピエントの骨髄細胞をほぼ完全にGFP由来の細胞で置き換え、腎臓内での骨髄由来細胞の動態を解析した²。骨髄移植2週後には糸球体内にGFP陽性細胞は全く認められなかったが（末梢リンパ球はこの時既にほぼ完全にGFPトランスジェニックマウス由来の細胞に置換されていた）、移植4週後より糸球体内に蛍光顕微鏡下で緑色として捉えられるGFP陽性細胞が観察されるようになり、その数は骨髄移植後経過とともに漸増した。共焦点レーザー顕微鏡による微分干渉像と蛍光像の合成解析から、骨髄移植後にGFP陽性となったこれらの細胞（すなわち骨髄由来細胞）はメサンギウム細胞や糸球体内皮細胞であることが示唆された（図1）。また腎間質の線維芽細胞や、血管平滑筋も移植後早期にGFP陽性の骨

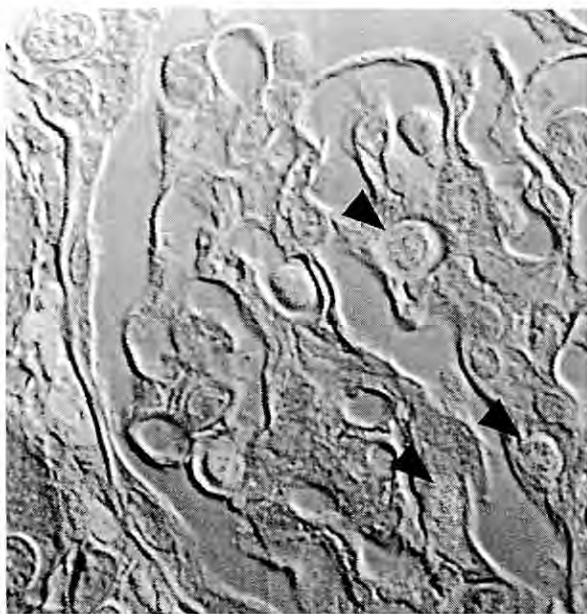


図1 骨髄移植24週後におけるキメラマウス（[GFP → B6]）糸球体の微分干渉像と蛍光像の合成写真。糸球体構成細胞および糸球体周囲の間質にGFP陽性緑色細胞を認めた。矢頭はメサンギウム領域にあるGFP陽性細胞を示す。（文献2より引用）（表紙参照）

髄由来細胞により再構築されることがわかった。これらのマウスは全身に放射線照射を受けており、照射による内皮細胞障害が加わった中での変化であることも考えられるが、骨髄由来細胞は糸球体を含め腎構成細胞に分化することが可能であり、ある条件下では骨髄由来細胞により腎組織が再構築されることをこの実験は世界で初めて示すこととなった。さらに我々は特にGFP陽性となったメサンギウム細胞は、アンギオテンシンIIに対し収縮性を持つことから、機能的にもメサンギウム細胞の特性を有していることも明らかにした。

以上のように、幹細胞は様々な体細胞に分化可能であることから、細胞の消失や欠落により不全に陥った臓器機能を回復させる治療（再生医療）を行う際に有効なtoolとなりえると考えられている。実際に閉塞性動脈硬化症への血管再生³や、心筋梗塞後の欠落した細胞の回復のために幹細胞注入が行われ始めている。しかし私見ではあるが、現在これらの幹細胞を用いた再生医療はその期待度ゆえに臨床的な有効性ばかりが先走っている感がある。現在、幹細胞がどのように個々の目的とする組織細胞へ分化するのかなど基礎的なところは明らかになっておらず、確かに有効な治療となる領域もあるであろうが、慎重な検討も要すると思われる。

骨髄由来細胞による組織再構築の意義

以前、我々は、IgA腎症モデルマウスであるddYマウスに正常マウスからの骨髄を移植すると、その腎症が軽減することを報告していた⁴。当初、骨髄移植後に腎糸球体障害が軽減する機序として骨髄移植後に免疫担当細胞がドナー由来のものと置換されることにより免疫系が再構築されたためと考えていた。しかし、上述のように骨髄移植後には免疫担当細胞だけでなく腎臓構成細胞自体も骨髄由来細胞で再構築されることがわかり、骨髄移植後の組織修復過程に関与している可能性を考えた。そこで、IgA腎症モデルマウスにGFPトランスジェニックマウス（腎障害は認められないC57BL/6マウス由来）の骨髄を移植して検討を行った。骨髄移植後、同週齢のddYマウスに比し明らかに腎障害は軽減し、免疫グロブリンの糸球体メサンギウム領域への沈着も軽減した。しかし、全体としてはその糸球体障害は軽減しているものの、同一個体内でも糸球体ごとに免疫グロブリンの沈着程度は異なっていた。この違いは組織が再構築をする速度の違いではないかと考えた。そこで、糸球体内のGFP陽性細胞数と糸球体内免疫グロブリン沈着程度の相関を見たところ、これらは逆相関にあり、GFP陽性の骨髄由来細胞により組織再構築がよりなされている糸球体ほど免疫グロブリンの沈着は軽減していたことになる。また定量化は行えないが、緑色で標識されたGFP陽性細胞が存在する部位と、赤色蛍光で標識した抗体を用いて検出した免疫グロブリン沈着部位は異なっており、骨髄由来細胞で再構築された領域では免疫グロブリン沈着は軽減しているようであった。この場合、組織再構築は骨髄由来の細胞でのみ行われているとは考えられず、このGFP陽性細胞数は、その部位における組織再構築の程度を反映しているものと考えている。これらの実験から、腎糸球体が正常組織構築を維持するためには、障害を受けたり、退廃した組織がすばやく処理され再構築されることが必要ではないかと考えるに至った。例えば、糖尿病性腎症で認められる糸球体結節病変は、腎移植の後に血糖が正常化されてもその組織構築が正常に復するまで10年という歳月を要する⁵。一方、よく知られる溶連菌感染後の糸球体腎炎の組織病変はその修復に年を要さない。糖尿病性腎症において血糖は正常化されても尚、糸球体病変が持続する要因として、細胞外基質の構成成分の異

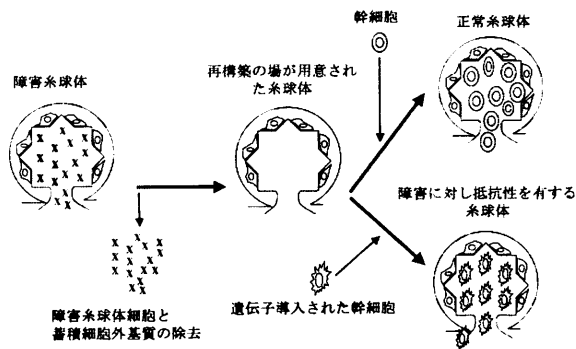


図2 加齢糸球体を正常組織構築へと再生するストラテジー概略図。加齢糸球体を含めメサンギウム基質の増加を認める糸球体においては、障害組織の除去効率が低下しているなどの再構築能が低下した状態にあると考えられる。そこで、このような糸球体病変を改善するために再構築を促進させることが糸球体病変修復に有効に働く可能性がある。そこで第1段階として糸球体中の障害組織を取り除き、糸球体に再構築される場を用意しなければならない。その後、幹細胞が適切にリクルートされ分化すれば糸球体に修復されると考えられる。あるいは糸球体周囲の免疫的環境、血行動態に変化がなければ再び糸球体病変は再発すると考えられる。そのような場合、幹細胞に疾患抵抗性遺伝子を導入し、目的の細胞に分化させることが可能であれば疾患抵抗性を有する糸球体を再生することが可能となるかもしれない（文献9図を改変）。

常や、あるいは糖化といった糸球体内に作られた環境が組織再構築の速度をおとめていると考えられるのではないだろうか。老化腎においては糸球体を含め、繊維化が促進し、硬化糸球体が出現する。繊維化を処理すべく、血管新生から始まる組織再構築を促すことができれば、老化腎を再生することが可能となるであろう。

確かに、マーカー遺伝子トランスジェニックマウス骨髄の移植後にレシピエントの心筋⁷や骨格筋を障害させることにより、その後の組織修復過程において骨髄由来細胞が参画することが示されているように、骨髄由来細胞による組織の再構築は、失われた臓器の機能を回復させる。一方、我々の実験から示されるように、傷害された組織が、より早く正常な組織再構築を行うことができれば、正常な組織へと復することができるであろう。そしてそこには骨髄由来の細胞も参画しえるものと考えられる。

老化組織において組織再構築を促進する試み

我々は障害腎組織における再構築能を促進させることにより、正常組織構築を復活させる試みを行っている。そのためには以下の要素が必要となり、今後各々につき詳細な検討がなされなければならない。まず、障害を受けた細胞が処理され再構築が行われる場が用意される段階が必要である。同時に、蓄積された細胞外基質成分は処理される必要がある。次に、処理された組織を再構築すべき幹細胞を選択しなければならない。そしてそれら

をどのように目的の場所に移動させ、そして適した細胞に分化させるかも検討しなければならない。

我々は第一段階として傷害された細胞および蓄積した細胞外基質を処理する試みを行った。先にも述べたが、糖尿病性腎症においては、膵移植がなされ血糖が正常化した後も、10年という歳月をかけその組織構築は正常化する。糖尿病性腎症においてメサンギウム領域の細胞外基質は増加し、その成分も正常と異なり間質型の細胞外基質成分が認められるようになる。さらにこれらの細胞外基質は糖化を受けている。こうした細胞外基質はmatrix metalloproteinaseにて処理されにくく、組織再構築が生じにくい状況下にあると考えられる⁸。同様にメサンギウム領域の細胞外基質が増加する様々な病態下（老化腎、慢性糸球体腎炎）においても正常な再構築が行われにくくなっているものと思われる。我々はIgA腎症モデルマウスであるddYマウスを用い以下の実験を行った。ddYマウスでは加齢に伴いメサンギウム領域にIgAが沈着し、メサンギウム細胞外基質の増加が認められ、ヒトIgA腎症と類似の病理像を呈する。IgA腎症が発症した後のddYマウスに、障害組織を処理するためハブ毒を投与した。ハブ毒は強力なプロテアーゼであり、これまでメサンギウム融解を伴う腎炎を誘導するために使用されてきた。我々はこのハブ毒をIgAが沈着し障害されたメサンギウム細胞と増加した細胞外基質を処理するために使用を試みた。その結果、ハブ毒投与1日後より沈着していたIgAは消失し始め、3日後には大部分の沈着IgAは消失した。これは顕微鏡でみれば明らかなのだが、IgAが沈着していたメサンギウム細胞が融解し消失しているため、それに伴いIgA沈着も消失したと考えられる。強力なプロテアーゼであるハブ毒を投与することによって障害されたメサンギウム細胞と沈着IgAは予想通り消失し、再構築が行われる場を作ることができた⁹。しかし6日後、メサンギウム細胞が再生してくるに従いIgA沈着は再び認められるようになり、骨髄移植24日後にはIgAの沈着は元どおりメサンギウム領域に強く認められるようになった。これは免疫系が正常化されていない（IgA腎症では高分子量IgAが血中に増加している）ために糸球体の再構築とともに再びIgAが沈着してしまったものと考えられる。しかし、ハブ毒により我々は障害糸球体組織を除去しえ、また糸球体に再構築をする場を提供できることはこの実験にて確認しえた。

次に、幹細胞の選択である。骨髄幹細胞、組織幹細胞、神経幹細胞、血管内皮前駆細胞などが候補になってくる。組織幹細胞は、side population cell (SP細胞)として各種の臓器から検出され、多分化能が示されているものがあり、腎臓内にもSP細胞が存在することが報告されている（これらの細胞群が糸球体の再構築に関与しているのかは不明）。一方で近年、幹細胞数が組織構築の維持に重要である可能性が出てきた。例えば、血液中の血管内皮前駆細胞の数が少なくなると、心血管イベントの危険度は高くなり、また内皮細胞機能も低下することが示されている。またエストロゲンは流血中の血管内皮前駆細胞の数を増加させることや、それとともにこれらの増

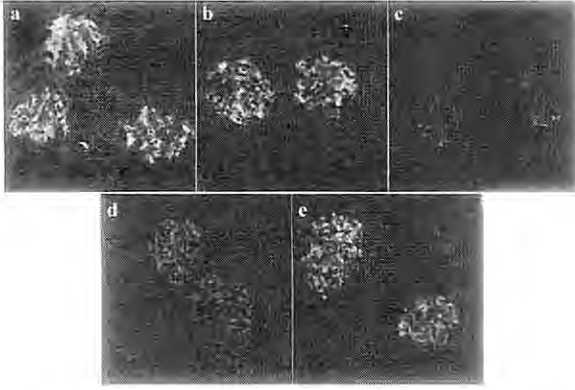


図3 IgA腎症モデルマウスにハプ毒を投与した後の糸球体内IgA沈着の推移。IgA腎症モデルマウス（40週齢 ddYマウス。メサンギウム領域にIgAが沈着）にハプ毒を投与した後、腎組織を抗IgA抗体にて染色した。ハプ毒投与直後はメサンギウム領域に強いIgAの沈着を認めたが (a)、1日後 (b) にはIgAの沈着は軽減し始め、3日後 (c) にはほぼ沈着が消失する糸球体も認められた。しかし6日後 (d) には再びIgA沈着が増強し始め、21日後 (e) には再び強いIgAの沈着をメサンギウム領域に認めるようになった（文献9より引用）。

加した血管内皮前駆細胞は内皮細胞障害後の修復過程に速やかに参画し、正常な血管再構築に重要な役割を果たすことが報告されている⁷。これまでも抗老化療法としてのホルモン（エストロゲン）補充療法は注目されてきたが、これらの研究結果はエストロゲンが幹細胞の数を増加させることにより正常な組織再構築を促すという、これまで考えられていなかった付加的な機序を通じて抗老化作用を発揮する可能性を明らかにした。一方、腎疾患についても糸球体硬化症モデルマウスのエストロゲンを欠落させると糸球体硬化がより早く重度に進展するという報告があることと考え合わせると、エストロゲンは幹細胞の賦活化を通じ腎の正常組織構築維持にも寄与している可能性がある¹⁰。

そこで、我々は前述のハプ毒投与のモデルを用いて、ハプ毒投与後の糸球体再構築がなされる期間において骨髓細胞の輸注を行った。骨髓細胞はその後の動態を追うためにGFPトランスジェニックマウスから得た。ハプ毒投与後1,3,5,7日目に骨髓細胞を尾静脈より投与した。この実験には2つの目的があった。1つは糸球体修復過程で幹細胞数を他動的に増加させることで、糸球体修復が改善するかを確認することで、もう一つはその後投与した幹細胞が糸球体構成細胞に分化し再構築に関与するかを確認することであった。この実験では、放射線照射はしていない。移植後に骨髓および末梢リンパ球のFACS解析を行ったところドナー由来のGFP陽性細胞は認められず、本方法は骨髓移植というよりは骨髓輸注といえる。しかし残念ながら骨髓輸注後に糸球体修復過程を検討したところ、骨髓投与群と骨髓非投与群との間に修復程度に差は認められなかった。また併せて、糸球体内にGFP陽性細胞は認められず、骨髓輸注という方法で

は糸球体構成細胞を骨髓由来細胞で再構築させることはできなかった。この結果は以前我々がGFPトランスジェニックマウス骨髓を移植した結果、骨髓由来細胞が糸球体構成細胞に分化可能であったという結果とは相違があるが、この場合放射線照射を行い骨髓がドナー由来の細胞で置換される条件を選択していることから、骨髓内に存在する骨髓細胞が糸球体再構築に参画するのかもしれない。あるいは放射線照射という手技が内皮細胞障害を誘発し、骨髓由来細胞を動員し分化させるべく働いた可能性もある。骨髓移植をすれば、骨髓細胞は糸球体構成細胞に分化することが可能であるが、今後、幹細胞を用いて糸球体疾患を治療する方法論を確立しようとする場合、やはり骨髓細胞がどのように糸球体内に呼び込まれ、そして分化するのかを明らかにしなければならないようである。

現在、骨髓細胞が糸球体構成細胞に分化可能であることは、他研究者も確認しておりほぼ間違いないと思われる。PDGFやVEGFがそのノックアウトマウスやレセプターのノックアウトマウスを用いた解析から、腎発生過程においてメサンギウム細胞や内皮細胞の形成に必須であることが示されている¹¹。これらの事実から、PDGFやVEGFは糸球体修復過程においてもメサンギウム細胞や内皮細胞の動態に重要な役割を果たしていると考えられている。確かに、組織修復過程においては、発生過程において認められる分子発現機構が模倣されることが多いが、腎糸球体疾患の場合もそれが当てはまるかは明らかでない。今後、糸球体障害後の糸球体修復過程において、どのような因子が、どのような幹細胞を、どのように動員するのか、そしてどのように分化を誘導するのかを明らかにしなくてはいけない。障害を受けた糸球体に対しその修復過程を促進し、あるいは正常に行われなくなった修復過程を正常化させることにより老化腎を再生させるため更なる詳細な検討を加えていきたい。

文献

1. Asakura A, Rudnicki MA. Side population cells from diverse adult tissues are capable of in vitro hematopoietic differentiation. *Exp Hematol.* 2002;30:1339-45.
2. Imasawa T, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Nagasawa R, Okabe M, Maruyama N, Hosoya T, Ohno T. The potential of bone marrow-derived cells to differentiate to glomerular mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1401-9.
3. Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T; Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators. Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow

- cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360:427-35.
4. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, Schumichen C, Nienaber CA, Freund M, Steinhoff G. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*. 2003;361:45-6.
 5. Imasawa T, Nagasawa R, Utsunomiya Y, Kawamura T, Zhong Y, Makita N, Muso E, Miyawaki S, Maruyama N, Hosoya T, Sakai O, Ohno T. Bone marrow transplantation attenuates murine IgA nephropathy: role of a stem cell disorder. *Kidney Int*. 1999;56:1809-17.
 6. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339:69-75.
 7. Strehlow K, Werner N, Berweiler J, Link A, Dirnagl U, Priller J, Laufs K, Ghaeni L, Milosevic M, Bohm M, Nickenig G. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation*. 2003;107:3059-65.
 8. Mott JD, Khalifah RG, Nagase H, Shield CF 3rd, Hudson JK, Hudson BG. Nonenzymatic glycation of type IV collagen and matrix metalloproteinase susceptibility. *Kidney Int*. 1997;52:1302-12.
 9. Imasawa T. Roles of bone marrow cells in glomerular diseases. *Clin Exp Nephrol*. 2003;7:179-85.
 10. Elliot SJ, Karl M, Berho M, Potier M, Zheng F, Leclercq B, Striker GE, Striker LJ. Estrogen deficiency accelerates progression of glomerulosclerosis in susceptible mice. *Am J Pathol*. 2003;162:1441-8.
 11. Soriano P. Abnormal kidney development and hematological disorders in PDGF beta-receptor mutant mice. *Genes Dev*. 1994;8:1888-96.

Activation of regenerative capacity to repair aged organs

Toshiyuki Imasawa^{1,2}, Tetsuya Mitarai¹, Naoki Maruyama²

¹Division of Nephrology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama, Japan

²Department of Molecular Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo, Japan

Summary

During aging process the degeneration of cells and loss of regenerative capacity are enhanced. Consequently, dysregulation of cellular homeostasis introduces the gradual decline of organ functions. Previously, loss of regenerative capacity could be accounted for by genetically determined telomere shortening and/or apoptosis in senescent state. However, recent reports suggest the alternative mechanism as decrement of the ability of organ replacement by progenitor cells or resident stem cells. Stem cells enable the body to replace injured cells. They are responsible for the continuous renewal of organs and for regenerative capacity. In addition, there is a large numbers of evidence indicating that the concept of organ-specific stem cells could be extended to include populations of pluripotential stem cells. Those are able to contribute to the renewal of quite different lineages, even in tissues from a separate germ layer. These facts make us to consider the possibility of replacement therapy using stem cells for aged and damaged tissues. In aged organs, damaged or senescent cells may not to be deleted because of abnormal matrix component surrounding them. Therefore, at the first step of cell replacement therapy, the senescent tissues should be taken off to prepare the space where new tissues are regenerated. There are several subjects to be solved. Selecting the source of stem cells is also critical. It must be elucidated how committed stem cells are recruited to appropriate site to be regenerated. Additionally, it is necessary to investigate the elements involved in this regeneration. While so many problems are now remained, researches of cell replacement therapy pioneer the way to regain missing organ functions with aging.

【研究報告】

老化に伴う免疫抑制性CD4T細胞の出現

清水 淳

東京都老人総合研究所・免疫学的老化研究グループ

要約

生体防御を担う免疫系細胞の一種「CD4⁺CD25⁻T細胞」は、老化に伴い著しい低応答性（機能低下）状態に陥る傾向にある。我々は、1）老齢マウス由来CD4⁺CD25⁻T細胞は、単に低応答性状態にあるのみならず、正常CD4T細胞の活性化を抑制し得ること（即ち、老齢CD4⁺CD25⁻T細胞は免疫抑制機能を獲得していること）を見出した。また既に、2）老齢CD4⁺CD25⁻T細胞の免疫抑制機能を阻害する単クローン抗体（59.32とI.11）を樹立している。本抗体は、老齢CD4⁺CD25⁻T細胞のみならず若齢マウス由来免疫抑制性CD4⁺CD25⁻T細胞の免疫抑制機能をも阻害できるとの結果を得ている。今後、免疫抑制性CD4⁺T細胞の抑制解除機構を分子レベルで明らかにし、上記抗体等を用いた免疫抑制性CD4T細胞の機能操作を通じて、免疫応答の操作・増強法の開発を目指したい。

キーワード：免疫抑制、CD4⁺CD25⁻T細胞

はじめに

生体防御を担う免疫は、様々な細胞群から成っている。その中の一つに、免疫抑制性（Regulatory）CD4T細胞（Treg細胞）がある。Treg細胞の存在を示唆する結果は、以前から数多く報告されていたものの、長らくこの細胞群の実態は不明であった。しかし、CD4陽性CD25陽性T細胞（CD4⁺CD25⁺T細胞）がこの免疫抑制活性を担う細胞であることが報告されて以降、Treg細胞の分化機構、抗原認識機構、抑制機能の制御、更に種々の免疫応答への応用について、近年数多く報告されるに至っている[1-3]。ここではCD4⁺CD25⁻T細胞について紹介すると共に、老化とTreg細胞機能との関係について、我々の研究成果も含めてまとめてみたい。

CD4⁺CD25⁻T細胞

未感作の若齢正常マウス由来末梢CD4T細胞中に、CD25⁺T細胞が約10%存在する。CD25（インターロイキン-2レセプターα鎖）分子はもともとT細胞の活性化に伴い一時的に細胞表面に発現する、いわばT細胞活性化マーカーとして理解されていた。しかしながら未感作であるにもかかわらず、恒常的にCD25陽性のCD4T細胞が存在しているのである。このCD4⁺CD25⁺T細胞を除き、残ったCD4⁺CD25⁻T細胞をT細胞欠如マウスに移入すると、このマウスは様々な自己免疫病を発症するようになる。一方、細胞移入時にCD4⁺CD25⁺T細胞を共移入すると、マウスは自己免疫を発症することはない[4]。更に *in vitro*（試験管内）の解析から、CD4⁺CD25⁺T細胞は抗

CD3抗体でポリクローナルな刺激を与えても、全く増殖反応を呈さず（即ち、アナージー状態にあり）、同時に共存する他のCD4T細胞（例えば、CD4⁺CD25⁻T細胞）の活性化を抑制することが明らかになった[5, 6]。言い換えると、免疫系細胞の中には、自己を攻撃し得る細胞（自己反応性細胞）が存在するものの、CD4⁺CD25⁻T細胞

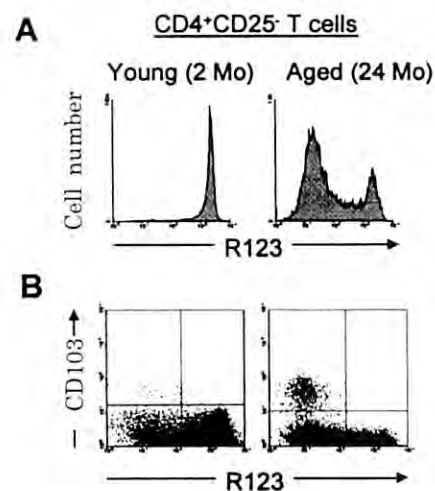


図 1 若齢（2ヶ月齢）、老齢（24ヶ月齢）B6マウス脾細胞からCD25陽性細胞を除去後、CD4T細胞を調製した。(A) これをRhodamine-123 (R123) で染色し、37℃、30分培養後にEPICS Altra で解析した。若齢時には殆どの細胞がR123強陽性であるのに対し、老齢時にはR123弱陽性細胞が著しく増加している。(B) R123染色後、更に抗CD103抗体による染色を行い、同様に解析した。加齢に伴いCD4⁺CD25⁻R123^{lo}CD103⁺T細胞が増加している。

連絡先：〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
Tel:03-3964-3241. Fax: 03-3579-4776.
E-mail:jun@tmig.or.jp

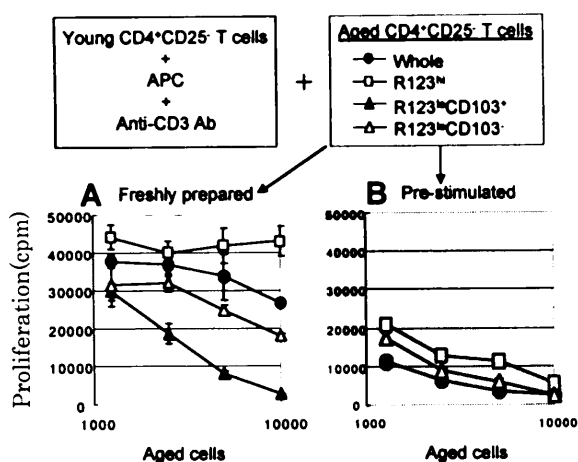


図 2

若齢マウスから調製したCD4⁺CD25⁻T細胞を応答細胞として用い、これを抗原提示細胞 (APC) 存在下、抗CD3抗体によるポリクローナルな刺激を与えた。この時、老齢マウスから調製した各細胞群を共存させ、応答細胞の活性化に対する影響を測定した。若齢CD4⁺CD25⁻T細胞単独では、約45,000cpmをカウントした。(A) 老齢マウスから各種細胞群を調製し、直ぐに解析に用いている。この時、老齢マウス由来CD4⁺CD25⁻R123⁺CD103⁻T細胞に最も強い抑制活性を認めた。(B) 各種細胞群を調製後、*in vitro* で一度刺激培養した後に解析に用いた。*in vitro* での刺激培養を経ることにより、すべての細胞群に抑制活性が認められた。若齢マウスから同様に細胞を調製し、これに抑制活性があるか検討したが、これらには抑制活性は認められなかった。

胞が存在するため自己反応性細胞の活性化は抑制され、自己免疫病を発症することなく、恒常性が保たれていることが明らかになった。この抑制機能を利用することが、移植免疫応答において有効であることも示されている[7]。一方、腫瘍免疫応答のように効率的に誘導されることが期待される免疫応答においては、CD4⁺CD25⁻T細胞の抑制機能は一種の障害と捉えることができる。実際に、生体からCD4⁺CD25⁻T細胞を除く、あるいはその数を減らすことが抗腫瘍免疫応答の効率的誘導につながる事も示されている[8, 9]。

CD4⁺CD25⁻T細胞の抑制機構は不明な点が多い。「抑制性細胞」と「抑制を受ける細胞」間での直接相互作用が必要とする報告が多い[5, 10]。一方、IL-10、TGF- β 等の可溶性因子が抑制を担うとする報告もあるが、まだ議論の多いところである[11, 12]。またCD4⁺CD25⁻T細胞上に発現しているCTLA-4分子を介した刺激が抑制機能の発現には必要で[13, 14]、一方、GITR分子を介したシグナル伝達が抑制機能の解除に至ることも示されている[15, 16]。最近、マウスおよびヒトの遺伝性自己免疫疾患の原因遺伝子として同定された転写因子FoxP3が、CD4⁺CD25⁻T細胞の発生・抑制機能の発現に必須であることも報告されている[17-19]。

その他の免疫抑制性細胞

CD4⁺CD25⁻T細胞は正常な状況下に発生・分化した細胞群である。このような内在性の抑制性細胞としては他にNKT細胞の存在も知られている。一方、IL-10依存性に誘導される免疫抑制性T細胞 (Tr1細胞) や、抗原を経口投与することにより誘導され、TGF- β 依存的に抑制機能を発揮するTh3細胞が、誘導性Treg細胞として知られている。また近年、CD4⁺CD25⁻T細胞中にも別の抑制性細胞群が存在することを示唆する結果も報告されてきている[20-25]。

老化と免疫抑制機能

免疫機能は一般的に、老化に伴い低下することが知られている[26, 27]。これは老齢時における易感染性と直接的にかかわる問題である。我々は老齢マウスを用い、老化に伴う免疫抑制機能の変化について検討した。CD4⁺CD25⁻T細胞の数は加齢に伴い僅かに増加する傾向にあった。また細胞レベルで個々の細胞の抑制機能が亢進している可能性について検討したところ、若齢時と同等の抑制機能を認めた[28]。つまり、CD4⁺CD25⁻T細胞の抑制機能は加齢による影響を受けていなかったのである。

一連の解析の過程で、我々は老齢マウス由来CD4⁺CD25⁻T細胞の反応性が著しく低下しているとの結果を得た。正確に言うと、20~24ヶ月齢マウスの約70%においてCD4⁺CD25⁻T細胞の低応答性を認めたのである。残りの30%は、若齢マウスと比してほぼ同等の反応性を維持していた。前述のとおり、CD4⁺CD25⁻T細胞はデフォルト状態として抗原刺激に対し不応答性を呈す。そこで老齢マウス由来CD4⁺CD25⁻T細胞も、低応答性へと機能変化すると同時に、この時免疫抑制機能を呈すのではないかと考えた。この可能性を検討したところ、老齢CD4⁺CD25⁻T細胞に免疫抑制機能を観察したのである。即ち、CD4⁺CD25⁻T細胞は加齢に伴い低応答性へと機能低下すると共に、その一方で免疫抑制活性を獲得していることを見出した[29]。更に、CD4⁺CD25⁻T細胞中の如何なる細胞群によりこの免疫抑制活性が担われているのか検討した。CD4⁺T細胞は加齢に伴いメモリーT細胞の割合が増えてくることが知られている。そこで老齢CD4⁺CD25⁻T細胞をメモリーT細胞マーカーであるCD44、CD45RB等の発現量に基づき各々分画したが、この試みは成功しなかった。CD4⁺T細胞のRhodamine-123 (R123) による染色は、加齢と共に著しく変化することが知られている (図1 A)。R123はP-Glycoprotein (P-gly) 分子を介し細胞内へ一旦取り込まれ、その後一部は細胞外へと排出される。このR123染色で認められる変化がT細胞機能と如何に関連しているのか不明であるが、R123による染色は安定したマーカーとしての有用性がある[30-33]。即ち、前述のメモリーマーカーはT細胞活性化に伴い発現パターンが変動するが、R123染色はT細胞活性化前後にほとんど変化を認めない。そこでR123染色強度に基づき、老齢CD4⁺CD25⁻T細胞を分画したところ、R123⁺分画にのみ抑制活性を認めたのである (図2)。また最近、抑制性細胞集団のマーカーとし

て一部で用いられているCD103について検討したところ[34]、R123⁺CD103⁺分画に最も強い抑制活性が認められた(図2)。若齢マウスのCD4⁺CD25⁻T細胞を同様に染色した場合と比較すると、加齢に伴いR123⁺CD103⁺T細胞群の増加が認められる(図1B)[35]。これらの結果は、老齢時の免疫細胞群を抑制性細胞に着目してスクリーニングする際に、R123、CD103が有用な免疫学的老化マーカーである可能性を示唆するものである。

老齢マウス由来免疫抑制性CD4T細胞

老化に伴いCD4⁺CD25⁻R123⁺CD103⁺T細胞は、その割合を増す。この抑制性CD4T細胞の機能を制御することは、老化に伴うCD4T細胞機能の低下を改善する上で重要な意義がある。我々は先ず、上記細胞群の抑制機能を解除することを試みた。In vitro で予め刺激培養した老齢マウス由来CD4⁺CD25⁻T細胞をラットに免疫し、このラット脾細胞からB細胞ハイブリドーマを作製し、上記免疫抑制機能を阻害する抗体をスクリーニングした。その結果、2種類の抗体(59.32とI.11)を樹立した。この抗体の認識分子は、マウスが若齢・老齢にかかわらず全ての脾細胞に発現していた。本抗体は、免疫沈降・Western Blotting に用いることが出来た。そこで各抗体の認識分子を濃縮(免疫沈降)し、Western blottingを行ったところ、59.32とI.11は同一分子を認識していることが明らかになった。抗体の認識分子を質量分析にかけ、データベース解析を行ったところ、本抗体の認識分子候補として既知の分子が挙がってきた。この既知分子のトランスフェクタントを作製し、本抗体で染色したところ、抗体は既知分子を認識することが確認できた。本抗体の認識分子は全ての細胞に発現しているが、本抗体が抑制性T細胞にAgonisticに作用することが、抑制機能の解除に重要であることを確認している。入手可能なこの認識分子に対する単クローン抗体を用い、これらに同様の免疫抑制機能を阻害する活性があるか検討したところ、調べた6種類の抗体にその活性は全く認められなかった。この結果は、今回樹立した抗体が他の抗体と異なる部位を認識している可能性を示唆している。そこで、認識分子の様々なドメインを欠如したミュータントトランスフェクタントを作製・解析したところ、実際に59.32とI.11は他の抗体と異なる部位を認識していることが確認できた(論文投稿中)。現在、59.32及びI.11抗体により誘導される特異的变化について解析を進めている。

おわりに

Treg細胞及び老化に伴う免疫抑制性CD4T細胞についてまとめてみた。何が、老化に伴う免疫抑制性CD4T細胞集団の出現誘因となっているのか。また、その存在意義は何なのか。この細胞群を除くこと、あるいは出現を遅らせることにより、老齢時においても正常な(CD4T細胞の)免疫応答が誘導できるのか。多くの課題が残されている。これら課題に取り組む際に、前述の新規抗体は有用な材料になると考えている。

引用文献

1. Mason D, Powrie F: Control of immune pathology by regulatory T cells. *Curr Opin Immunol* 10:649-655, 1998
2. Shevach EM: CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2:389-400, 2002
3. Sakaguchi S: Regulatory T cells: mediating compromises between host and parasite. *Nat Immunol* 4:10-11, 2003
4. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 155:1151-1164, 1995
5. Takahashi T, Kuniyasu Y, Toda M, et al: Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/suppressive state. *Int Immunol* 10:1969-1980, 1998
6. Thornton AM, Shevach EM: CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production. *J Exp Med* 188:287-296, 1998
7. Cobbold SP, Nolan KF, Graca L, et al: Regulatory T cells and dendritic cells in transplantation tolerance: molecular markers and mechanisms. *Immunol Rev.* 196:109-24, 2003
8. Shimizu J, Yamazaki S, Sakaguchi S: Induction of tumor immunity by removing CD25⁺CD4⁺ T cells: a common basis between tumor immunity and autoimmunity. *J Immunol* 163:5211-5218, 1999
9. Onizuka S, Tawara I, Shimizu J, et al: Tumor rejection by in vivo administration of anti-CD25 (interleukin-2 receptor alpha) monoclonal antibody. *Cancer Res* 59:3128-3133, 1999
10. Shevach EM: CD4⁺CD25⁺ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat Rev Immunol* 2:389-400, 2002
11. Nakamura K, Kitani A, Strober W: Cell contact-dependent immunosuppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta. *J Exp Med* 194:629-44, 2001
12. Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, et al: Human CD4⁺CD25⁺ regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells. *J Exp Med* 196:247-253, 2002
13. Takahashi T, Tagami T, Yamazaki S, et al:

- Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Exp Med* 192:303-310, 2000
14. Read S, Malmstrom V, Powrie F: Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25⁺CD4⁺ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J Exp Med* 192:295-302, 2000
 15. Shimizu J, Yamazaki S, Takahashi T, et al: Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR breaks immunological self-tolerance. *Nat Immunol* 3:135-142, 2002
 16. McHugh RS, Whitters MJ, Piccirillo CA, et al: CD4⁺CD25⁺ immunoregulatory T cells: gene expression analysis reveals a functional role for the glucocorticoid-induced TNF receptor. *Immunity* 16:311-23, 2002
 17. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299:1057-1061, 2003
 18. Khattri R, Cox T, Yasayko S-A, et al: An essential role for Scurfin in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *Nat Immunol* 4:337-342, 2003
 19. Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY: Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol* 4:330-336, 2003
 20. Zheng SG, Gray JD, Ohtsuka K, et al: Generation ex vivo of TGF-beta-producing regulatory T cells from CD4⁺CD25⁻ precursors. *J Immunol* 169:4183-4189, 2002
 21. Stephens LA, Mason D: CD25 is a marker for CD4⁺ thymocytes that prevent autoimmune diabetes in rats, but peripheral T cells with this function are found in both CD25⁺ and CD25⁻ subpopulations. *J Immunol* 165:3105-3110, 2000
 22. Graca L, Thompson S, Lin CY, et al: Both CD4⁺CD25⁺ and CD4⁺CD25⁻ regulatory cells mediate dominant transplantation tolerance. *J Immunol* 168:5558-5565, 2002
 23. Uraushihara K, Kanai T, Ko K, et al: Regulation of Murine Inflammatory Bowel Disease by CD25⁺ and CD25⁻CD4⁺ Glucocorticoid-Induced TNF Receptor Family-Related Gene⁺ Regulatory T Cells. *J Immunol* 171:708-716, 2003
 24. Apostolou I, Sarukhan A, Klein L, et al: Origin of regulatory T cells with known specificity for antigen. *Nat Immunol* 3:756-763, 2002
 25. Oida T, Zhang X, Goto M, et al: CD4⁺CD25⁺ T cells that express latency-associated peptide on the surface suppress CD4⁺CD45RB^{high}-induced colitis by a TGF-beta-dependent mechanism. *J Immunol* 170:2516-2522, 2003
 26. Miller RA: Aging and immune function. *Int Rev Cytol* 124:187-215, 1991
 27. Miller RA, Garcia G, Kirk CJ, et al: Early activation defects in T lymphocytes from aged mice. *Immunol Rev* 160:79-90, 1997
 28. 清水 淳, 山崎小百合, 坂口志文: CD25⁺T細胞除去による抗腫瘍免疫の誘導と加齢の影響. *東京都老年学会誌* 6: 257-260, 1999
 29. Shimizu J, Moriizumi E: CD4⁺CD25⁻ T cells in aged mice are hyporesponsive and exhibit suppressive activity. *J Immunol* 170:1675-1682, 2003
 30. Chaudhary PM, Mechetner EB, Roninson IB: Expression and activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in human peripheral blood lymphocytes. *Blood* 80:2735-279, 1992
 31. Chaudhary PM, Roninson IB: Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells. *Cell* 66:85-94, 1991
 32. Endicott JA, Ling V: The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu Rev Biochem* 58:137-71, 1989
 33. Roninson IB: The role of the MDR1 (P-glycoprotein) gene in multidrug resistance in vitro and in vivo. *Biochem Pharmacol* 43:95-102, 1992
 34. Lehmann J, Huehn J, de la Rosa M, et al: Expression of the integrin alpha Ebeta 7 identifies unique subsets of CD25⁺ as well as CD25⁻ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13031-13036, 2002
 35. Shimizu J, Moriizumi E: Aging-dependent generation of suppressive CD4⁺CD25⁺R123⁺CD103⁺ T cells in mice. *Eur J Immunol* 33:2449-2458, 2003

Aging-dependent generation of suppressive CD4⁺CD25⁻R123^{hi}CD103⁺T cells in mice

Jun Shimizu, Ph.D.

Immunological Aging Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology,
35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo, 173-0015, Japan

Summary

Advancing age is associated with significant alterations in immune functions, including a decline in CD4 T cell function in both mice and humans. In our previous report, we showed that CD4⁺CD25⁻ T cells in aged (24-month-old) mice, especially after in vitro pre-stimulation of these cells, exhibit hyporesponsive and suppressive properties. We examined here whether the suppressive activity of aged CD4⁺CD25⁻ T cells was ascribed to a particular population included in them. The in vitro analyses revealed that cell-populations rapidly extruding Rhodamine-123 (R123) (referred to as R123^{hi} cells) in aged CD4⁺CD25⁻ T cells have a more potent suppressive function compared with R123^{hi} populations. Both populations became individually stronger in their suppressive activity after pre-stimulation than before pre-stimulation. Furthermore, the R123^{lo} population in young CD4⁺CD25⁻ T cells also had different properties from R123^{hi} T cells: low responsiveness, no additive effect in proliferation assays, and the gain of a suppressive function after in vitro pre-stimulation. Taken together, these results suggest that CD4⁺CD25⁻R123^{lo} T cells are an unique population in whole CD4⁺CD25⁻T cells. This population exists in the early stage of the life span, and the properties in this population become obvious with aging, that is the gain of their suppressive activity.

Key words: Aging, Suppression, Rhodamine-123, CD4⁺CD25⁻T cells

【随 筆】

「老化制御指標設定の研究」研究班：思い出すままに

入來正躬

山梨県環境科学研究所

私は1972年に開設された東京都老人総合研究所に赴任して老化についての研究を始めさせて頂いた。

その頃は、1960年代の初めに欧米において生体の老化が科学的解析の対象として注目を集めるようになりつつあったのに遅れて、日本でも人口の高齢化に伴う国の施策の科学的根拠の確立の必要性が認められるようになった時期である。しかし当時はまだその必要性は認知されておらず、文部省、厚生省とも研究助成にも冷淡であった。わずかに恩賜財団浴風会での尼子富士郎博士の長年に亘る研究や、科学技術庁が主管する放射線医学総合研究所での原子爆弾症との関連において放射線が老化を促進する可能性についての研究などが行われているにすぎなかった。従って、老化とは、老化研究とは何かなど、全く基礎的な問題から検討を始めなければならなかった。

このような情勢のなか、1975年より約2年の調査期間の後、1977年より「老化制御指標設定の研究」始められ、1989年まで10年以上継続して行われた。この研究は理化学研究所が科学技術庁の国費を使って行ったもので、研究委託先として東京都老人総合研究所がえらばれ、研究班長は太田邦夫東京都老人総合研究所所長がつとめられた。

私は研究班長太田邦夫先生を補佐する実行部隊として、東京都老人総合研究所大橋望彦博士、理化学研究所金子一郎博士とともに参加させて頂いた。両博士と、時に太田先生を混えて繰り返したブレインストーミングをなつかしく思い出している。

「老化制御指標設定の研究」研究班には、当時の老化研究に興味をもつ研究者のほとんどが参加していた。この集まりを基盤として、全国規模において医学、薬学、理学、農学など自然科学の多数の専門分野にわたる研究者を包含した日本基礎老化研究会が誕生したのは1977年である。研究会はその後1981年に学会となった。このようにして、日本老年医学会とともに医療の実践面から基礎生物学的面に及ぶ研究体制が確立し、発展をつづけることが出来るようになった。

この機会に日本基礎老化研究会・学会の立ち上がりとともに「老化制御指標設定の研究」研究班で特に問題とされていたことを思い出すままに記してみたい。温古知新、今の進んだ研究に少しでも役に立つことがあれば望外の幸である。

研究は1977年より1989年まで10年以上に亘り継続して行われ、3期に分れていた。各期に重点をおいた研究

課題を簡略に表にして示した。

まず最初に問題となり、最後まではつきりさせることが出来なかったのは「老化制御指標とは何か」ということである。

研究推進の基本構想で太田邦夫委員長は次のように書かれている。

「老化制御指標の設定に関する研究の目標は、老化制御を可能にするための手段を老化制御指標に及ぼす効果によって策定することである。このためには、その前段階では老化制御指標を設定し、かつ制御の可能性について模索することが必要である。この段階に達するためには、まずはじめに、老化の指標となるべきものを設定し、できればこの指標が老化制御指標の主要なものをすべて含むことを確かめる必要がある。」

老化制御、制御指標、老化指標など定義することの難しい表現が使われており、はつきり定義して使うことが出来なかった。しかし各人が各人なりに判断して老化制御指標の設定を研究し、老化研究の推進に大きく寄与することが出来たのは幸であったと思っている。

I期の中心課題の1つは、実験動物の検討であった。個体レベルの老化の研究では、1つの実験の期間として寿命の長さが必要である。従って寿命の長い動物では研究期間が長くなり効果的でないので、寿命の短い動物が望ましい。更にその動物の老化が人の老化に近いものであることが望ましい。

ヒトに近く、老化研究に最も有効な実験動物を霊長類から下等動物まで、いろいろの動物について研究班で検討された。たとえば「トガリネズミ」。はじめは寿命約1年と報告されて注目された。しかし飼育条件がよくなると寿命は次第に長くなり、特に短命ではなかった。

いろいろの検討の結果、今ではラットとマウスが老化研究でも用いられている。寿命が約3~4年と比較的短いこと、いろいろの研究にひろく用いられているので、ラボラトリー・データが多数蓄積されており、容易に利用出来ることが大きな利点である。

しかし、ラット、マウスでも老化するまでに3~4年の飼育期間が必要であり、そのため老化ラット、老化マウスを入手することが困難で、また高価でもある。研究班でも老化動物の育成と供給が特に重要であるとされ、研究支援組織として老化動物飼育施設が理化学研究所内において正式に立案され、予算も査定されたが、不幸にして諸般の事情により極めて少部分が不完全な形で実現したにとどまった。II期、III期を通じて老化動物の供給が不足せざるを得なかったことは残念である。未だに実験動物の確保が老化研究のネックの一つである。

連絡先：〒403-0005 山梨県富士吉田市上吉田字剣丸尾5597-1

Tel:0555-72-6211. Fax:0555-72-6204.

E-mail:iriki@yies.pref.yamanashi.jp

老化の生物学的指標に関する研究では、細胞レベルでの老化指標についての研究が熱心に行われ、成果をあげることが出来た。細胞を理想的環境においても、ある期間分裂を繰り返したあとで分裂しなくなることはHayflickが1961年に報告し、細胞老化の研究がスタートした。その後多数のヒトを含めた哺乳動物培養細胞系が標準系列として確立され、研究に用いられるようになり、細胞老化の研究が飛躍的に進んだ。

本研究班でも、老化を真核生物の特異現象として理解するなら老化指標は必然的に核機能、とくに遺伝情報およびその発現機構の変化の中にその最も基本的なものが認められるべきであるという仮説に立って種々のパラメータが検討され、成果をあげることが出来た。

Ⅱ期(1980~1982)のはじめに、Ⅰ期で検討された老化指標は広範かつ多水準性で、Ⅱ期での候補となる研究が多すぎたため、研究連絡委員会であらかじめテーマをしばらざるを得なかった。

Ⅱ期でテーマをしばるときに、大きな問題となったのは「動脈硬化症」についての研究をこの研究班に含めるか否かであった。

老化現象には少なくとも生理的な要素と病的な要素とが関与している。制御の標的を病的面に限るのであれば老化制御は医療そのものにすぎない。動脈硬化症は、老化と密接するが別個の問題であり、すでに国内でも数多くの研究が行われているとの理由でとりあげられなかった。

検討の結果、「個体水準で重要なホメオスタシス機構における老化指標とその制御」と、「高等生物における分裂終了細胞群の老化指標」の2つがとりあげられた。

一方、老化の機構解明の鍵を握る可能性のある遺伝子異常の研究を、その重要性にかんがみ特にとりあげることとなり、Werner 症候群の研究班が組織された。Werner 症候群はヒトにおける老化現象の総合的理解に役立つものと期待された。Werner 症候群症例は欧米に比し日本に比較的多い。この研究班のその後の活躍は目ざましかった。

第Ⅲ期(1983~1986)は、Ⅰ、Ⅱ期のまとめの期間として、生体構成の各水準、臓器系における老化指標の制御可能性とその制御による個体老化への効果の検証が行われた。形質発現機構、防御修復機構、恒常性調節機構、供給機構、行動機構の形でまとめられている。

細胞、組織、臓器、個体の各階層について、老化あるいはその他に関連する障害には修復機構が作用するので、障害を早期に検出しその修復を援助することは老化制御につながるし、また、障害を除去し、代償し、ホメオスタシスの末期的変調を防止することも、寿命の延長や機能の保持につながるはずである。これらの各段階についてはすでに老化指標としての知見が累積しているが、今後の研究によって新しく発見される可能性もある。また、老化制御指標発見の過程では、特定の操作が老化指標の発現を防止する現象が、その緒口となることも期待さ

れる。

最終の1987~1988年度には研究成果のまとめが行われ「老化指標データブック」(1988)が刊行された。この本では出来る限り、無理をしてでも、横軸には年齢をとり、縦軸に老化指標を示すように努力した。出来れば年齢に伴う連続した変化として示し、やむを得ない時のみ、例えば形態的变化などでは若齢者と高齢者の比較で示されている。

最後は「老化制御指標データブック」でなく「老化指標データブック」としてまとめさせて頂くことになった。老化制御についてのデータが蓄積して「老化制御指標データブック」としてまとめることの出来る時の来ることを願っている。

研究班の成果は以下の報告書にまとめられている。

- 1) ライフサイエンスの現状と将来—プロジェクト研究6 課題の成果と今後の方針 老化制御指標の設定に関する研究 理化学研究所編 1981年創造
- 2) ライフサイエンスの現状と将来Ⅱ集 1.老化制御研究 研究成果と今後の方針 理化学研究所編 1985年創造
- 3) 「老化指標データブック」朝倉書店 1988年
- 4) 「総説老化制御指標—プロジェクト研究10 年成果報告 理化学研究所編 1993年創造

第Ⅰ期 1977~1979

- ① ヒトにおける老化度測定基準の設定およびその老年病との関連に関する研究
- ② 実験材料の標準化の研究
- ③ 老化の生物学的指標に関する研究

第Ⅱ期 1980~1982

- ① 個体水準で重要なホメオスタシス機構における老化指標とその制御
- ② 高等生物における分裂終了細胞群の老化指標

○Werner症候群の研究(研究班を組織)

第Ⅲ期 1983~1986

- ① 生体構成の各水準、臓器系における老化指標の制御可能性とその制御による個体老化への効果の検証 形質発現機構、防御修復機構、恒常性調節機構、供給機構、行動機構

まとめ 1987~1989

- ① 老化指標データブック(1988年)の刊行
- ② 総説・老化制御指標—プロジェクト研究10 年成果報告—理化学研究所

複写される方へ

本誌に掲載された著作物を複写されたい方は、日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結されている企業の従業員以外は、著作権者から複写権等の委託を受けている次の団体から許諾を受けて下さい。尚、著作物の転載・翻訳のような複写以外許諾は、直接本会へご連絡下さい。

107-0052 東京都赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 9F 学術著作権協会
TEL: 03-3475-5618; FAX: 03-3475-5619; E-mail: kammori@msh.biglobe.ne.jp

Notice about photocopying (In the USA)

In order to photocopy any work from this publication, you or your organization must obtain permission from the following organization which has been delegated for copyright for clearance by the copyright owner of this publication.

Copyright Clearance Center, Inc.
222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923 USA
TEL: 978-750-8400; FAX: 978-750-4744; www.copyright.com

基礎老化研究 第28巻 第1号

平成16年（2004）3月31日

発行者 日本基礎老化学会
〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2
東京都老人総合研究所内
電話 03-3964-3241

編集 編集委員会

印刷所 三陽工業株式会社

基礎老化学会サーキュラー 第63号

日本基礎老化学会 Japan Society for Biomedical Gerontology

2004年3月31日 発行

日本基礎老化学会第27回大会のご案内	1
平成15年度第1回日本基礎老化学会理事会報告	2
会員異動	4
E-mail登録のお願い	7
事務局より	7

【日本基礎老化学会第27回大会のご案内】

- 日 程：2004年6月17日（木）～6月18日（金）
 会 場：東京医科歯科大学・5号館講堂
 JR、地下鉄・お茶の水駅 下車、徒歩3～5分
 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
<http://www.tmd.ac.jp>
- 大会会長：廣川 勝彦（東京医科歯科大学・分子免疫病理学分野）
 大会事務局：宇津山 正典（東京医科歯科大学・分子免疫病理学分野）
 〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45
 TEL: 03-5803-5176 FAX: 03-5803-0123
 E-mail: 27th-kisorouka.pth2@tmd.ac.jp（2月1日より開通）
- 演題申込み：2004年3月21日（日）までに 別紙参加申込書を
 FAXあるいはメールにて事務局までお送りください。
 受信確認メールに抄録用ファイルを添付いたします。
 申込書ファイルは基礎老化学会HPより取れます。
- 抄録締切：2004年3月28日（日）までに抄録
 大会事務局（27th-kisorouka.pth2@tmd.ac.jp）まで
 添付ファイルとしてお送りください。
 抄録ファイルは基礎老化学会HPより取れます。
- 発表形式：演題総てポスター展示とし、ポスター前での質疑応答
 および第二日に要点を口頭にて発表をしていただきます。
 口頭発表につきましてはPowerPointファイルとします。
- 若手奨励賞：発表当日40才以下（第一著者）の会員対象です。
 演題申込書にその旨を明記してください。
 選考は、理事および評議員の方をお願いいたします。
- 大会参加費：一般会員 8000円
 学生、院生 4000円（学生証、指導教官による証明書）
 非会員 10000円

懇親会：6月17日（木）18時から
大学構内・アルメイダにて（大会会場より徒歩1～2分）、

日程予定

6月17日(木曜日)

特別講演、シンポジウム I
ポスター展示前での質疑応答
懇親会

6月18日(金曜日)

シンポジウムII
口頭発表
総会
若手奨励賞発表

宿泊、交通機関の手配は大会事務局ではいたしませんので、各自で手配していただきますようお願いいたします。

参加申し込み、抄録要旨は日本基礎老化学会ホームページ (<http://www.tmig.or.jp/jsbg/>) からダウンロードしてください。

【平成15年度第1回理事会】

日時：平成16年1月31日（土）16:30-18:00

場所：経団連会館 1103号室

出席者：後藤会長、石井、小泉、下川、田平、樋口、廣川、細川、丸山、三井、森、神田（以上監事）、
金子、白澤、新海（以上幹事）計5名

欠席者：加治（以上理事）、浦野（以上監事）計2名

〔報告事項〕

1) 第27回日本基礎老化学会大会について

廣川大会長より、大会準備は順調に進んでいるとの報告があった。今回は「21世紀の高齢化社会について考える」をテーマとし、6月17日（木）から18日（金）、東京医科歯科大学5号館講堂を会場としておこなわれる。詳細はホームページ (<http://www.tmig.or.jp/jsbg/kaisai27.html>) 参照。

2) 第24回日本老年学会について

合同学会は平成17年6月15日（水）～17日（金）、東京国際フォーラムを会場としておこなわれる。日本老年学会会長は折茂肇氏（健康科学大学）が日本基礎老化学会大会会長は林泰史氏（東京都老人総合研究所）がつとめる。学会テーマは「老年学の確立を目指して」である。詳細は別紙参照。

3) 国際交流について

- ・第3回日韓基礎老化学会は第7回アジア／オセアニア国際老年学会議にあわせて開催された。この会合には韓国側から9名が出席し、日本基礎老化学会では約40万円を補助した。
- ・2004年の日韓基礎老化学会は韓国側が主催であるが内容の詳細は不明である。また、2005年の日本開催の会議は若手を中心とした会とし、20～30万円程度を支援する予定である。
- ・SAMマウスを世界的に広めるための国際研究会は2004年5月20日～21日にイタリアで開催される。

4) 編集委員会より

- ・基礎老化研究27巻1～3号まで発行した。また、28巻1号も近日発行予定である。
- ・発行後2年を経過した基礎老化研究は本文もホームページに掲載する予定である。
- ・会計状況を改善するため、印刷所の変更を検討中である。
- ・編集委員長を細川理事から石井理事に変更した。

〔審議事項〕

1) 第26回日本基礎老化学会シンポジウムについて

- ・下川理事を世話人として、平成16年11月6日、養育院記念講堂において、「老化を制御するシグナル:エネルギー

代謝とストレス応答の交差点」をテーマとしておこなう。

詳細はホームページ (<http://www.tmig.or.jp/jsbg/simpo26.html>) 参照。なお、世話人は神田会員から下川会員へ変更した。

2) 日本老年学会役員を選出

- ・日本基礎老化学会選出理事：後藤会長、田平理事、廣川理事、丸山理事
- ・日本基礎老化学会幹事：新海幹事
- ・将来計画委員：加治理事、石井理事、丸山理事
- ・プログラム委員：石井理事、丸山理事

3) 理事会推薦理事として、林泰史氏（東京都老人総合研究所）を推挙した。

4) その他

日本老年医学会の英文誌Geriatrics and Gerontology Internationalへの積極的な投稿をお願いする。

【第24回日本老年学会・第28回日本基礎老化学会について】

日 時：2005年6月15日（水）～17日（金）

会 場：東京国際フォーラム

- 日本老年学会会長：折茂 肇（健康科学大学）
- 日本基礎老化学会：林 泰史（東京都老人総合研究所）
- 日本老年医学会：大内尉義（東京大学・医学部）
- 日本老年社会学会：柴田 博（桜美林大学大学院）
- 日本老年歯科学会：稲葉 繁（日本歯科大学）
- 日本老年精神医学会：新井平伊（順天堂大学）
- 日本ケアマネジメント学会：竹内孝仁（日本医科大学医学部）

学会テーマ「老年学の確立を目指して」

スケジュール

第1日目 日本老年学会総会日

- 9:00-12:00 シンポジウム「老年学の確立を目指して」
各学会よりこのテーマに関して現況・課題等を発表する。
- 13:00-13:30 日本老年学会総会
- 13:30-14:00 会長講演「老年学の確立を目指して」
午前中のシンポジウムも含めて総括する。
- 14:00-17:00 シンポジウム「老年学から見た死」

各学会より話題を提供する。

第2日、第3日は各学会の分科会とする。

一般演題はポスター発表を強く奨励する。

いくつかの項目については各学会の演題を混合する。その技術的課題については今後検討する。

◎課題

プログラムは一冊に統一して発行する。演題締めきりが早まる。

各学会より展示委員とプログラム委員を推薦する。特に展示収入による経費減を図る。

日本基礎老化学会会場は会議室G 502（6階）を使用する。

各学会間の会場費の差を考慮すること。

【第25回シンポジウム報告】

平成15年11月22日 国際文化会館にて第7回アジア・オセアニア国際老年学会議のサテライトシンポジウムとして開催した。

丸山直記および新海 正が世話人を勤めた。

テーマは「Theoretical Backgrounds for Anti-Aging」であり約70名の参加者があった。
 またシンポジウム開催に関して学会からは30万円の補助をいただきましたが寄付等が加わり余剰金が発生しましたので25万円を学会に寄付致します。
 有意義なシンポジウムであり皆様のご協力に感謝いたします。

【会員異動】

平成15年1月～平成16年2月25日

(入会者)

氏名	所属	〒	住所
渡邊 憲子	名古屋大学医学部保健学科	461-8673	名古屋市東区大幸南 1-1-20
村上 伸茲	多摩ライフ&ワーク研究所	206-0034	多摩市鶴牧 1-1-14-304
渡邊 淳	国立療養所中部病院 長寿医療研究センター センター長室	474-8522	大府市森岡町源吾 36-3
松浦 彰	国立長寿医療研究センター 老年病研究部	474-8522	大府市森岡町源吾 36-3
石井 恭正	東海大学医学部分子生命科学2	259-1193	伊勢原市望星台
浅井あづさ	国立療養所中部病院 長寿医療研究センター 老化機構研究部	474-8522	大府市森岡町源吾 36-3
岡田 亜樹	国立療養所中部病院 長寿医療研究センター 老化機構研究部	474-8522	大府市森岡町源吾 36-3
翠川 辰行	ライオン(株)小田原研究所 研究技術本部生物科学センター	256-0811	小田原市田島 100
市川 明	京都工芸繊維大学 線維学部応用生物学科 生体分子機能学分野	606-8585 御所海道町	京都市左京区松ヶ崎
上川奈都子	国立長寿医療研究センター 老化機構研究部	474-8511	大府市森岡町源吾36-3
福本 学	東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築研究分野	980-8575	仙台市青葉区星陵町4-1
横尾 英明	群馬大学大学院医学系研究科 病態病理学(第一病理)	371-8511	前橋市昭和町 3-39-22
林 登志雄	名古屋大学大学院 医学系研究科老年科学	466-8550	名古屋市昭和区鶴舞町65
高 昌星	信州大学医学部保健学科 生体情報検査学講座	390-8621	松本市旭 3-1-1
及川 伸二	三重大学医学部衛生学教室	514-0001	津市江戸橋 2-174
澤下 仁子	信州大学大学院医学研究科 加齢適応医科学系加齢生物学	390-8621	松本市旭 3-1-1
梅田 祐美	東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学(老年病科)	113-8655	文京区本郷 7-3-1
吉田 健吾	国立遺伝学研究所 生命情報・DDBJ研究センター 遺伝情報分析研究室	411-8540	三島市谷田1111
大沢 智子	東邦大学薬学部生化学教室	274-8510	船橋市三山 2-2-1
紙田 正博	東邦大学薬学部生化学教室	274-8510	船橋市三山 2-2-1
小宮有加里	東邦大学薬学部生化学教室	274-8510	船橋市三山 2-2-1
小松 利光	長崎大学医学部	852-8523	長崎市坂本 1-12-4

遠山 啓亮	病理学第一講座 長崎大学大学院	852-8523	長崎市坂本 1-12-4
荻野 友義	医歯薬学総合研究科 茨城大学理学部	310-8512	水戸市文京 2-1-1
日比(古川)陽子	自然機能科学科三輪研究室 国立療養所中部病院 長寿医療研究センター 老年病研究部	474-8522	大府市森岡町源吾36-3
米倉 隆造	関東学院大学大学院 工学研究科工業化学専攻 富田耕右研究室	236-0037	横浜市金沢区六浦東 1-50-1
河合 康雄	株式会社河合乳酸球菌研究所	105-0013	港区浜松町 1-16-3

(入会：賛助会員)

株式会社河合乳酸球菌研究所

(所属変更)

氏名	所属	〒	住所
西村 泰光	兵庫医科大学衛生学講座	663-8501	西宮市武庫川町 1-1
折茂 肇	健康科学大学 渡辺ビル8F	102-0093	千代田区平河町 2-11-2
長谷川伸彦	バイオマトリックス研究所 東京理科大学基礎工学部 11号館1F	278-8510	野田市山崎 2641
野田 朝男	(財)放射線影響研究所遺伝学部	732-0815	広島市南区比治山公園 5-2
黄田 光博	福島県立医科大学医学部 衛生学講座	960-1295	福島市光が丘 1
大橋 敦子	北海道大学大学院 獣医学研究所生化学研究室	060-0818	札幌市北区北 18条西 9丁目
安達 宏	ライオン(株)企画管理部	132-0035	江戸川区平井 7-13-12
千葉 陽一	愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所病理学部	480-0392	春日井市神屋町 713-8
森 聖二郎	松戸市立福祉医療センター 東松戸病院	270-2222	松戸市高塚新田 123-13
福井 浩二	和歌山県立医科大学第三内科	641-8509	和歌山市紀三井寺 811-1
篠崎 昇平	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 血流制御内科学	113-8519	文京区湯島 1-5-45
三井 洋司	筑波大学 先端学際領域研究センター	305-8577	つくば市天王台1-1-1
宮坂 京子	東京都老人総合研究所 生体機能調節と加齢研究グループ	173-0015	板橋区栄町 3 5 - 2
熊崎 努	鈴峯女子短期大学	733-8623	広島市西区井口 4-6-18
宮石 理	愛知医科大学第二病理学講座 大字岩作字雁又21	480-1195	愛知県愛知郡長久手町
富田 雅人	北九州市立八幡病院整形外科 4-18-1	805-8534	北九州市八幡東区西本町
大下 健幸	尚綱学院大学総合人間科学部 健康栄養学科	981-1295	名取市ゆりが丘4-10-1
森 政之	信州大学大学院医学研究科 加齢適応医科学系専攻 分子細胞学部門加齢生物学分野	390-8621	松本市旭3-1-1
倉知 幸徳	産業技術総合研究所		

高橋 知子	年齢軸生命工学研究センター 筑波大学	305-8566 305-8577	つくば市東1-1-1 中央第6 つくば市天王台1-1-1
北村 正敬	先端学際領域研究センター 基礎医学系三井研究室 山梨大学医学部 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座	409-3898 1110	山梨県中巨摩郡玉穂町下河東
伊藤 隆明	熊本大学大学院 医学薬学研究部機能病理学	860-8556	熊本市本庄 1-1-1
長澤 龍司	長澤クリニック	168-0071	杉並区高井戸西 1-27-20
鈴木 紘一	東レ株式会社先端融合研究所	248-8555	鎌倉市手広1111
藤澤 裕美	新潟大学大学院 医歯学総合研究科	951-8122	新潟市旭町通 1-757
小池 敏	ノベルティスファーマ(株) 開発本部薬事部	106-8618	港区西麻布4-17-30
小林 裕太	島根大学医学部薬理学教室	693-8501	出雲市塩冶町 89-1
内木 宏延	福井大学医学部第二病理学	910-1193	福井県吉田郡松岡町下合月
橋本 道男	島根大学医学部生理学第一	693-8501	出雲市塩冶町89-1
榊村 純生	島根大学医学部生理学教室	693-8501	出雲市塩冶町89-1
細川 昌則	愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所	480-0392	春日井市神屋町 713-8
保崎 泰弘	岡山大学医学部・歯学部 附属病院三朝分院内科	682-0122	鳥取県東伯郡三朝町山田827
坪山 直生	京都大学医学部保健学科	606-8507	京都市左京区聖護院川原町53
鈴木 敦子	健康科学大学	401-0380	山梨県南都留郡富士河口湖町小立7187
海野けい子	静岡県立大学薬学部 医薬生命化学教室	422-8526	静岡市谷田52-1
三浦 広美	製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジー本部 情報解析チーム	151-0066	渋谷区西原 2-49-10
下澤 達雄	東京大学医学部附属病院 検査部	113-8655	文京区本郷 7-3-1
広川勝いく	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 分子免疫病理学分野	113-8519	文京区湯島1-5-45
飯島 亮介	帝京大学薬学部 医療生命化学教室	199-0195	神奈川県津久井郡相模湖町 寸沢嵐1091-1

(退会者)

岸川正大、木村修一、佐藤文昭、嶋 昭紘、堀江秀典、島田章則、宇都宮保典、堤 ちはる、武田泰生、藤井健視、富士レビオ株式会社、太田 明、大島正光、殿原慶三、辻本尚弥、山本貴子、貴邑富久子、作田和子、松崎俊久、岸 明彦、坂口志文、八木國夫、西本征央、成 耆鉉、長谷川恭子、加世田正和、芹生直行、北島哲子、佐藤かおり、野田幸一、岡部紘明、奥木 実、川島誠一、朱宮正剛、秋本和宏

(名誉理事)

蟹沢成好、永井克孝、竹田俊男

(名誉会員)

山田正篤

【E-mail登録のお願い】

メールアドレスをお持ちの皆様は、アドレスを下記宛にE-mailでお送りくださいますよう、ご協力よろしくお願い申し上げます。

E-mail宛先：jsbg@tmig.or.jp
日本基礎老化学会事務局
庶務幹事 新海 正

【事務局より】

日本基礎老化学会ホームページをご覧ください。

<http://www.tmig.or.jp/jsbg>

入退会、住所変更、会費等についての手続きは、日本学会事務センターにて取り扱っています。

〒113-8622 東京都文京区本駒込5-16-9 学会センターC21

Tel：03-5814-5810 Fax：03-5814-5825

日本学会事務センター 担当：金子恵久

また、入会申し込みにつきましては、日本基礎老化学会ホームページにも申し込み方法を掲載してありますので、ご利用ください。

学会事務局へのお問い合わせ等は、メール、郵便、Faxでお願いします。

〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2 東京都老人総合研究所内

E-mail：jsbg@tmig.or.jp Fax：03-3579-4776

庶務幹事 新海 正

基礎老化学会サーキュラー 第63号

2004年3月31日 発行
日本基礎老化学会

編集委員 白澤 卓二 (幹事)
事務局 〒173-0015
東京都板橋区栄町35-2
東京都老人総合研究所

印刷所 三陽工業株式会社