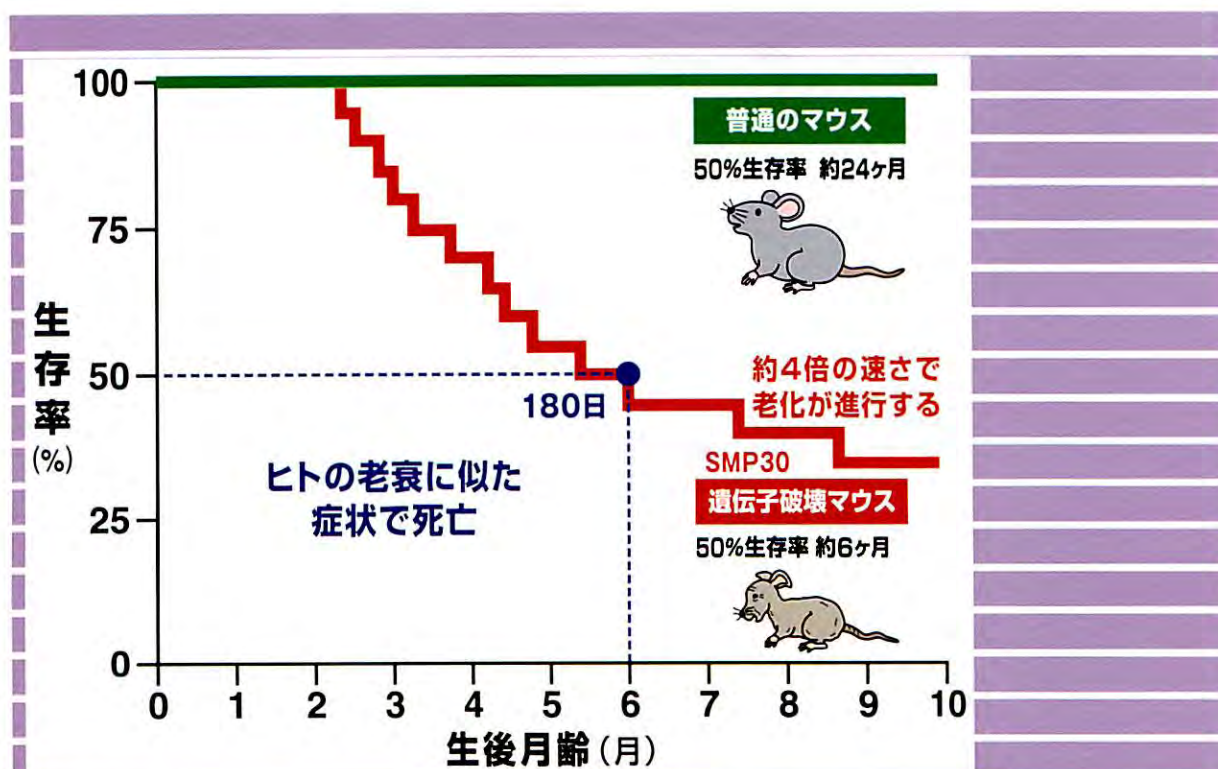


BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

- 新会長挨拶** ■ 丸山直記（日本基礎老化学会会長）
- 追悼文** ■ 佐藤昭夫先生を偲んで
堀田晴美
- 総説** ■ 細胞老化の分子機構と生体内における役割
杉本昌隆、丸山光生
- 研究報告** ■ 機能解明！ SMP30はビタミンC合成に重要な酵素
石神昭人、佐藤安訓、丸山直記
- 随筆** ● 基礎老化研究あれこれ（8） 白澤卓二
- 学会報告** ● 第29回日本基礎老化学会大会報告 下川 功
- 学会報告** ● 第6回日韓老年学合同会議報告 田中雅嗣
- 施設紹介** ● 東海大学大学院医学研究科ライフケアセンター 石井直明
- お知らせ**
- おわびと訂正**
- 附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第71号



- 編集委員会委員長： 白澤卓二 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会幹事： 内田洋子 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会委員： 後藤佐多良 東邦大学 薬学部 生化学教室
〒274-0072 船橋市三山2-2-1
- 丸山和佳子 国立長寿医療センター 老年病研究部
〒474-8511 大府市森岡町源吾36-2
- 田中雅嗣 東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 戸田年総 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 堀田晴美 東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 五味不二也 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
-

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in-Chief: Takuji Shirasawa, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Managing Editor: Yoko Uchida, Research Team for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Editors: Sataro Goto, Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi City, Chiba 274-0072, JAPAN
- Wakako Maruyama, Department of Geriatric Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-2 Gengo, Morioka-cho, Obu City, Aichi 474-8511, JAPAN
- Masashi Tanaka, Research Team for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Toshifusa Toda, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Harumi Hotta, Research Team for Functional Genomics, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Fujiya Gomi, Research Team for Geriatric Disorders, 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、4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。
専門術語: 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: 初出箇所に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: 白澤卓二 (sirasawa@tmig.or.jp)

または、編集幹事: 内田洋子 (uchiday@tmig.or.jp)

目 次

新会長挨拶	
丸山直記（日本基礎老化学会会長）	1
追悼文	
佐藤昭夫先生を偲んで 堀田晴美	3-4
総説	
細胞老化の分子機構と生体内における役割 杉本昌隆、丸山光生	5-10
研究報告	
機能解明！ SMP30はビタミンC合成に重要な酵素	
石神昭人、佐藤安訓、丸山直記	11-14
随筆	
基礎老化研究あれこれ（8） 白澤卓二	15-17
学会報告	
第29回日本基礎老化学会大会報告 下川 功	19-20
学会報告	
第6回日韓老年学合同会議報告 田中雅嗣	21-22
施設紹介	
東海大学大学院医学研究科ライフケアセンター 石井直明	23-24
お知らせ	25
おわびと訂正	25
附	
基礎老化学会サーキュラー 第71号	

CONTENTS

<REVIEW>

Molecular mechanism of cellular senescence and its physiological role in vivo. Masataka Sugimoto and Mitsuo Maruyama	5-10
---	------

<PROGRESS REPORT>

SMP30 functions as gluconolactonase which involve in vitamin C synthesis pathway Akihito Ishigami, Yasunori Sato and Naoki Maruyama	11-14
---	-------

表紙：SMP30遺伝子破壊マウスの生存曲線。詳しい説明は、11ページ（研究報告）を参照。

新 会 長 挨拶

丸山 直記
東京都老人総合研究所

6月の長崎における大会で承認を受け、後藤佐多良先生の後任として学会会長の大役をおおせつかりました。これまでに引き続いて私のオフィスが日本基礎老化学会事務局となりますので、皆様の老化学研究のお手伝いをさせて頂くという気持ちでおります。日本基礎老化学会には研究対象はもちろんのこと、解決されていない運営課題がまだまだありますが、会員のご協力で克服して行きたいと思っております。基礎老化学会に限らず、老化学・老年学の研究基盤の拡大、特に若い研究者の育成は重要な事と認識しております。私がいつも感じていることですが、国外で行われる「基礎老化学」に関連する学会に比較して当学会は研究対象が比較的広いと感じております。この特徴を生かして他の学問領域にも貢献する Made in Japanの研究が数多く生まれることを願っております。私が現在の職場において常に強調していることは、基礎的研究により応用研究が切り開かれるということです。また応用研究による技術革新が基礎研究を進展させる力となることです。老年学は学際的な学問領域ですが、本学会でも国内外の多彩な研究者の交流による研究活動を促進するよう努力いたします。2007年は6月の札幌における第25回日本老年学会、10月の北京における第8回アジア・オセアニア国際老年学会議が開催されますので、日本の基礎老化学のプレゼンスを示す重要な機会ととらえています。特に札幌における基礎老化学会は第30回という節目の大会でもあり、多くの会員のご参加を希望する次第です。30年の蓄積による日本の基礎老化学が確固とした基盤を有する学問体系であることを示して行きたいと考えております。

私事ですが先日、大学の同期会に出席しました。すっかり「変形」した同期生達は次第にタイムスリップして20代の若者になり楽しい時間を過ごしました。以前ならば癌や脳血管病の診断・手術の得意な者が話題の中心となりましたが、今回は私でした。もう癌年齢を越し始めると自分の老化が気になるわけです。私たちは期待されています。

【追悼文】

佐藤昭夫先生を偲んで

堀田 晴美

東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

2006年4月11日、佐藤昭夫先生が71歳でご逝去されました。その1年半前に肺癌とその骨転移が見つかり、入院を繰り返し替えしながら闘病されていましたが、奥様の佐藤優子先生がご自宅に迎えられて8日目の早朝、静かに息を引き取られたとのことです。御闘病中にもかかわらず、相変わらず強靱な精神力で論文審査や講義、執筆活動などを続けられ、揺るぎない信念と理想を持って多くの人達を助け励まし続けていらっしやいました。それだけに、きっとまた回復されると信じていた、先生を学問研究の恩師かつ人生の恩人として敬愛する、私を含む多くの人達にとって、大変悲しい知らせでした。

佐藤昭夫先生は、1972年に新設の東京都老人総合研究所に着任され、1997年7月に定年退職されるまでの25年間一貫して、「体性—自律神経反射」と「自律神経機能の老化」の研究に邁進されました。その間、若い研究者を育て、海外の研究者を招聘され、学際的研究を育まれました。その実績は、数値では測りしれないものではありませんが、佐藤研究室に在籍した研究者は、25年間で常勤職員（29人、延べ33人）、非常勤職員（26人）、研究生、海外からの招聘研究員（33人、延べ54人）を含め約120人に上ります。在籍せずともご指導を受け、あるいは先生の論文や総説を頼りに研究し、恩師と思っている研究者に日本中、世界中で出会うことができます。（私自身は、1984年大学卒業直後に14人目の研究生となり、2年後の1986年に17人目の常勤職員として採用していただきました。研究には「運・鈍・根」が大切と言われますが、このように若く白紙状態で佐藤先生に巡り会い、足を引っ張ることが多々あったにもかかわらず辛抱強くご指導頂けたことは、「運」にだけは誰よりも恵まれていると、自負しております。）また、東京都老人総合研究所の副所長、日本基礎老化学会会長として、専門分野にとらわれず、基礎老化研究に取り組む広範な分野の優れた研究者を励まし、基礎老化研究の発展にご尽力されました。

先生は、北海道大学医学部大学院、同助手、および6年間のアメリカ・ドイツ留学時代に、体性求心性神経の電気刺激で交感神経に誘発される反射電位の解析により体性—自律神経反射の神経経路について、研究されました。老人研着任後は、体性—自律神経反射の研究が鍼灸やその他多くの物理療法のメカニズム解明の基礎となり、将来老年者の自律神経機能の改善・治療に役立つと考え、流行にとらわれず、効果器レベルでの研究に取り組みました。胃運動・排尿収縮運動・心拍数・ホルモン分泌・免疫機能・脳血流や末梢神経血流など、広範な機能に取

り組み、これらの働きが皮膚・筋・関節の刺激によって調節されることを証明されました。

一つ一つの研究成果の裏には、独創性と手作りの工夫、オープンなディスカッション、妥協を許さぬ日々の戦いが詰まっています。研究はオープンでないといけないと、研究室では、隠し事や隠れ場所のできない環境、例えば、朝・昼食・夕食時の報告と討論、机の引き出し除去、実験結果の再現性の担当者以外による確認など、一貫して指導されました。ご自身が率先してオープンで、行動や意見を公開されました。ですから、研究室から出た論文に関しては、著者が否か、担当したか否かに関わらず、いかなる問題がありいかにして乗り越えたか、複数の人の脳裏に焼き付いているのです。

どんな実験も、世界—を目指して取り組むよう教えられました。その姿勢を身につけるためには、分野を問わず一流の作品に触れることを強く推奨されました。例えば、佐藤研究室に来てモーツアルトのオペラの世界をはじめて学んだ人は多いのです。時には、本場の美術館を見てこいと、格安の時期に休みをくださり、ローマやロンドンやパリに行かせてくださったこともありました。

論文を執筆されるときには、目を血走らせ、髪の毛がベートーベンのように逆立った様相で集中され、しかしモーツアルトのように論文全体が既に頭の中に組み立てられているようで、すらすらと口述されました。口述筆記が終わると、その完成度の高さに驚くばかりでした。それでもご自身で何度も何度も手を入れ、さらに研究室内の多くの目に曝し、意見を取り入れられました。

誤魔化しや事なかれ主義に極度に敵しい一方、適切な意見・行動に対しては天に昇らんとするほど持ち上げて褒めてくださいました。助け合って協力して効率を上げ、最小の努力で最大限の量と質を上げることを教えられました。一日の生活の大部分を指導のために費やされました。大学教授の口も断り、海外に招待されても最低限で帰国され、研究所での指導に専念されました。一人一人の本性をとことん引き出し、適正を生かして輝けるよう、ご指導くださいました。非常に敵しいばかりでなく、誰よりも腰が低く寛容で、ご自分と同じ高貴な一人の人間として、尊重してくださいました。私にとっての先生の一番のイメージは、はじめて海外での発表に行かせてもらったときにイタリアのアッシジで見た壁画の、小鳥に説教する聖人のイメージです。何の後ろ盾もない弱い研究生に対し、どんな地位や名譽の高い人に対するのと全く同じ態度で、熱心にお話ししてくださいました。

敬愛する恩師を持つ人は、最も幸せな人だと言います。そういう意味でも、私を含め、多くの人的人生を導いてくださいました。闘病中にも、理想と信念を保ち続け、ご自分の死すらも教育に使い、高潔な人生をエネルギーに走り去った先生。佐藤先生の生き方を深く心に刻

み、真実に忠実な一人の研究者として全うし、非力ながら若い人の手助けをし社会に貢献することが恩返しになるものと信じ、励みたいと思います。心よりご冥福を祈ります。

【総 説】

細胞老化の分子機構と生体内における役割

杉本 昌隆、丸山 光生

国立長寿医療センター研究所 老化機構研究部

要約

哺乳動物の体細胞を培養するとある一定回数の細胞分裂を起こした後に細胞老化と呼ばれる不可逆的な増殖停止状態に入る。これまでの研究から細胞老化には複数の主要な癌抑制タンパク質が関与していることが示されており、事実細胞老化という現象が生体内で癌抑制機構として働いていることが明らかになりつつある。さらに細胞老化はこのような癌抑制機構としての機能の他に、最近では個体の老化そのものにも関与している可能性を示す報告がされている。本稿では細胞老化を起こす分子メカニズム、および遺伝子改変マウスから得られた情報をもとにした細胞老化の生物学的役割について概説する。

キーワード：細胞老化、CDK、CKI、癌抑制、個体老化

はじめに

哺乳動物の正常細胞を試験管内で培養すると、ある一定の回数分裂を行った後に恒久的な増殖停止状態に陥る(図1)[1]。このような不可逆的な増殖停止状態を細胞老化と呼ぶ。細胞老化は外因的・内因的ストレスによって特異的な細胞周期チェックポイントが活性化された結果起こる現象であることが知られている。そして、細胞周期の制御機構には多くの癌抑制タンパク質が関与することがこれまでに報告されている。また、近年の研究結果から細胞老化という現象が実際に生体内における癌抑制機構として機能していることが明らかになってきている。

一方、個体老化における細胞老化の役割については、結論づけるにはまだ多くの議論の余地が残されている。しかし、細胞老化を起こすまでの細胞分裂の回数(分裂寿命)は一般的に年老いた個体から調製したもののほど短いという知見や、一部の早老症を伴う疾患では分裂寿命のこの著しい低下が認められており、細胞老化と個体老化には何らかの関連があることを彷彿とさせる事実もある。

本稿においてはヒト・マウスに共通した細胞老化のメカニズムである細胞周期チェックポイント機構と癌抑制機構との関連について概説し、さらに生体内における細

胞老化の役割についてこれまでに得られている知見を中心に紹介していく。

細胞老化とは

細胞老化とは試験管内で培養細胞の継代を重ねた後に起こる恒久的な増殖停止状態である。老化細胞には単に血清飢餓や接触阻害によって増殖を停止しただけの細胞には見られない以下のような特異的な変化が見られ、これらはしばしば細胞老化のマーカーとしても用いられている。

老化細胞を顕微鏡下で観察してもっとも顕著に違いが見られるのはその形態的な変化である。老化細胞は通常の細胞においては見られないような平たく細胞質が広がった形態的特長を示す。このような形態変化の原因としては、サイクリン依存性キナーゼ(CDK: cyclin-dependent kinase)ファミリーのひとつであるCDK5によるアクチン結合タンパク質Ezrinのリン酸化が引き金となり、その結果細胞骨格に変動がもたらされることが示唆されている[2]。しかしながらこのような形態的变化が細胞老化においてどのような生物学的役割を持つのかについては明らかではない。また老化細胞では特異的な β -ガラクトシダーゼ(SA- β gal: senescence-associated β galactosidase)の活性が上昇している。SA- β galの活性は特にpH6.0において特異的に検出され、その検出方法が容易であることから細胞老化マーカーとしては現在最も広く使用されている。さらにヒトでは核膜周辺にSAHF(senescence-associated heterochromatin foci)と呼ばれる老化細胞特異的なヘテロクロマチン構造が観察されている[3]。

このような特異的な変化を伴う増殖停止状態にある細胞老化はいったいどのような因子によって誘導されるのだろうか?細胞老化を起こす原因としては、細胞分裂

連絡先：〒474-8522

愛知県大府市森岡町源吾36-3

国立長寿医療センター研究所

老化機構研究部

Tel: 0562-44-5651 Ext. 5114

Fax: 0562-44-6591

E-mail: msugimot@nils.go.jp; michan@nils.go.jp

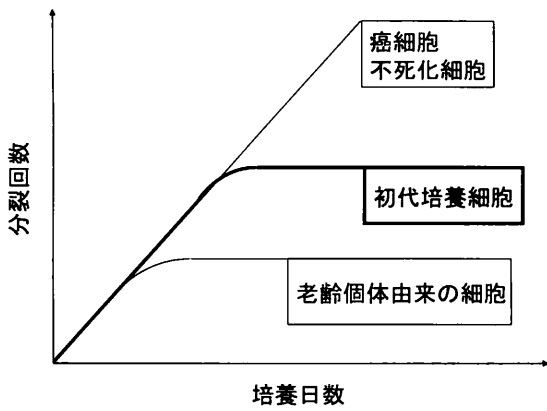


図1. 哺乳動物細胞の分裂寿命

哺乳動物細胞は一定の回数分裂を行った後に分裂寿命を迎え増殖を停止する。癌細胞や不死化細胞は分裂寿命を持たず永久に細胞分裂が可能である。逆に寿命の短い種由来の細胞や老齢のドナーから得た細胞は分裂寿命が短い。

に伴って生じるテロメア短縮といった内因的要素、および細胞が外界の環境から受けるストレスによる外因的要素が知られている。テロメアの短縮に関してはヒト体細胞の老化における原因のひとつであることは明らかであり、実際にテロメラーゼの発現により細胞を不死化できる例も報告されている[4]。一方、マウスの体細胞ではテロメラーゼの活性は高く保持されており、ヒト細胞のように細胞老化に伴うテロメアの短縮は特に見られない。したがってテロメアの短縮が必ずしも哺乳動物細胞の老化すべてに共通した原因であるとは考えにくいとされている。

これに対し培養過程でもたらされる恒常的な酸化ストレスや培地中の過剰な増殖因子は、ヒトとマウス細胞ど

ちらにおいても細胞老化を誘導する外因的要素となることがわかっている。一般的な培養条件下において細胞内では慢性的なDNAダメージの蓄積がおこっており、これが引き金となって細胞の増殖停止が誘導されると考えられる。毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia) の原因遺伝子であるATMを欠損したマウス胎生繊維芽細胞 (MEF) では、損傷を受けたDNAの修復が正常に行われず、その分裂寿命は野生型MEFと比較して極端に短い[5]。逆に低酸素濃度下や最小限の増殖因子のみで培養したMEFでは細胞老化がみられない、もしくは分裂寿命が長いことが報告されており[6,7]、これらの外因的ストレスがヒト・マウスを含めた哺乳動物細胞の分裂寿命を決定する極めて重要な要因であることが伺える。

一般的にマウスの細胞はヒト細胞と比較して分裂寿命が短い。また同じ種から調製した細胞でも由来する組織によって分裂寿命に大きな違いが見られる。なぜこのような違いが生じるのか、その直接的な原因については未だ不明であるが、おそらくは細胞のストレスに対する寛容性やDNA修復能力の違いに起因するものではないかと考えられる。

細胞老化と細胞周期チェックポイント機構

哺乳動物細胞における細胞周期の進行は、細胞周期チェックポイントと呼ばれる監視機構によって厳密な制御がおこなわれている。老化細胞における細胞増殖停止も例外ではなく、細胞周期チェックポイントの活性化による制御がその直接的な原因となっている。老化細胞では細胞周期がG1期において停止しており、増殖刺激を加えてもS期への細胞周期の移行は見られないことから、

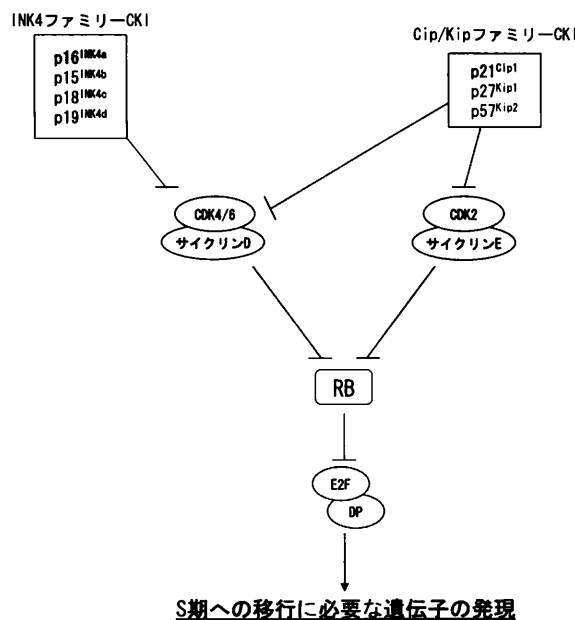


図2. G1期における細胞周期調節機構

G1期からS期への細胞周期の移行には転写因子E2Fの活性が必要である。G1初期まではE2Fの活性はRBタンパク質によって阻害されている。G1中期から終期にかけてRBタンパク質はサイクリンD-CDK4/6およびサイクリンE-CDK2複合体によってリン酸化されE2Fと解離し、S期の進行に必要な遺伝子の活性化が行われる。CDKの活性はサイクリンの発現・結合および特異的なCKIタンパク質によって制御されている。

細胞周期チェックポイントのうち特にG1期に特異的な機構が関与していることが示唆されていた。

G1期における細胞周期の進行には、サイクリンD依存性キナーゼであるCDK4/6の活性が重要な役割を持っている。CDK4/6は増殖刺激によって誘導されるサイクリンDと結合して活性化型複合体を形成し、核内において癌抑制タンパク質であるRBをリン酸化する。RBタンパク質は非増殖中の細胞では転写因子E2F・DP複合体と結合してその転写活性を抑制しているが、CDK4/6によりリン酸化を受けることでこの転写抑制能は解除され、S期への移行に必要な遺伝子の発現が誘導される。老化細胞においてはCDK4/6の活性は極めて低いレベルに抑えられており、増殖刺激に応答して活性化されることもない。したがってRBタンパク質は常に低リン酸化状態で強い転写抑制能を保持している。RB遺伝子のコンディショナル欠損マウスから調製したMEFを培養し、老化させてからRB遺伝子を取り除くと再び細胞は増殖を始めることから[8]、RBタンパク質によるE2Fの転写抑制が老化細胞における増殖停止を保持する上で不可欠な存在であることが強く示唆される。これらの事実を統合して考えると、老化細胞における細胞周期停止状態を維持する分子機構として、CDK4/6の活性化を阻害して常にRBタンパク質を低リン酸化状態に保持しておくことが重要であると考えられる。特にヒト老化細胞に特異的に見られるSAHFの形成には脱リン酸化型RBタンパク質が不可欠であることが示されている[3]。

それでは老化細胞におけるCDK4/6活性阻害はどのようにして起こるのであろうか？ CDK4/6の活性は細胞周期進行の開始を決定する重要な役目を持ち、その活性は様々な因子によって制御されていることが知られてい

る。その中でも特に細胞老化において重要な役割を持つのが特異的なCDK阻害タンパク質 (CKI: CDK inhibitor) である。CKIはCDK4/6のみを標的とするINK4 (inhibitor of CDK4/6)ファミリータンパク質、および全てのCDK-サイクリン複合体に対して結合できるCip/Kipファミリーに大別され、いずれのファミリーのタンパク質もCDK活性を阻害することにより細胞周期を負に制御する働きを持つ (図2)。Smithらのグループは老化細胞に特異的に発現する遺伝子としてSDI-1を同定した[9]。ほぼ同時期に別のグループの手により癌抑制タンパク質p53の標的遺伝子p21^{waf1}、およびCDK阻害タンパク質p21^{cip1}がクローニングされたが[10,11]、これらの遺伝子は実はSdi-1と同一のものであることがわかった。さらに1996年、原らは細胞老化に伴ってINK4ファミリータンパク質のひとつであるp16^{INK4a}の発現が亢進することを見出した[12]。したがって老化細胞ではこれらCKI分子の発現によってCDK4/6の活性化が阻害され、その結果RBタンパク質によるE2F転写活性抑制が阻害されないために細胞周期の進行が妨げられていれるものと考えられる。

細胞老化のマスタージーン、INK4a-ARF

前章で述べたように、細胞老化における細胞周期停止はp16^{INK4a}や p21といったCKIタンパク質の発現が亢進することに起因する現象である。したがってこれらCKIの発現誘導メカニズムを知ることは、細胞老化という現象を理解する上で極めて重要な意味を持つと考えられる。細胞老化におけるp16^{INK4a}の発現誘導機構については未だに不明な点が多く残されているが、少なくともBmi-1のようなクロマチン制御を行うPolycombグループのタ

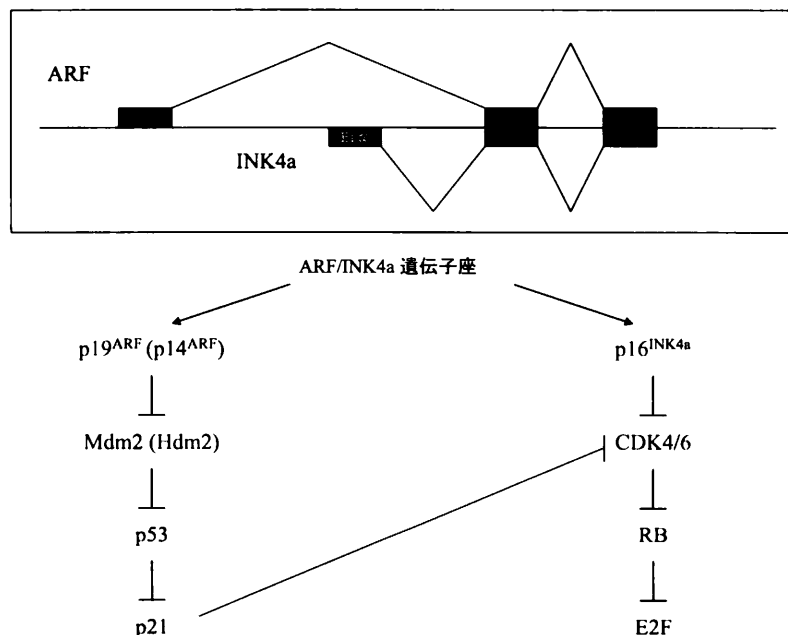


図3. ARF/INK4a遺伝子座

ARF/INK4a遺伝子座には2つの癌抑制タンパク質をコードする遺伝子が存在する。ARF遺伝子産物p19^{ARF} (ヒトではp14^{ARF}) はE3ユビキチンリガーゼであるMdm2 (ヒトではHdm2) に直接結合してその活性を阻害し、その結果p53タンパク質が安定化し、p21などの遺伝子の発現を誘導する。p16^{INK4a}の機能に関しては図2を参照。

ンパク質が関与していることが示されている[13]。また筆者を含む研究グループはEtsファミリーの転写因子が細胞老化におけるp16^{INK4a}の発現誘導に大きく貢献していることを報告した[14]。

これに対し細胞老化過程におけるp21の発現は完全に癌抑制タンパク質であるp53に依存している。p53は様々なストレスに応答して活性化され、細胞増殖を抑制、あるいは細胞死を誘導する活性を持つ転写因子である。MEFの老化過程においてもp21は重要な働きを持っており、p53遺伝子欠損マウスから調製した細胞は基本的に分裂寿命をもたないことが知られている。それではp53は細胞老化の過程でどのようなシグナルを受けて活性化されるのであろうか？興味深いことに、p53の活性化にもp16^{INK4a}遺伝子座が極めて重要な役割を持っていることが明らかとなっている。p16^{INK4a}遺伝子座には実はもう一つ別のタンパク質をコードする遺伝子が存在している。p16^{INK4a}遺伝子は3つのエクソンによって構成されるが、第一エクソンの10数kb上流にもう一つ別のエクソンが存在していることがSherrのグループによって発見された(図3)[15]。このエクソン(E1 β)はp16^{INK4a}のエクソン1(E1 α)とは独立したプロモーターによって制御されるが、それぞれ共通したエクソン2および3へとスプライスされる。しかしながら、エクソン2以降のタンパク質の読み枠はp16^{INK4a}とは異なるために結果的に全くp16^{INK4a}と相同性のないタンパク質へと翻訳される。このタンパク質はp19^{ARF}(ヒトではp14^{ARF}, ARF: Alternative reading frame)と名付けられ、やはりp16^{INK4a}同様細胞老化の過程でその発現は誘導されることが示された。当時すでにp16^{INK4a}を欠失させる目的でエクソン2を破壊した遺伝子改変マウスが作られており、このマウスの細胞は分裂寿命を持たないことが報告されていたが[16]、驚くべきことにこのマウスで見られた表現型はほぼ完全にエクソン1 β 特異的に破壊したマウスにおいても同様に再現され[17]、細胞老化にはp16^{INK4a}よりもp19^{ARF}の方が重要なのではないかと考えられた。この問題を解決すべくp16^{INK4a}つまりはエクソン1 α のみを欠失したマウスがその数年後に作製されたが、p16^{INK4a}欠失マウスの表現型はp19^{ARF}やエクソン2欠失マウスのそれと比較すると極めてマイルドなものであり、MEFにおいても分裂寿命を持たないという表現型は示さなかった[18,19]。これらのことからp16^{INK4a}の細胞老化における役割が一時は疑問視されたが、ヒトの不死化した株化細胞でp16^{INK4a}のみが失活している例が多くあること、またマウスB細胞においてはp19^{ARF}同様p16^{INK4a}も細胞老化に重要であることなどが報告されていることから[20]、細胞もしくは生物種によって細胞老化におけるARFとINK4aに対する依存性は異なっているのかもしれない。

癌抑制機構としての細胞老化

細胞老化はもともとは継代を重ねた培養細胞において発見された現象である。それでは生体内において細胞老化とはいったいどのような生理的役割を持っているのであろうか？これまでに述べてきたように細胞老化には

p53をはじめ、RB、p16^{INK4a}、p19^{ARF}といった複数の癌抑制タンパク質が不可欠であることが明らかとなっている。これらの事実から当時既に予測されたように、実は細胞老化が生体内において癌に対する防御機構として働いていることが現在明らかになりつつある。

NIH-3T3などの株化された細胞はRasVal12などの癌遺伝子を導入することによって癌細胞へと形質転換することができることが古くから知られている。ところが継代回数の少ない野生型MEFやヒトの正常細胞に癌遺伝子を導入してもこの様な細胞の形質転換は見ることができず、逆に細胞の増殖が停止してしまう。癌遺伝子導入によって増殖を停止した細胞は平たく老化細胞様の形態を示し、またARF、p53、INK4aなどの癌抑制遺伝子の活性化といった老化細胞と同様の生化学的性質を備えていることから、この現象は通常の分裂寿命を迎える前に起こる細胞老化という意味でpremature senescenceと呼ばれるようになった[21]。p53やARF遺伝子を欠失したマウスでは癌が多発し、これらの動物から調整した細胞は癌遺伝子導入によってもpremature senescenceは起こらずにNIH-3T3同様に高確率で癌細胞へと形質転換することができる。これらの事実を考えあわせると、細胞老化を起こすメカニズムは、実は生体内では癌細胞へと形質転換する可能性の高い、生体にとって危険な細胞を排除する機構として働いていることが強く示唆された。実際にマウス生体内で癌遺伝子の活性化によって細胞老化を誘導できることが近年報告されており、細胞老化が癌の発生に対して拮抗して作用する現象であることを裏付けている[22]。

細胞老化と個体老化

細胞老化が生体内において癌に対する防御機構として機能していることはほぼ間違いないであろう。では細胞の老化はわれわれヒトを含む個体そのものの老化とどのような関連があるのだろうか？個体の老化は種によって寿命が異なるだけでなく、同じ種でも生活する環境や食事など様々な要因が関与しており、単純に細胞の分裂寿命では説明することができない。

年老いた個体から得た細胞は若い個体由来の細胞よりも分裂寿命は短いことが知られており[1]、細胞老化が個体の加齢に伴って起こり得る現象であることを示唆しているが、実際には老齢個体より調製した細胞を培養しても細胞老化を起こすまでにはまだ多くの細胞分裂を必要としており、個体老化における細胞老化の役割については疑問視されてきた。しかしながら早期老化症の症状を示す Werner syndrome や Hutchinson Gilford progeria syndrome 患者由来の細胞では明らかな分裂寿命の低下がみられることや[23,24]、またp53遺伝子改変(活性化型変異導入)等により細胞の分裂寿命が低下したマウスにおいても早期に老化様の表現型が見られていることが報告されており[25]、細胞老化が個体老化の原因になり得ることを示唆している。さらに最近では老化したげっ歯類において実際に細胞老化遺伝子であるARFやINK4a、またINK4aの転写調節因子であるEtsの発現が

亢進していること[26]、老化した霊長類の生体内においてもINK4aの発現と老化細胞が検出可能であることが報告されていることなどから[27]、細胞老化もやはり個体老化と深い関連があるのではないかと再び考えられるようになってきている。

おわりに

細胞老化という現象はHayflickの発見以来、50年近くが過ぎているにもかかわらず、その生理的役割については長らく不明であった。近年の目覚ましい研究成果によって細胞老化が生体における癌抑制機構として働いていることが明らかとなり、多くの研究者の注目を集め、現在までに細胞老化の分子メカニズムや癌抑制における機能について主要な部分はほぼ明らかとなっている。今後の細胞老化研究の展開される方向として、どのような分子機構が個体老化と共通に存在して、それらがどのように老化を制御していくのかを解明していくことにあるのではないだろうか。

Reference List

1. Hayflick, L. and MOORHEAD, P. S. (1961). The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp.Cell Res.* 25, 585-621.
2. Yang, H. S. and Hinds, P. W. (2003). Increased ezrin expression and activation by CDK5 coincident with acquisition of the senescent phenotype. *Mol.Cell* 11, 1163-1176.
3. Narita, M., Nunez, S., Heard, E., Narita, M., Lin, A. W., Hearn, S. A., Spector, D. L., Hannon, G. J., and Lowe, S. W. (2003). Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 113, 703-716.
4. Bodnar, A. G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S. E., Chiu, C. P., Morin, G. B., Harley, C. B., Shay, J. W., Lichtsteiner, S., and Wright, W. E. (1998). Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349-352.
5. Kamijo, T., van de, K. E., Chong, M. J., Zindy, F., Diehl, J. A., Sherr, C. J., and McKinnon, P. J. (1999). Loss of the ARF tumor suppressor reverses premature replicative arrest but not radiation hypersensitivity arising from disabled atm function. *Cancer Res.* 59, 2464-2469.
6. Parrinello, S., Samper, E., Krtolica, A., Goldstein, J., Melov, S., and Campisi, J. (2003). Oxygen sensitivity severely limits the replicative lifespan of murine fibroblasts. *Nat.Cell Biol.* 5, 741-747.
7. Loo, D. T., Fuquay, J. I., Rawson, C. L., and Barnes, D. W. (1987). Extended culture of mouse embryo cells without senescence: inhibition by serum. *Science* 236, 200-202.
8. Sage, J., Miller, A. L., Perez-Mancera, P. A., Wysocki, J. M., and Jacks, T. (2003). Acute mutation of retinoblastoma gene function is sufficient for cell cycle re-entry. *Nature* 424, 223-228.
9. Noda, A., Ning, Y., Venable, S. F., Pereira-Smith, O. M., and Smith, J. R. (1994). Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. *Exp.Cell Res.* 211, 90-98.
10. el Deiry, W. S., Tokino, T., Velculescu, V. E., Levy, D. B., Parsons, R., Trent, J. M., Lin, D., Mercer, W. E., Kinzler, K. W., and Vogelstein, B. (1993). WAF1, a potential mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75, 817-825.
11. Harper, J. W., Adami, G. R., Wei, N., Keyomarsi, K., and Elledge, S. J. (1993). The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell* 75, 805-816.
12. Hara, E., Smith, R., Parry, D., Tahara, H., Stone, S., and Peters, G. (1996). Regulation of p16CDKN2 expression and its implications for cell immortalization and senescence. *Mol.Cell Biol.* 16, 859-867.
13. Jacobs, J. J., Kieboom, K., Marino, S., DePinho, R. A., and Van Lohuizen, M. (1999). The oncogene and Polycomb-group gene bmi-1 regulates cell proliferation and senescence through the ink4a locus. *Nature* 397, 164-168.
14. Ohtani, N., Zebedee, Z., Huot, T. J., Stinson, J. A., Sugimoto, M., Ohashi, Y., Sharrocks, A. D., Peters, G., and Hara, E. (2001). Opposing effects of Ets and Id proteins on p16INK4a expression during cellular senescence. *Nature* 409, 1067-1070.
15. Quelle, D. E., Zindy, F., Ashmun, R. A., and Sherr, C. J. (1995). Alternative reading frames of the INK4a tumor suppressor gene encode two unrelated proteins capable of inducing cell cycle arrest. *Cell* 83, 993-1000.
16. Serrano, M., Lee, H., Chin, L., Cordon-Cardo, C., Beach, D., and DePinho, R. A. (1996). Role of the INK4a locus in tumor suppression and cell mortality. *Cell* 85, 27-37.
17. Kamijo, T., Zindy, F., Roussel, M. F., Quelle, D. E., Downing, J. R., Ashmun, R. A., Grossfeld, G., and Sherr, C. J. (1997). Tumor suppression at the mouse INK4a locus mediated by the alternative reading frame product p19ARF. *Cell* 91, 649-659.

18. Krimpenfort, P., Quon, K. C., Mooi, W. J., Loonstra, A., and Berns, A. (2001). Loss of p16Ink4a confers susceptibility to metastatic melanoma in mice. *Nature* 413, 83-86.
19. Sharpless, N. E., Bardeesy, N., Lee, K. H., Carrasco, D., Castrillon, D. H., Aguirre, A. J., Wu, E. A., Horner, J. W., and DePinho, R. A. (2001). Loss of p16Ink4a with retention of p19Arf predisposes mice to tumorigenesis. *Nature* 413, 86-91.
20. Randle, D. H., Zindy, F., Sherr, C. J., and Roussel, M. F. (2001). Differential effects of p19(Arf) and p16(Ink4a) loss on senescence of murine bone marrow-derived preB cells and macrophages. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 98, 9654-9659.
21. Serrano, M., Lin, A. W., McCurrach, M. E., Beach, D., and Lowe, S. W. (1997). Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* 88, 593-602.
22. Collado, M., Gil, J., Efeyan, A., Guerra, C., Schuhmacher, A. J., Barradas, M., Benguria, A., Zaballos, A., Flores, J. M., Barbacid, M., Beach, D., and Serrano, M. (2005). Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature* 436, 642.
23. Salk, D., Bryant, E., Au, K., Hoehn, H., and Martin, G. M. (1981). Systematic growth studies, cocultivation, and cell hybridization studies of Werner syndrome cultured skin fibroblasts. *Hum.Genet.* 58, 310-316.
24. Goldman, R. D., Shumaker, D. K., Erdos, M. R., Eriksson, M., Goldman, A. E., Gordon, L. B., Gruenbaum, Y., Khuon, S., Mendez, M., Varga, R., and Collins, F. S. (2004). Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Jilford progeria syndrome. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 101, 8963-8968.
25. Tyner, S. D., Venkatachalam, S., Choi, J., Jones, S., Ghebranious, N., Igelmann, H., Lu, X., Soron, G., Cooper, B., Brayton, C., Hee, P. S., Thompson, T., Karsenty, G., Bradley, A., and Donehower, L. A. (2002). p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 415, 45-53.
26. Krishnamurthy, J., Torrice, C., Ramsey, M. R., Kovalev, G. I., Al Regaiey, K., Su, L., and Sharpless, N. E. (2004). Ink4a/Arf expression is a biomarker of aging. *J.Clin.Invest* 114, 1299-1307.
27. Herbig, U., Ferreira, M., Condel, L., Carey, D., and Sedivy, J. M. (2006). Cellular senescence in aging primates. *Science* 311, 1257.

Molecular mechanism of cellular senescence and its physiological role in vivo.

Masataka Sugimoto and Mitsuo Maruyama

Department of Mechanism of Ageing, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-2

Gengo, Morioka-cho, Obu City, Aichi 474-8511, Japan

Abstract

Most of mammalian somatic cells have limited replicative capacity and undergo irreversible growth arrest after certain number of cell divisions. This process, termed "cellular senescence", involves several tumor suppressor proteins, and increasing amounts of evidence suggest that cellular senescence functions as an initial barrier to repress the cancer formation in vivo. In addition to its function in tumor suppression, recent reports have suggested that cellular senescence may also be implicated in the aging process itself. In this review, we introduce molecular mechanisms underlying the cellular senescence and its biological functions based on the evidences obtained from mutant mice.

Key words: cellular senescence, CDK, CKI, tumor suppression, ageing

【研究報告】

機能解明！ SMP30はビタミンC合成に重要な酵素

石神 昭人、佐藤 安訓、丸山 直記
東京都老人総合研究所 老化制御

要約

SMP30 (Senescence Marker Protein-30/加齢指標たんぱく質30)は、加齢に伴い肝臓や腎臓、肺で減少する。しかし、その本来の生理機能は永らく不明であった。最近、私たちはSMP30がビタミンC合成経路の最後から2番目に位置する酵素、グルコノラクトナーゼ (GNL) であることを解明した。SMP30 (GNL)遺伝子破壊マウスをビタミンCを全く含まない餌で飼育すると、ビタミンCを必要とするコラーゲン繊維構築不全のために骨の形成が悪くなって骨折し易くなるなど、ヒトの壊血病 (ビタミンC欠乏症) 症状そのものを呈した。また、壊血病にはならない程度のビタミンC不足が長く続くと老化が加速することも明らかとなった。これはビタミンCの『抗老化作用』を科学的に裏付ける初めての報告である。さらに、SMP30遺伝子破壊マウスを用いてSMP30を介さないビタミンC合成系路の存在も明らかになった。

Key words: ascorbic acid, gluconolactonase, scurvy, SMP30, vitamin C

1. 加齢に伴い減少するたんぱく質SMP30

ヒトは性成熟期以降、加齢に伴い細胞や組織の機能が低下し、やがて死に至る。私たちは今から15年前に若いラットと老齢ラットの肝臓のたんぱく質を比較することにより、加齢に伴い減少する分子量約34-kDaのたんぱく質SMP30を発見した [1-3]。当時、加齢で増減するたんぱく質は多く見つかった。しかし、そのほとんどはホルモンによる影響を受けており、雌雄で異なる増減傾向を示した。しかし、SMP30はホルモンの影響を受けないため、雌雄共に加齢で減少するのが特徴である。

2. SMP30遺伝子破壊マウス

SMP30は加齢に伴い減少するが、体の中での役割・機能は長い間はつきりしなかった。そこで私たちはSMP30を合成できないマウスを遺伝子操作により開発できれば、その役割・機能が分かると考えた。実際にSMP30を持たない遺伝子破壊マウスを開発したところ [4]、このマウスは正常に生まれ、外見上は普通のマウスと何ら変わりがなかった (図1)。しかし、約6ヶ月で半数 (50%) のマウスが死亡した (図2)。死亡時の病理所見は、ガンや疾患などは一切認められず、臓器全体が萎縮するヒトの老衰に似た症状そのものであった。一方、普通のマウスは約24ヶ月で半数のマウスが死亡した。単



図1 SMP30遺伝子破壊マウス

SMP30遺伝子破壊マウスは正常に生まれ、外見上は普通のマウスと何ら変わりがない。

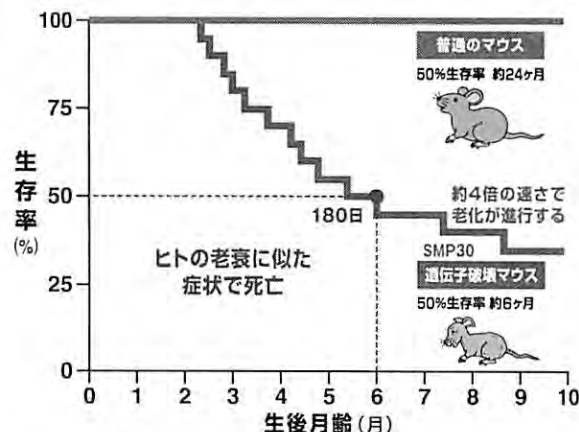


図2 SMP30遺伝子破壊マウスの生存曲線

マウスは市販のマウス飼料 (CRF-1、オリエンタル酵母) を自由摂食させて飼育した。SMP30遺伝子破壊マウスは約6ヶ月で半数 (50%) のマウスが死亡した。一方、普通のマウスは約24ヶ月で半数のマウスが死亡した。

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: ishigami@tmig.or.jp

純に計算するとSMP30遺伝子破壊マウスは、約4倍のスピードで老化が進行したことになる [5]。

3. SMP30はビタミンC合成に重要な酵素

生物の遺伝子解読を目指すゲノムプロジェクトが進行し、多種多様な生物の遺伝子が明らかになってきた。私たちは、米国立バイオテクノロジー情報センター (NCBI) の遺伝子データベースを用いた検索から、SMP30が藍藻 (藍色細菌とも呼ばれる細菌の一種) にある酵素、グルコノラクトナーゼ (GNL) と非常に良く似ていることを発見した [6]。哺乳類において、GNLはビタミンC合成経路の最後から2番目に位置する酵素であり、L-グルロン酸をL-グルノ- γ -ラクトンへとラクトン化する。生成物は、次に酸化されビタミンCへと変換される (図3)。

私たちはSMP30がGNLそのものではないかと考えて、GNL活性を持つか検討した [6]。ラット肝臓からSMP30を精製し、GNL活性を測定した。その結果、 Mn^{2+} または Zn^{2+} 存在下でSMP30濃度依存的に活性が認められた。また、GNL活性を指標にしてラット肝臓から精製したたんぱく質のアミノ酸配列はSMP30と同一であった。さらに、大腸菌で発現させたSMP30組換えたんぱく質も、確かにGNL活性を持っていた。SMP30は、D-, L-グルコノ- δ -ラクトン、D-, L-グルノ- γ -ラクトン、D-, L-ガラクトノ- γ -ラクトンなどのアルドノラクトン (糖由来のラクトン化合物) に基質特異性を示した。このようにSMP30は間違いなくGNLであることが証明された。

4. SMP30遺伝子破壊マウスはビタミンC欠乏マウス

ヒト、霊長類、モルモットはビタミンC合成の最後に位置する酵素 (GLO: グロノ- γ -ラクトン酸化酵素) に遺伝子変異があるため、体内でビタミンCを合成できない (図3)。しかし、マウスはGLOに変異がないため、体内でビタミンCを合成できる。SMP30 (GNLと同じ) はGLOの1つ手前に位置する酵素である。従って、SMP30

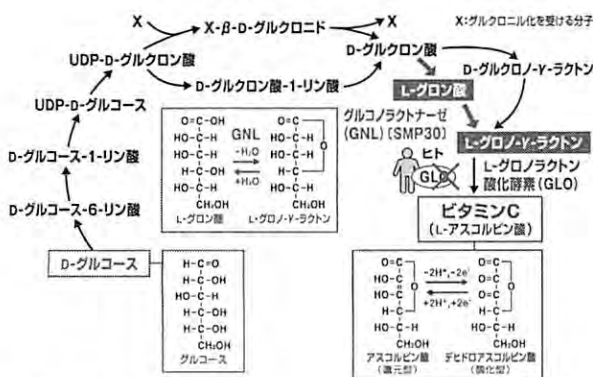


図3 ビタミンC合成経路

D-グルコースからL-グルロン酸に至る経路はウロン酸経路と共通している。Xはグルクロン酸抱合を受ける分子を示している。GLO, L-グルノ- γ -ラクトン酸化酵素

遺伝子破壊マウスはビタミンCを合成できない筈である。そこで、ビタミンCを全く含まない餌で飼育したところ、SMP30遺伝子破壊マウスは体重が減少し、コラーゲン繊維の構築不全による骨密度の低下、大腿骨の骨折、壊血病性念珠 (肋軟骨形成異常) などの典型的な壊血病 (ビタミンC欠乏症) の症状を認めた (図4)。また、SMP30遺伝子破壊マウスは餌を与えてから136日目までに全て死亡した。死亡時のSMP30遺伝子破壊マウスの肝臓、腎臓、血液中のビタミンC含量は普通のマウスの1.6%以下と著しく低下していた。これらの結果から、SMP30はビタミンC合成において必須の酵素であることが明らかになった。

5. ビタミンCの欠乏は老化を促進する

壊血病で死んだからといって、ビタミンC欠乏が老化を促進したとは言えない。私たちはSMP30がGNLであることを明らかにする以前から、前述のようにSMP30遺伝子破壊マウスが約4倍の速さで老化することを明らかにしていた (図2)。しかし、この時は、餌の中にごく少量のビタミンCが含まれていたため、壊血病にはならなかった。概算で、マウスが必要とする1日当たりのビタミンC量のわずか約2.5%しか餌から取れなかった計算になる。このようなビタミンC不足状態が長く続いたため、老化が約4倍のスピードで進行したのだと言える。以前からビタミンCには『抗老化作用』があるとと言われてきたが、それを裏付ける科学的根拠は今まで一切無かった。SMP30遺伝子破壊マウスを用いたこれら研究成果がビタミンCの『抗老化作用』を科学的に裏付ける初めての報告である。

6. SMP30を介さないビタミンC合成経路の存在

ビタミンCを全く含まない餌で飼育したところ、SMP30遺伝子破壊マウスの臓器中には僅かにビタミン

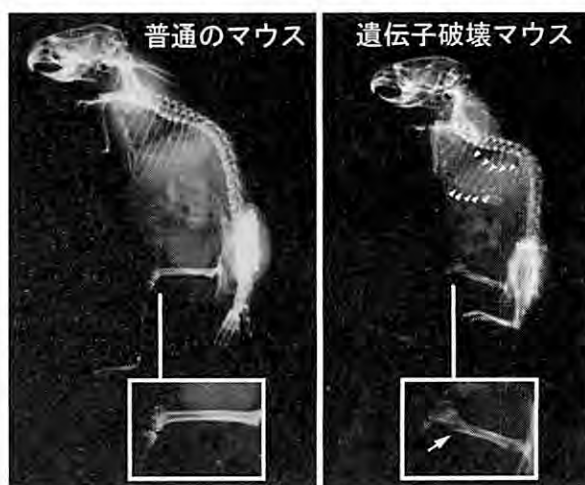


図4 ビタミンC欠乏による骨の異常

SMP30遺伝子破壊マウスと普通のマウスを生後40日よりビタミンCを全く含まない餌で飼育した。餌を与えてから59日目 (生後99日) にX線写真を撮影した。SMP30遺伝子破壊マウスの大腿骨に骨折が認められた (矢印)。また、ビタミンC欠乏症の特徴的な症状である壊血病性念珠 (肋軟骨形成異常) も認められた (三角)。

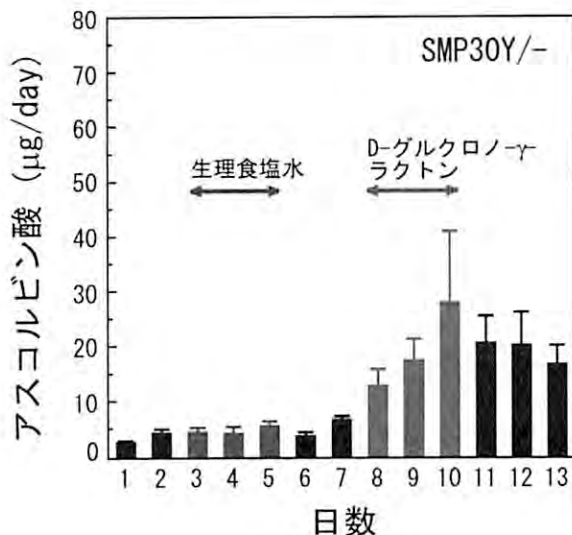


図5 SMP30を介さないビタミンC合成経路の存在
SMP30遺伝子破壊マウスを個別に代謝ケージに入れて3日目から5日目に生理食塩水を腹腔内に投与した。また、8日目から10日目に生理食塩水に溶解したD-グルクロノ-γ-ラクトンを腹腔内に投与した (0.7 mg/g 体重)。1日目から13日目までの24時間尿を回収し、尿中ビタミンC排泄量を測定した。データは平均±標準誤差 (4個体) を示す。

Cが存在していた。このことから、未解明であるD-グルクロン酸からD-グルクロノ-γ-ラクトンを経てL-グルクロノ-γ-ラクトンに至るビタミンC合成の別経路 (図3) が、実在する可能性が示唆された [7]。この別経路の存在は、多くのビタミンC研究者の中で以前より論争になっていた。検証するため、SMP30遺伝子操作マウスにD-グルクロノ-γ-ラクトンを腹腔内に投与し、尿中に排泄されるビタミンC量を測定した。その結果、経時的なビタミンC量の増加が認められた (図5)。D-グルクロン酸からL-グルクロノ-γ-ラクトンに至るビタミンC合成の別経路が存在することが確認された [6]。しかし、ビタミンCを全く含まない餌でSMP30遺伝子破壊マウスを飼育した時、臓器中、血液中のビタミンC含量は極端に減少していたことからこの経路の寄与率は極めて少ないと考えられる。

7. おわりに

SMP30の発見以来、15年の歳月を経て、やっと1つの確かな生理機能が解明された。即ち、ビタミンCを体内で合成できる哺乳類では、SMP30はビタミンC合成に必須の酵素GNLであることが世界で初めて解明された。また、論争になっていたビタミンC合成系の別経路の実在も実証できた。

ヒトは体内でビタミンCを合成できない。従って、ビタミンCを合成できないSMP30遺伝子破壊マウスは極

めてヒトに近いモデル動物であると言える。ビタミンCには強い抗酸化作用があり、活性酸素を消去する働きがある。老化と活性酸素は密接な関係にあり、SMP30遺伝子破壊マウスから得られる実験結果はヒトでの実験結果に極めて近いと考えられる。

依然、ヒトにおけるSMP30の生理機能は謎であるが、近い将来にその全容が解明される日が来ることを期待し、研究に邁進したい。

参考文献

1. Fujita T, Uchida K and Maruyama N. Purification of senescence marker protein-30 (SMP30) and its androgen-independent decrease with age in the rat liver. *Biochim Biophys Acta* 1116:122-128, 1992.
2. Fujita T, Shirasawa T, Uchida K and Maruyama N. Isolation of cDNA clone encoding rat senescence marker protein-30 (SMP30) and its tissue distribution. *Biochim Biophys Acta* 1132:297-305, 1992.
3. 石神昭人, 丸山直記. SMP30ノックアウトマウス - 新しい老化モデルマウスとしての可能性 -. *基礎老化研究* 27:35-40, 2003.
4. Ishigami A, Fujita T, Handa S, Shirasawa T, Koseki H, Kitamura T, Enomoto N, Sato N, Shimosawa T and Maruyama N. Senescence marker protein-30 knockout mouse liver is highly susceptible to tumor necrosis factor- α - and Fas-mediated apoptosis. *Am J Pathol* 161:1273-1281, 2002.
5. Ishigami A, Kondo Y, Nanba R, Ohsawa T, Handa S, Kubo S, Akita M and Maruyama N. SMP30 deficiency in mice causes an accumulation of neutral lipids and phospholipids in the liver and shortens the life span. *Biochem Biophys Res Commun* 315:575-580, 2004.
6. Kondo Y, Inai Y, Sato Y, Handa S, Kubo S, Shimokado K, Goto S, Nishikimi M, Maruyama N and Ishigami A. Senescence marker protein 30 functions as gluconolactonase in L-ascorbic acid biosynthesis, and its knockout mice are prone to scurvy. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:5723-5728, 2006.
7. Shimazono N and Mano Y. Enzymatic studies on the metabolism of uronic and aldonic acids related to L-ascorbic acid in animal tissues. *Ann NY Acad Sci* 92:91-104, 1961.

SMP30 functions as gluconolactonase which involve in
vitamin C synthesis pathway

Akihito Ishigami, Yasunori Sato, Naoki Maruyama

Aging Regulation,

Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, Japan

Senescence Marker Protein-30 (SMP30) was originally identified as a novel protein in the rat liver, the expression of which decreases androgen-independently with aging. To examine the physiological function of SMP30, we established SMP30 knockout mice and found that they were viable and fertile although lower in body weight and shorter in life span than the wild type when fed autoclaved mouse chow. The mean survival time of these SMP30 knockout mice was approximately 6 months. On the other hand, wild type mice was approximately 24 months. Although phenotypical analysis during the survival interval of SMP30 knockout mice uncovered no obvious abnormalities, immediate postmortem examination revealed atrophy in almost all their abdominal organs. Recently, we identified SMP30 as the lactone-hydrolyzing enzyme gluconolactonases (GNL) of animal species. GNL is a key enzyme which involve in vitamin C biosynthesis, and the essential role of SMP30 in this synthetic process was verified by a nutritional study. These knockout mice fed a vitamin C-deficient diet did not thrive: i.e., they displayed symptoms of scurvy such as bone fracture and rachitic rosary, then died by 136 days after the start of receiving the deficient diet. Thus SMP30 knockout mice developed symptoms of scurvy when fed a vitamin C-deficient diet, verifying the pivotal role of SMP30 in vitamin C biosynthesis. As mentioned above, these mice were shorter in life span than the wild type when fed autoclaved mouse chow contained ~55 mg/kg of vitamin C, which we now know contains too little vitamin C to maintain normal levels of vitamin C in tissues. However, never before did we observe scurvy symptoms in the knockout mice when fed autoclaved mouse chow. Collectively, these results demonstrate that vitamin C deficiency accelerate aging.

Key words: ascorbic acid, gluconolactonase, scurvy, SMP30, vitamin C

【随 筆】

基礎老化研究あれこれ (8)

103歳の現役音楽家、中川牧三さんの長寿の秘密を探る

白澤 卓二

東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

音楽家としての訓練で身につけた呼吸法の長寿効果

中川牧三さんは1904年生まれ、20世紀を生き抜いた音楽家で今年103歳になる。学生時代はバイオリンを弾いていたが、指揮、作曲、声楽でドイツ、イタリアそしてアメリカに留学。その後、ミラノに移り、イタリアのベルカントオペラを研究するためミラノヴェルディ国立音楽院と国立スカラ座歌手養成所へいずれも初めての日本人学生として入学。また、発声の先生として当時最も名高いアルフレッド・チェッキ氏に師事。1932年、ピアチェンザ王立歌劇場に初めての日本人歌手としてデビュー。トスカニーニ夫妻はじめ、ラベルやマスカーニ、ジョルダノら当時の隆盛を極めた音楽家との華やかな交流は、当時の社交界の注目と関心を集めた。今から2年前、101歳の時に世界最高齢の現役指揮者としてオーケストラを指揮し話題となった(図1)。2005年には長年に渡るイタリアと日本の文化・芸術交流が評価され、イタリア政府より贈られる最高の名誉である「グランデ・ウフィチャーレ勲章」を授受された。今でも日本とイタリアのポローニャの別宅を行き来しながら、後進の指導を勢力的にこなしている。中川さんのレッスンで注目すべき呼吸法が「ベルカント唱法」というオペラ歌手の発声法。この発声法は、呼気にゆっくりと長く息を吐きながら発声するというオペラ独特の呼吸法だ。他の臓器と同様に、肺は加齢に伴い様々な老化に伴う変化が観察されるようになる。加齢に伴う変化の中で、注目すべき病理学的変化は肺胞の破壊を伴う肺気腫性の変化と、末梢気管支が肺気腫性変化の影響でつぶれてしまう終末細気管支の閉塞である。図2に示すように、急速に横隔膜を

持ち上げ肺胞の中の空気を肺の外に出そうとすると、加齢肺では末梢気管支が閉塞してしまう。もし、末梢気管支が呼気が終わらない時点で閉塞すると、肺胞の中にガス交換できなかった空気が残存してしまう。そのような呼吸法では、肺の残気量が増大し効率よくガス交換が行われない。中川さんが、声楽の練習で毎日指導しているという「ベルカント唱法」は横隔膜をゆっくり持ち上げ、肺胞からゆっくり空気を肺の外に出す呼吸法なので、肺の加齢変化という観点からみれば、肺の老化を防ぐ呼吸訓練法と考えられる。呼吸により酸素が身体の中に取り込まれるので、この呼吸法の訓練を続けることで、脳や筋肉に必要な酸素を運搬する結果となる。肺の老化予防になる呼吸は、脳や筋肉の老化予防につながるのである。まさしく、103歳の現役音楽家の長寿の秘訣の1つはその呼吸法にあったのだ。

中川さんの食事の秘密

中川さんの華々しい音楽生活を支えて来た食生活にはどんな秘密があったのだろうか? 意外なことに、バランスが取れた食事というよりは、特定の好物ばかり食べている食生活だった。中川さんの3つの大好物はすき焼き、牛乳とトマトだった。しかもこの食材に関しては、ほぼ毎日欠かさず食べていたというから驚きだ。中川さんの身長は180cmで日本人としては長身で、骨太で体格も立派な音楽家だ。さて、すき焼きだが、中川流のすき焼きは、牛肉とタマネギの2種類しか入っていないという。つまり、中川さん特性のすき焼きなのである。しかも、牛肉は毎日、200グラムを一気に食べているとのことだ。



図1 101歳の時に世界最高齢の現役指揮者としてオーケストラを指揮した。

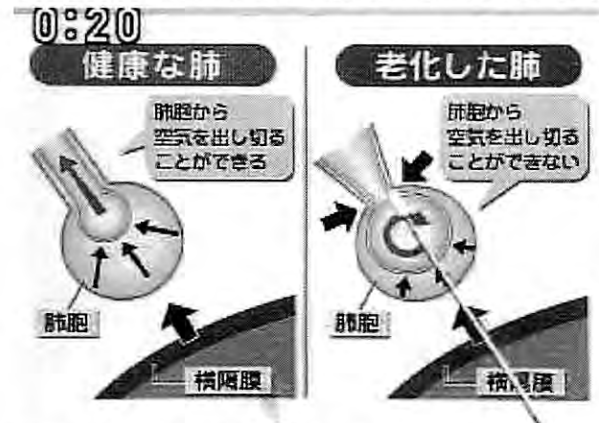


図2 老化した肺では急速に息を吐こうとすると、末梢気管支が閉塞してしまう。

高齢期になると、一般に肉は敬遠されがちになる。年を取ると様々な理由で咀嚼がうまくできなくなるからだ。咀嚼力が次第に低下してくるのには様々な原因があるが、自分自身の歯が少なくなることや、義歯の噛み合わせが合わなくなるとか、更には咀嚼筋の筋力低下などが注目されている。一般に咀嚼力が良い人は、全身の筋力、つまり、握力や膝の伸展力などの上・下肢の筋力も良いとされている。中川さんの場合、声楽で毎日、発声のために口の周りの筋肉を訓練しているので、そのおかげで咀嚼力が訓練されていたと考えられる。牛肉が好きだったという元来の嗜好も手伝って、毎日、牛肉を200グラムも摂取するという食生活になったのだと思う。ちなみに、タマネギと牛肉と一緒に煮込んで食べるのではなく、まず牛肉を食べてから、その後にタマネギを煮て食べるという食べ方をしている。すき焼きの食べ方も、まさに「中川流」だった。

第2の特徴的な食材は牛乳。これも中途半端な量でなく、100歳までは毎日、1リットルも飲んでいたというから驚きだ。103歳になった現在でも牛乳2本をコンスタントに飲んでいるというから、大の牛乳好きである。東京都老人総合研究所が行った高齢者の疫学調査によると、毎日牛乳を1本（200cc）以上飲む人が、いつまでも元気で要介護になりにくいことが分かった。牛乳は脂肪成分、タンパク成分、カルシウムやミネラル成分とそれ自身の栄養バランスが優れている飲み物である。中川さんのように、1日に摂取している食材の品目数が少ない人には、1品目で多くの栄養素を獲得することが必要になるが、その点牛乳は最適の食材と考えられる。特に、高齢期の女性は骨粗しょう症や転倒による大腿骨骨頭骨折が要介護のレベルをあげてしまう重要な危険因子になっている。骨を強くする食事として、カルシウム、ビタミンDあるいはイソフラボンが豊富に含まれている大豆などの食材の摂取が良いとされるが、牛乳は骨のミネラル成分を補填する上で、理想的な食材と考えていいだろう。

さて、第3の食材はトマトである。しかも、トマトに砂糖を大さじ3杯かけて、食べるのが、「中川流」のトマトの食べ方。イタリアに留学、その後も日本とイタリアのポーロニャの別宅を往復する生活で中川さんがイタリア料理から選んだ食材がトマトだった。トマトにはリコ

ピンという身体に良いカロテノイドが沢山含まれている。リコピンはトマトの赤い色素成分でもあり強い抗酸化活性が認められることから、血液をサラサラにする効果があり動脈硬化を予防できることが知られている。今日の日本人の死亡原因のトップは、がん、脳卒中、心臓病だがこの中で心臓病と脳卒中は冠状動脈や脳を栄養している動脈の動脈硬化が原因。しかし、動脈硬化病変の形成には症状が出る前に20-30年の月日がかかる。従って、若い頃からの生活習慣が動脈硬化症の予防に大きく影響を及ぼすことになる。好物の食材の中に動脈硬化を予防してくれる化学成分が含まれていると、幸いなことに65歳を超えてからの高齢期QOLが保たれるようだ。人生の前半での貯金が人生の後半で有利に作用する点では若い頃からの生活習慣は保険のようなものだ。中川さんがトマトに砂糖を大さじ3杯もふりかけていたことは意外だが、100歳を超えて血糖値も正常な中川さんはインスリンの効きが良いことを示している。実際、疫学調査で100歳以上の高齢者に糖尿病の患者さんを見いだせないで、糖尿病を発症した人は100歳以上の長生きをすることはできないと考えられている。しかし、中川さんのようにインスリンの効きが良く、しかも膵臓のβ細胞からのインスリンの分泌が良好な人は、長寿の傾向があることも確かだ。

音楽中枢と言語中枢を鍛えていた中川牧三さん

一般に右利きの人は左脳に言語中枢があるとされる。それでは、右脳の言語中枢に相当する部分の脳はどのような活動をしているのだろうか？楽器がある日突然、奏でられなくなった音楽家の症例報告から、「音楽失語」という特殊な病態が明らかにされた。このような症例報告から、右脳の言語中枢に相当する部位には音楽中枢があることが知られるようになった。興味深いことに、言語中枢に運動中枢（ブローカ中枢）と感覚中枢（ウエルニッケ中枢）があるように、音楽中枢についても運動性音楽中枢と感覚性音楽中枢があることが知られている。演奏や歌を聞いたり、楽器を演奏したり歌を歌ったりする脳のプロセスは人の話を聞いたり、人に話しかけたりする脳のプロセスと良く似ている。しかし、人と話している時には左の脳を使っていて、音楽を聞いている時には右



図3 みのものたのおもいきりテレビに出演した中川牧三さん（103歳）。



図4 手作りのおもちゃを作る昇地三郎博士（100歳）。

の脳を使っているのである。音楽家や芸術家でない一般人は、日常生活のなかで左の脳を使う機会が多い。音楽を日常生活の中でほとんど聞かない人たちも沢山いる。従って、音楽や芸術に縁遠い人たちは右の脳を使う機会が極端に少なくなっているだろう。言語は論理的な組み合わせから成り立ち左脳の支配を受ける。一方、音楽や芸術はむしろ感覚的な組み合わせから成り立っていて、感性をコントロールしていると考えられる右脳の支配を受けている。音楽に人生の大半を費やしてきた中川さんは右脳をよく使っていたが、左脳も右脳に負けない位よく使っていたようだ。実際、中川さんは日本語とイタリア語をハイブリット的につかっていたので、言語中枢が存在する左側の脳も鍛えられていたに違いない。中川さんが使っていたイタリア語は日本語と同じように母音と子音の組み合わせで発音するようにできているので、日本人には発音しやすい言葉である。特に、母音が連続して続くのがイタリア語の特徴だ。例えば、花を意味する「フィオーレ」というイタリア語には「イオ」という母音の連続が含まれているが、この「フィオーレ」という言葉はよくアリアの中で聞くと、とても伸びやかな美しい響きで歌われている。イタリア語の歌曲ではこのような母音の連続でメロディーが途絶えず伸びやかに聞こえるが、それがイタリア語の特性と考えて良いだろう。左脳と右脳の機能分担を考えると、中川さんの脳の中で、このイタリア語の子音と母音がどのようにプロセスされ

ていたかに関して、大変興味が湧いてくる。一般に年をとると新たな語学を習得するのは難しくなるとされるが本当にそうであろうか？今年、100歳を迎えられた昇地三郎さん。今でも現役で「しいのみ学園」の園長職を勤められるかたわら「長生き術や感性を大事にする生き方について」世界各地で講演活躍をしている。昇地三郎さんは65歳からハングル語の勉強を始め、最近までハングル語で日記を書いていたという。ところが、95歳からは中国語の勉強を始め、今では中国語で日記を書いているという(図4)。中国語は一つ一つの文字に特有の音程(声調)があり、それ自身が歌に近い音声学的構造を持った言語である。果たして中国語を勉強している日本人が、中国語を聞いたり話したりする時に、日本語をプロセスしている時と同じ様に言語中枢で中国語を処理しているのかどうか興味深い点である。いずれにしても、昇地三郎さんを知る限り言語学習に年齢のバリアーはない。いつまでも、左右の脳をバランスよく刺激するためには、音楽による刺激と語学による刺激が高齢期にも役立つようだ。

P.S. 中川牧三さんの長寿の秘密は、平成18年7月19日に、みのもんたの「午後は〇〇、おもいきりテレビ」で放映された。また、昇地三郎さんの長寿の秘密は、平成18年2月26日に、NHKジュニアスペシャル「人体III 遺伝子・DNA 長生きの秘密」で放映された。

【学会報告】

第29回日本基礎老化学会大会報告

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 探索病理学

6月15日、16日の二日間にわたり長崎大学医学部において行われた基礎老化学会大会では、一般口演24題、ポスター46題（内12題は口演と共通）、シンポジウム2題、パネルディスカッション1題が行われた。受付をされた参加者は、招待者を除く一般会員70名、学生22名、非会員10名、招待者11名であった。小規模な学会ながら基礎老化分野における最新の知見の発表と活発な討論が行われた。

シンポジウム1では、近年、国際的に最も注目されているフォークヘッド型転写因子Foxoを中心とした寿命制御シグナルについて、国内外の一線の研究者による4演題の発表が行われた。筑波大学大学院の深水昭吉先生はSir2によるFoxoの脱アセチル化にともなう転写調節機構、長寿研の本山昇先生は、Foxoの酸化ストレス応答による活性化における脱リン酸化酵素PP2Aの役割、園田学園女子大学の古山達雄先生は、Foxoノックアウトマウスを用いたFoxo1の血管形成における役割を発表した。米国ワシントン大学の今井眞一郎先生は、Foxoの上流にあるSirt1の膵ベータ細胞における機能解析から始まり、Sirt1の活性調節に関係するニコチナマイド・フォスホリボシルトランスフェラーゼ (Namt) について最新の知見を発表した。ほ乳類を含めた動物の寿命や老化を制御するシグナル経路として分子生物学的に最も研究が進んだ領域であり、活発な討論が行われた。

一日目の最後のセッションは、「基礎老化研究の未来」と題して、国内の基礎老化研究をリードする4名の研究者がそれぞれ発表し、その後、パネルディスカッションを行った。東邦大学の後藤佐多良先生は、私見とことわりながらも、アンチエイジングの潮流の中で、基礎老化研究の学術的な立場を明らかにした。東京都老人研の丸山直記先生は、基礎老化研究の特殊性とその研究成果が免疫学や癌研究に果たした役割を示した。愛知県コローニー研の細川昌則先生は、老化促進マウス研究を概観し、基礎老化研究におけるモデル動物の重要性を強調した。長寿研の田平武先生は、国立長寿医療センターの研究機構および中心となる認知症と骨粗鬆症の研究を紹介し、国立の老化研究機関の立場を明らかにした。追加発言として、信州大学の樋口京一先生らが取り組む熟年世代の生活習慣病予防に対する食事、運動指導を実践するプログラムを紹介した。徳島文理大学の三井洋司先生から、生物の寿命や老化を制御する老化遺伝子の探索に関して指摘があるなど、今後の基礎老化研究を考える上で、興味深いパネルディスカッションであったと思う。詳細は次号に掲載する予定である。

二日目は一般口演、ポスターセッションに続き、シンポジウム2「カロリー制限」が行われた。テキサス大学ダラス校の黒尾誠先生は、Klotho過剰発現マウスの寿命延長とKlothoのホルモンとしての役割、fibroblast growth factorシグナルの活性化機構を示し、この経路の寿命、老化制御における重要性を強調した。Klotho過剰発現マウスのinsulin/IGF-1シグナル系の変化はカロリー制限による変化と類似した部分があった。テキサス大学サンアントニオ校のJ. F. Nelson先生は、Corticotropin-releasing hormone (CRH)ノックアウトマウスにおけるカロリー制限のストレス応答、寿命延長効果の消失について発表し、カロリー制限の抗老化機構におけるglucocorticoidの役割を明らかにした。カリフォルニア大学リバーサイド校のS. R. Spindler先生は、マウスのカロリー制限による遺伝子発現解析データや腫瘍抑制効果をもとに、metforminやphenforminの抗老化、寿命延長薬としての可能性を示した。韓国プサン大学のH. Y. Chung先生は、カロリー制限によるredox制御の分子機構を示し、加齢にともなうredox制御機構の破綻を予防する化合物の抗老化剤としての可能性を示唆した。

大会の最後に、一般演題の中から、理事の投票によって、以下の研究が若手奨励賞として選出された。東京都老人研の佐藤雄治先生（グライコプロテオミクスによる新規老化マーカー糖蛋白質の発見およびその性状解析）、大阪大学の長岡（安田）利栄先生（RNA干渉ライブラリーを用いたマウス線維芽細胞酸化ストレス耐性スクリーニング）、東京都老人研の佐藤保訓先生（SMP30はアスコルビン酸生合成経路の重要な酵素である）。

大会1日目の夕方には、大浦の観光スポットにある旧香港上海銀行長崎支店記念館において懇親会が行われた。シンポジストを含め、多くの参加者がなごやかに歓談されていた（食べ物が少なかったことが心残りでした…）。

大会終了翌日は、長崎港から船で20分の伊王島において、森望教授を中心として企画した“Asian Aging 2006: The Regional Aging Connection and the Future”と題したサテライトシンポジウムが行われた。韓国、中国の研究者を招き、今後のアジアの老化研究を協調的に推進していくために、各国の研究の現状や将来の方向性、脳の老化を中心とした研究発表が行われた。

今回は、基礎老化研究を目指す国外の学生や若手研究者の発表を促し、国際的な交流の端緒とする目的で、私たちの研究グループと関係が深い韓国プサン大学H. Y. Chung教授研究室の大学院生であるEun Kyung Goさん、Ji Young Kimさん、ブラジル南リオグランデカト

リック大学のEmilio Jackel-Neto教授研究室の大学院生であるMaria Luisa Tagliaro先生（学会に合わせて、短期研究留学されていた）、中国上海の大学から一年間の交換留学中で私たちの研究室で実験を行っているFang Pingさんにもポスター発表をお願いした。今後このような機会が増えることを願っている。

最後に、大会開催という機会をいただいたことに基礎

老化学会会員の皆様に感謝いたしますとともに、学会の企画や運営に教職員を含む多くの皆様の協力があったことを記します。行き届かなかった点は多々あると思っておりますが、ご容赦いただければ幸いです。今後もアジアを中心とした国際的な観点から基礎老化研究の発展に尽くすつもりでおりますので、よろしく願いいたします。

【学会報告】

第6回日韓老年学合同会議報告

2006 Conference of Korean Society for Gerontology and

The 6th Korean-Japan Gerontologist Joint Meeting

田中 雅嗣

東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索

第6回日韓老年学合同会議 (Korean-Japan Gerontologist Joint Meeting) が韓国老年学会学術集会 (2006 Conference of Korean Society for Gerontology) に連動して2006年6月22日に韓国の春川 (Chuncheon) の国立江原大学 (Kangwon National University) において開催された。ソウルのIncheon国際空港から北に約3時間高速バスに揺られて春川に着いた。美しい水を湛えた春川湖は北漢江を堰き止めた人工湖である。大都市ソウルの水瓶となっているため開発が抑制され、周囲は緑豊かである。

主催者の韓国老年学会会長Yong-Sun Kim教授の開会挨拶、国立江原大学Hyn Sub Choi学長の歓迎挨拶の後、日本基礎老化学会を代表して石井直明理事が、丸山直記会長に代わり、祝辞を述べた。日本側からの主な参加者 (敬称略) は、上川奈都子・丸山光生 (国立長寿医療研究センター研究所)、千葉卓哉 (長崎大学)、西園祥子 (宮崎大学) 町田修一 (早稲田大学)、石井恭正・石井直明 (東海大学)、鍋島俊隆 (名古屋大学)、Xiaoying Fu (信州大学)、佐々木徹・石神昭人・田中雅嗣 (東京都老人総合研究所) であった。

1日のみの会議であったが、4セッションが濃密に生まれ、74編のポスターとともに、充実した研究交流の場となった。基本的な印象として、韓国の基礎老化学の研究者はシグナル伝達、細胞周期などを中心に、分子細胞生物学的な手法で老化機構の解明に取り組んでいた。日本と同様に、若い学生や研究生はあまり積極的に討論に参加するわけではないが、口頭発表を行った若手研究者は、アメリカなどへの留学経験に基づいて、活発な討論を展開していた。ここに韓国の研究者の発表の概要を紹介する。なお、日本からの参加者の講演内容は本学会での発表を参照されたい。

第1セッションは、癌および細胞周期と老化について討議された。韓国基礎科学研究所のDongmin Kang博士は癌とユビキチンリガーゼについて報告した。他にも韓国の研究者から、癌細胞の情報伝達や増殖抑制について幾つかの報告が行われたが、残念ながら細胞老化や、老化機構の本質に迫るものは少なかった。

第2セッションでは老化の細胞および分子的側面について討議された。ソウルのHanyang大学のYongsoon Park博士は、健常者にEPAやDHAを一日4g投与する実

験を紹介し、N-3脂肪酸が内在性のリポ蛋白リパーゼの活性とその結合能を上昇させることによって、カイロミクロンからのトリグリセリドのクリアランスを促進することを報告した。これらの機構によりEPAやDHAが血清中の中性脂肪を低下させると推定された。

第3セッションでは酸化ストレスおよび炎症と老化について討議された。Yonsei大学のJae Hyang An博士は、*C. elegans*において転写因子SKN-1がinsulin-like receptorの変異によって活性化され、酸化ストレスに対する防御系の強化において重要な役割を果たしていることを示し、特にSKN-1のリン酸化にglycogen synthase kinase-3 (GSK-3)が関わっていることを示した。詳しくは次の論文を参照されたい (Proc Natl Acad Sci USA 102: 16275, 2005)。

第4セッションのテーマは神経変性疾患と老化であった。ノースウェスタン大学のSo-Yong Park博士は、タウ蛋白質がカルパインによって17kDaの断片に切断され、この断片がA β によって誘発される神経変性に関与していることを報告した。翰林大学 (Hallym University) のEun-Kyoung Choi助教授は、“Calceinin/DREAM/KChIP3: Functional implications during neurodegeneration process”と題して講演し、神経変性疾患におけるカルシウムを介した生化学的経路と病態形成において、活性化されたastrocyteにおけるcalceininの発現上昇が本質的に関わっていると報告した。

さて、韓国のバスは暴走トラックのような走り方をする。数ヶ月前にチェジュ島でも同様の暴走バスに乗せられた。運転手は勇猛果敢でかつ冷静である。法令は遵守しつつ、隙あらば、普通車でもどンドン追い抜いて行く。このバス運転手の熱情を、静かな優しい目をした韓国の科学者も共通に持っているのだと会議に参加して感じた。日本の基礎老化学の研究者は、お隣の韓国から、がむしゃらに進む積極性を学ぶべきであろう。

前夜、日本からの参加者は、韓国側の主催者と、空港やバスターミナルまで我々を迎えに来てくれた学生とともに、たらふくになるまで焼肉を頂いた。また会議の後のレセプションでは、春川湖と市を一望にする高台で、韓国の伝統舞踊と料理を楽しませて頂いた。Kangwon National UniversityのYong-Sun Kim教授とHallym

UniversityのEun-Kyoung Choi助教授にここに深く感謝申し上げます。

【施設紹介】

東海大学・大学院・医学研究科・ライフケアセンター

～健康増進・長寿に関する医学的なエビデンスの確立と老化研究～

石井 直明

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学教授 東海大学ライフケアセンター長

—ライフケアセンター設置の背景とその意義

これまでの医療は病気の診断・治療が中心であり、人間ドックは病気を発見するための役割を果たしてきました。しかし、高齢化や生活習慣病の増加に伴い、国の医療費負担が財政を圧迫しているという現状を鑑みると、今後の医療は治療だけでなく、病気の予防が国家的にも重点課題になることは言うまでもありません。社会的にも健康や長寿への関心が高まっており、本学でも、病気の予防と健康長寿実現のための助言や指導をする「抗加齢ドック」を東京の代々木にある医学部付属東京病院でスタートしました。近年、予防医学は大きな発展を見せていますが、健康増進や長寿に関する指導項目は、必ずしもエビデンス（科学的な根拠）が確立しているものばかりではありません。しかしそれらを避けるのではなく、エビデンスをしっかりと立証することこそが教育・研究機関である大学の使命であると考えています。そこで、平成18年6月1日に全学をあげてこのエビデンスの立証と老化のメカニズムを総合的に研究するライフケアセンターを発足しました。ライフケアセンターは大学院医学研究科バイオ医療センターに所属していますので、予防医学指導医の育成など教育にも貢献します。

—ライフケアセンターの具体的な取り組み

ライフケアセンターの大きな役割としては、情報解析、基礎・臨床研究、遺伝子研究、フィットネス研究、企画運営といった各部門に分けられます。ライフケアセンター専属の研究者はいませんが、医学部の教員を中心に構成されています。

(1)情報解析部門：エビデンスを得るためのデータ解析をおこないます。付属東京病院でスタートした抗加齢ドックを今後は伊勢原、八王子、大磯の各付属病院でも取り組む可能性がありますし、医学部の卒業生の中にはクリニックを開院し、抗加齢に取り組みたいと表明している医師もいます。これらの諸機関が持つさまざまなデータを集約して情報解析を行っていきたいと考えています。

抗加齢ドックでは血管の動脈硬化、血液の老化度、活性酸素・抗酸化力、ホルモンバランス、免疫バランス、肝機能などの一般検査、身体の構成成分のバランスについて約100項目に渡り診断をします。これらの検査項目には抗加齢の指標として役立つ可能性のある項目

も含まれています。

- (2)基礎・臨床研究部門：酸化ストレスと老化・疾患に関する研究、再生医療による老化抑制の研究、生活習慣病に関わる因子などの研究をおこなっています。特に活性酸素が老化や疾患に深く関与していることが明らかになってきましたので、我々が構築した「ミトコンドリアから活性酸素を過剰産生するマウス」が、その分子メカニズムの解明に貢献できると考えています。さらに、抗加齢ドックを今よりも安価で受診していただくための診断方法の開発や、栄養と疾患の研究については研究員全員で取り組んでいきます。
- (3)遺伝子研究部門：倫理的問題もありますので、東京病院で六百数十人の人間ドック受診者にアンケートを実施しました。その結果、4割以上の方が遺伝子診断をして欲しいと回答しています。遺伝子診断の項目には、すでにエビデンスがあり受診者に直ちに還元できるものと、まだ研究段階のものが含まれています。すでに診断項目のリストアップを終え、倫理委員会での承認も得ることができましたので、なるべく早い段階で抗加齢ドックの受診項目に加えたいと考えています。
- (4)フィットネス研究部門：トップクラスの体育学部を有する東海大学だからこそできることだと思います。運動についても未だに確実なエビデンスは立証されていません。体育学部と医学部が連携し、しっかりとしたデータ解析を行い、一人ひとりに合ったテーラーメイドの運動指導をおこなうための研究をおこないます。
- (5)企画運営部門：予防医学指導医の教育・育成は非常に重要な課題です。抗加齢ドックは通常の間人ドックに比べ、面談・指導が重要な役割を担います。抗加齢ドックの指導医は全てライフケアセンターに研究員として所属することになりますが、センターでしっかりとした教育をおこない、レベルの一定化を図っていく必要があると思います。

—今後の課題

抗加齢とは、心身ともに健康で長寿の実現を目指すものですが、老化を引き起こすメカニズムを明らかにしない限り、科学的根拠に乏しい勘や経験によって対応せざるを得ません。ライフケアセンターでは、老化の基礎研究に重点を置き、研究を進めて行きますが、総合大学の利点を生かして他学部の先生方にも積極的に働きかけ、

研究を充実させていきたいと思ひます。また、大学院として、抗加齢ドックの面談・指導を行う予防医学指導医

育成のためのプログラムを開発し、教育カリキュラムとして導入したいと考えています。

ライフケアセンター組織

部 門	氏 名		所 属
企 画 ・ 運 営	石井 直明	センター長	医学部基礎医学系・分子生命科学・教授
	川田 浩志	副センター長	医学部内科学系・血液腫瘍内科・助教授
	桑平 一郎	部 門 長	医学部内科学系・呼吸器内科・教授・東京病院院長
	久保 明	次 長	高輪メディカルクリニック・東海大医学部・非常勤教授
	小川 吉明	次 長	医学部内科学系・血液腫瘍内科・助教授
	渡辺 哲	研 究 員	医学部基盤診療学系・公衆衛生・社会医学・教授
基 礎 研 究	古川 令	研 究 員	医学部基礎医学系・分子生命科学・研究員
	津田 道雄	部 門 長	医学部基礎医学系・医学教育・情報学・教授
臨 床 研 究	木村 稯	次 長	医学部基礎医学系・分子生命科学・教授
	安藤 潔	部 門 長	医学部内科学系・血液腫瘍内科・教授
遺 伝 子 診 断 研 究	鈴木 大輔	次 長	医学部内科学系・腎代謝内分泌内科学・助教授
	浅原 孝之	研 究 員	医学部基盤診療学系・再生医療科学・教授
フ ィ ッ ト ネ ス 研 究	田中 正史	部 門 長	医学部基礎医学系・分子生命科学・特任教授
	光永 滋樹	次 長	医学部基礎医学系・分子生命科学・研究員
情 報 解 析	中村 豊	部 門 長	スポーツ医科学研究所・助教授
	東福寺規義	次 長	東京病院・技術員
	吉岡 尚美	研 究 員	体育学部・生涯スポーツ学科・講師
抗加齢ドック統括	小林 広幸	部 門 長	医学部基盤診療学系・臨床薬理学・教授
	新谷 歩	次 長	医学部基盤診療学系・臨床薬理学・教授非常勤教授
	植田いずみ	研 究 員	医学部内科学系・血液・腫瘍内科・クリニカル・リサーチ・コーディネータ
	磯崎 充宏	研 究 員	医学部基盤診療学系・臨床薬理学・特任助手
	小林 智美	研 究 員	医学研究科大学院・大学院生
抗加齢ドック統括	西崎 泰弘	部 門 長	医学部内科学系・消化器内科・講師・東京病院副院長
	青木 純	次 長	医学部内科学系・消化器内科・講師・東京病院副院長
	小堀 聡子	研 究 員	医学部内科学系・神経内科・助手
	白杉山香理	研 究 員	医学部内科学系・血液腫瘍内科・助手

部 門	抗加齢ドックへの貢献	大学院としての貢献
企 画 運 営	外部(一般・マスコミ・社会)に向けた広報活動	予防医学指導医の教育・指導・育成
基 礎 研 究	受診者のデータ解析(エビデンス)	老化の基礎研究 (1)酸化ストレスの関与(石井) (2)再生と老化(安藤、浅原)
臨 床 研 究	抗加齢診断	疾患予防に関わる因子の臨床研究 抗加齢や生活習慣病に関連したマーカーの開発 診断方法の開発
遺 伝 子 診 断 研 究	遺伝子診断	疾患予防に関わる遺伝子の医学研究
フ ィ ッ ト ネ ス 研 究	フィットネス助言・指導	予防医学・抗加齢ためのフィットネス研究
情 報 解 析	データ解析、データ管理	データ解析 外部への発表
抗加齢ドック統括	抗加齢ドックの管理	予防医学指導医の教育・指導・育成

【お知らせ】

第2回 長寿医療センター国際シンポジウム “ホルモン、老化と骨”

日時：2006年11月16日（木）、9：00-16：00
場所：愛知健康プラザ、サイエンスシアター、愛知県
大府市(<http://www.ahv.pref.aichi.jp>)
参加費：無料（定員240名）

主な招待講演者

Session 1: Hormone and Aging

Shigeaki Kato (Tokyo, Japan)

“Nuclear Hormone Receptors and Aging”

Makoto Kuro-o (Dallas, USA)

“Regulation of Aging and Mineral Metabolism by Klotho”

Session 2: Basic Biology of Bone

Steven Teitelbaum (St. Louis, USA)

“Osteoclasts, Integrins and Osteoporosis”

Session 3: Epidemiological and Clinical

Approaches for Osteoporosis

Saeko Fujiwara (Hiroshima, Japan)

“Epidemiological Data and Clinical Decision in Osteoporosis”

John A. Kanis (Sheffield, UK)

“Fracture Risk Assessments in Osteoporosis: Global Strategy and Future Prospects”

主催：国立長寿医療センター

共催：(財)長寿科学振興財団

お申し込み：国立長寿医療センターのHPから
(<http://www.ncgg.go.jp>)

お問い合わせ：国立長寿医療センター 政策医療企画課

〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾36-3

TEL: 0562-46-2311 (内線 2504)

FAX: 0562-48-2373

【お詫びと訂正】

長崎で開催されました第29回大会の発表抄録に関して追加・訂正があります。関係の先生達にはご迷惑をおかけしたことをお詫び致します。基礎老化研究第30巻第2号の該当ページに訂正があります。

- 1) 43ページの演題P-41の筆頭著者のMaria Luisa Tagliaro先生のお名前が欠落していました。修正したものを掲載します。同様に17ページのプログラムも変更になります。
- 2) 島根大学の小林裕太先生の抄録が欠落しており44ページにP-46として下記の抄録が加わります。同様に18ページのプログラムに加わります。

P-41 MANDIBULAR ADVANCEMENT AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE MANDIBLE OF FEMALE MICE OF DIFFERENT AGES

Maria Luisa Tagliaro (1), Maria Leticia Rassi Guimaraes (1), Dalva Maria Pereira Padilha (2), Sidia Maria Callegari-Jacques (3), Emilio Antônio Jeckel-Neto (4) (1) Biomedical Gerontology Post-graduate Program, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brazil. (2) Gerontology and Geriatrics Institute, PUCRS. (3) Statistics Department, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). (4) Bioscience Faculty, PUCRS.

The mandibular advancement (MA) by means of functional orthopedic techniques is currently used in young patients to stimulate the mandibular growth. This study aimed to evaluate the mandible morphological changes in 2, 7 and 16 months female mice after MA. Every three days during a month, the lower incisors were trimmed in one millimeter to exceed the protrusion movement when the animal was feeding. The left mandibles of the 30 experimental and 28 control animals were dissected and analysed linear/angular measurements. The condylar microstructure was analysed by Scanning Electron Microscopy. The MA produced a growth response in different regions in 2 and 16 months and cartilage regeneration in 7 months. Thus, confirming different morphological responses to MA in different ages of female mice.

P-46 Vascular and renal sympathetic changes in rats congenic for the hypertension-related region on chromosome 1

小林裕太、王涛*、並河徹*

島根大学・医学部・基礎看護学、*同・病態病理学

連鎖解析で、脳卒中易発高血圧ラット (SHRSP) の第1染色体上に高血圧関連遺伝子領域 (D1HT 領域) の存在が示されている。この D1HT 領域 (D1Wox29 から D1Arb21) を有するコンジュニック雄ラット (Cg) を作製し、その血中及び胸部大動脈、腎臓のノルアドレナリン (NA) 量を、同齢、同性の SHRSP/1zm 及び正常血圧の WKY/1zm と比較し、D1HT 領域遺伝子による昇圧機構の検討を目指した。[方法] 血圧は tail cuff 法で、NA は HPLC-ECD 法で測定した。[結果] 雄 Cg の収縮期血圧は 7 週齢、11 週齢では WKY と差はなく、20 週齢では WKY より約 15mmHg 有意に高かった。SHRSP では 7 週齢で既に WKY より有意に高く、11 週齢、20 週齢では血圧上昇はより著明であった。7 週齢 Cg の血清 NA 濃度は SHRSP と同レベルで、いずれも対照の WKY より有意に高かった。7 週齢 SHRSP 胸部大動脈のたんぱく当りの NA 含量は WKY より有意に高かった。7 週齢 Cg 胸部大動脈の NA 含量も WKY より高い傾向が見られたが、有意ではなかった。一方 10-12 週齢 SHRSP の腎臓 NA 含量は WKY より低く、Cg も同様の傾向を示した。しかし、除神経後の腎臓の NA 低下率は SHRSP と Cg では WKY より著しく大きかった。[結論] 7 週齢 Cg では血中 NA 値高値で、血管の NA 量が高い傾向があり、交感神経亢進と考えられた。10-12 週齢 Cg 腎臓では NA 含量は低かったが除神経での低下が著明で、交感神経亢進が考えられた。以上より、D1HT 領域を有する Cg では血圧上昇に先立ち交感神経亢進が起こることが示唆された。

Keywords Hypertension /Congenic rats /Sympathetic nervous system/ Spontaneously hypertensive rats

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30巻 第3号

平成18年（2006）9月12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71号

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

2006年9月12日 発行

平成18年度第1回日本基礎老化学会理事会報告……………	1
平成18年度日本基礎老化学会評議員会報告……………	2
平成18年度日本基礎老化学会総会報告……………	2
新役員……………	2
E-mail登録のお願い……………	3
事務局より……………	4
会 員……………	4
会員異動……………	4

【平成18年度第1回日本基礎老化学会理事会報告】

日 時：平成18年6月15日(木) 12:30-13:30

会 場：長崎大学基礎研究棟2階小会議室

出席者：後藤会長，石井，下川，田平，樋口，細川，丸山，三井，森，田中，遠藤，磯部（以上新・旧理事），浦野（監事），金子，新海（幹事）計15名

欠席者：加治，小泉，廣川，林，倉地，白澤（以上新・旧理事），神田（監事）計7名

- 後藤会長挨拶
- 第29回日本基礎老化学会大会々長挨拶
下川大会長より，第29回日本基礎老化学会大会を，平成18年6月15日(木)～16日(金)まで，長崎大学医学部ポンペ会館ならびに記念講堂において開催するとの宣言があった。
- 役員改選について
任期満了に伴う日本基礎老化学会理事，評議員選挙の結果について報告があり，新会長，理事，評議員が承認された。（別紙参照）
- 平成17年度決算報告
金子会計幹事より決算報告があった。（別紙参照）
- 平成18年度予算案
金子会計幹事より予算案が提出され，承認された。（別紙参照）
- 日本基礎老化学会編集委員会内規について
樋口京一編集委員会担当理事より編集委員会内規（案）が提出され，承認された。
- 第30回日本基礎老化学会大会（2007）について
第30回大会は丸山直記会員（東京都老人総合研究所）を大会々長として，平成19年6月20日(水)～6月22日(金)の3日間，札幌において第25回日本老年学会総会として合同開催される。詳細については，今後ホームページで公開していく予定である
- 日本基礎老化学会第28回シンポジウム（2006）について
第28回シンポジウムは丸山和佳子会員（国立長寿医療センター）を世話人として，平成18年11月11日(土)，名古屋大学シンポジオン会議室において開催する。詳細は日本基礎老化学会のホームページを参照のこと。
- 第8回アジア・オセアニア老年学会について
第8回アジア・オセアニア老年学会は平成19年10月22日(月)～25日(木)，中国の北京市で開催される。シンポジウムの企画をお持ちの会員は事務局までご連絡ください。

10. 国際交流について

今年度の日韓合同基礎老化学会は6月22日（木）、23日（金）の両日、韓国、春川市で開催される。日本基礎老化学会からの出席会員は計12名である。

11. 今後の日本基礎老化学会大会予定

- ・ 第31回大会（2008）：樋口京一会員（信州大学）を大会々長として開催
- ・ 第32回大会（2009）：石井直明会員（東海大学）を大会々長として開催

【平成18年度日本基礎老化学会評議員会報告】

日 時：平成18年6月16日（金）12：30-13：15

会 場：長崎大学医学部ポンベ会館

1. 議長として石井会員（東海大学）を選出した。
2. 後藤会長より挨拶
3. 下川大会々長より、第29回日本基礎老化学会大会を長崎大学医学部において開催しているとの報告があった。
4. 役員改選について
任期満了に伴う日本基礎老化学会理事、評議員選挙の結果についての報告があり、新会長、理事、評議員が承認された。（別紙参照）
5. 平成17年度決算報告（金子会計幹事）
6. 平成18年度予算案の承認（金子会計幹事）
7. 評議員の互選により日本基礎老化学会監事を選出した。
石井直明（東海大学）、田久保海蒼（東京都老人総合研究所）
8. 日本基礎老化学会編集委員会内規について（樋口編集担当理事）
9. 第30回日本基礎老化学会大会について（丸山理事）
10. 第28回日本基礎老化学会シンポジウムについて（新海幹事）
11. 第8回アジア・オセアニア老年学会について（丸山理事）

【平成18年度日本基礎老化学会総会報告】

日 時：平成18年6月16日（金）13：20-14：00

会 場：長崎大学医学部ポンベ会館

下川功大会々長を議長として選出した。総会に先立ち、逝去された名誉会員のために黙祷を捧げた。

山田正篤名誉会員（平成17年12月16日逝去）

佐藤昭夫名誉会員（平成18年4月11日逝去）

田内 久名誉会員（平成18年6月7日逝去）

1. 後藤会長挨拶
2. 日本基礎老化学会の役員選挙についての報告があり、新しい理事、評議員、監事、幹事が承認された。
3. 丸山新会長挨拶
4. 第29回日本基礎老化学会大会について（下川大会々長）
5. 平成17年度決算報告ならびに平成18年度予算案の承認（金子会計幹事）
6. 日本基礎老化学会編集委員会内規案の承認（樋口編集担当理事）
7. 第30回日本基礎老化学会大会について（丸山理事）
8. 第28回日本基礎老化学会シンポジウムについて（新海幹事）
9. 第8回アジア・オセアニア老年学会について（丸山理事）
10. 若手奨励賞の表彰がおこなわれ、下川大会々長より賞状と賞金が授与された。

【新役員】（任期：平成18年度～20年度）

会 長 丸山 直記（東京都老人総合研究所）

理 事 磯部 健一（名古屋大学 医学部）

遠藤 玉夫（東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム）

倉地 幸徳（産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター）
後藤佐多良（東邦大学 薬学部）
下川 功（長崎大学 医学部）
白澤 卓二（東京都老人総合研究所 老化ゲノムマーカー研究チーム）
田中 雅嗣（東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索研究チーム）
田平 武（国立長寿医療センター研究所）
樋口 京一（信州大学 加齢適応医学）
三井 洋司（徳島文理大学 香川薬学部）
森 望（長崎大学 医学部）

監 事 石井 直明（東海大学）
田久保海蒼（東京都老人総合研究所）

幹 事 庶務幹事 新海 正（東京都老人総合研究所）
会計幹事 佐々木 徹（東京都老人総合研究所）
編集幹事 内田 洋子（東京都老人総合研究所）

評議員 相垣敏郎（首都大学東京） 石神昭人（東京都老人総合研究所） 井出利憲（広島国際大学） 伊藤佐知子（名古屋大学） 井上 達（国立医薬品食品衛生研究所） 岩下淑子（東京都老人総合研究所） 浦野四郎（芝浦工業大学） 大橋憲太郎（岐阜大学） 川又俊男（神戸大学） 金子孝夫（東京都老人総合研究所） 島田厚良（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所） 高橋良哉（東邦大学） 千葉卓哉（長崎大学） 戸田年総（東京都老人総合研究所） 芳賀信幸（石巻専修大学） 羽根田正隆（名古屋大学） 林登志男（名古屋大学） 樋上賀一（長崎大学） 廣川勝昱 福本 学（東北大学） 藤原美定 細川友秀（京都教育大） 細川昌則（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所） 堀田晴美（東京都老人総合研究所） 本田修二（東京都老人総合研究所） 町田武生（埼玉大） 宮坂京子（東京都老人総合研究所） 森政之（信州大学） 山下 均（中部大学）

編集委員会

委員長 白澤 卓二
編集幹事 内田 洋子
編集委員 後藤佐多良、丸山和佳子、田中 雅嗣、戸田 年総、堀田 晴美、五味不二也

国際交流委員会

森 望、石井 直明

日本老年学会理事会

理事 丸山 直記、田平 武、後藤佐多良、下川 功
幹 事 新海 正

日本老年学会将来計画委員会

石井 直明、遠藤 玉夫、田久保海蒼

日本老年学会プログラム委員会

丸山 直記、石井 直明、遠藤 玉夫

事務局

東京都老人総合研究所内（担当：齊藤 朋子）

【E-mail登録のお願い】

電子メールにて情報交換をおこなってゆく予定ですので、メールアドレス登録のお済みでない、あるいは変更された会員の皆様は、アドレスを下記宛にE-mailでお送りください。また、お持ちでない皆様は事務局までご連絡ください。ご協力よろしくお願い申し上げます

【事務局より】

日本基礎老化学会事務局のメールアドレスが変更となりました。ご注意ください。今後は下記宛てにメールをお送りくださいますよう、よろしくお願いいたします。

jsbg2006@tmig.or.jp

日本基礎老化学会ホームページは更新しています。最新情報が満載です。是非ご覧ください。また、ご意見・ご希望がございましたら、学会事務局までお願いします。

<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、学会事務局へお願いします。また、お問い合わせ等も下記にメール、郵便、Faxでお送りください。

〒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: jsbg2006@tmig.or.jp Fax: 03-3579-4776

日本基礎老化学会事務局

庶務幹事 新海 正

東京都老人総合研究所「佐藤雄治」会員におかれましては、6月21日急逝されました。謹んでご冥福をお祈り申し上げます。

【会 員】平成18年8月14日現在

正会員：471名、学生会員：33名、賛助会員：7団体、名誉会員：17名

【会員異動】

平成18年4月28日～平成18年8月14日

(入会者)

氏名	所属	〒	住所
平本 正樹	国立長寿医療センター研究所 老化制御研究部	474-8511	大府市森岡町源吾36-3
中西 章	国立長寿医療センター研究所 老化制御研究部遺伝子治療研究室	474-8522	大府市森岡町源吾36-3
李 英娥	富山大学和漢医薬学総合研究所 民族薬物研究センター薬効解析部	930-0192	富山市杉谷2630
宮下 範和	畜草研内農業生物資源研究所 生殖機構	305-0090	つくば市池の台2
猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系 分子生命科学	259-1193	伊勢原市望星台

(所属変更)

氏名	所属	〒	住所
渡辺 研	国立長寿医療センター研究所 運動器疾患研究部	474-8522	大府市森岡町源吾36-3
山下 均	中部大学生命健康科学部 生命医科学科	487-8501	春日井市松本町1200
石幡 明	奥羽大学薬学部器官病態機能学	963-8611	郡山市富田町三角堂31-1
富田 雅人	長崎大学医学部整形外科	852-8501	長崎市坂本1丁目 7-1
中村 浩二	岐阜医療科学大学保健科学部 衛生技術学科	501-3892	関門市平賀字長峰 795-1
廣川 勝昱	中野総合病院	164-8607	中野区中央4-59-16

稲波 修	北海道大学・大学院獣医学研究科 環境獣医科学講座・放射線学教室	060-0818	札幌市北区北18条西9丁目
和田 安彦	関西労災病院 医療情報部/労災疾病研究センター	660-8511	尼崎市稲葉荘3丁目1-60
三羽信比古	県立広島大学生命環境学部 生命科学科	727-0023	庄原市七塚町562
小林 裕太	島根大学医学部看護学科 基礎看護学講座	693-8501	出雲市塩冶町89-1
森崎 信尋	おゆみの診療所	266-0014	千葉市緑区大金沢町364-1

(退会者)

竹内 純、矢口 義男、菊川 清見、高野 秀一

基礎老化学会サーキュラー 第71号

2006年9月12日 発行
日本基礎老化学会

編集委員 内田 洋子 (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