ISSN 0912-8921

Official Journal of
The Japan Society
for Biomedical Gerontology

31
No.2
2007

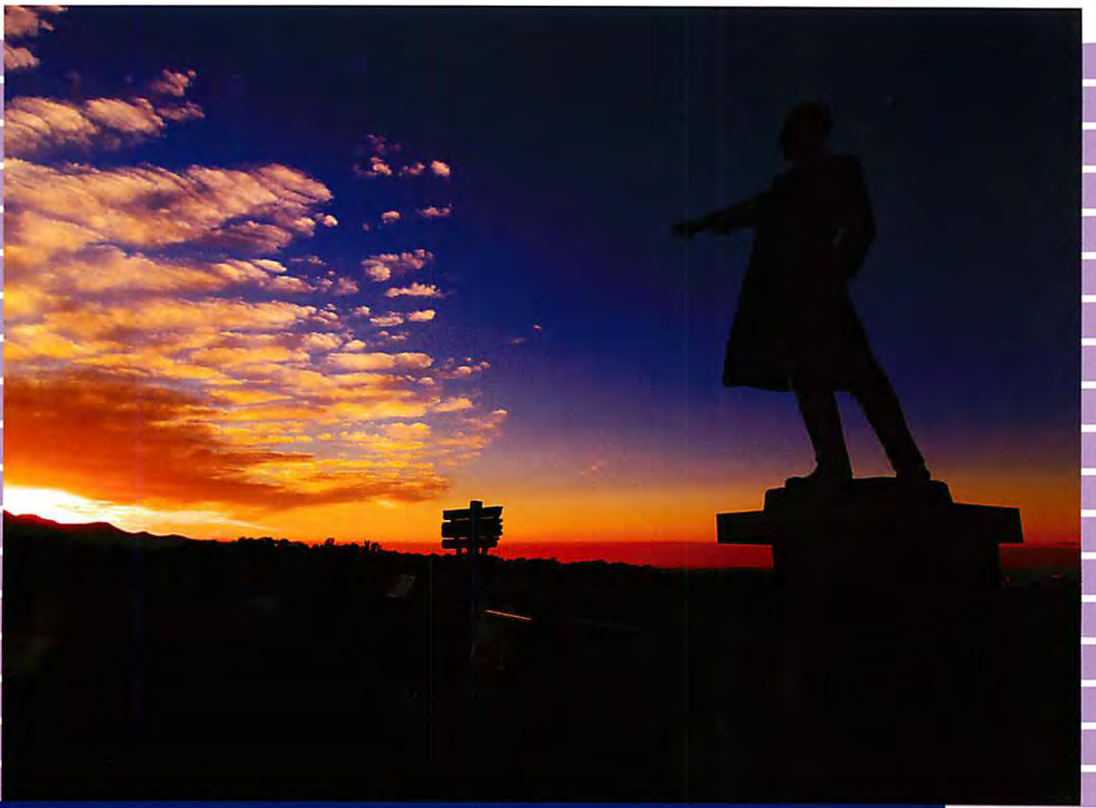
BIOMEDICAL GERONTOLOGY
基礎老化研究

日本基礎老化学会第30回大会

第25回日本老年学会総会
平成19年 6 月20日(水)～22日(金) 札幌市

プログラム・発表抄録

附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第74号



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

基礎老化研究　　３１巻　第2号（２００７年）

日本基礎老化学会会誌

BIOMEDICAL GERONTOLOGY　Vol. 31 No. 2 2007

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

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ーを使用する(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)、CDディスクに記録したものとする。図・表および写真は、EPS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）あるいはAdobe Acrobatで作製したPDFファイル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、所謂ミニレヴュー。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, 田久保海誉 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

基礎老化学会サーキュラー 第74号

本学会開催への賛助を感謝致します（平成１９年５月１０日現在)。
　沖津医院　㈲オッズファーム　滝内医院　長沢クリニック　㈱ニチレイバイオサイエンス
　㈱ニチレイフーズ　㈱和科盛商会

表表紙：夕日の羊ヶ丘　北海道札幌写真集（http://sapporo-photo.com/#）より
裏表紙：延齢草　アイヌの人々はこれを薬草とした。

第30回日本基礎老化学会

（第25回日本老年学会　合同会）

平成19年6月20日（水曜日）合同会
6月21日（木曜日）分科会
6月22日（金曜日）分科会

会場　北海道厚生年金会館

大 会 長　丸山直記（東京都老人総合研究所）
副大会長　小池隆夫（北海道大学医学部）

第30回日本基礎老化学会開催ご挨拶

最も美しい季節の札幌で第 30 回日本基礎老化学会が開催されます。今回は第 25 回日本老年学会としての合同開催です。そのメインテーマは「実生活の中の老年学に向けて」となっております。私たちの学会は加齢・老化のメカニズムを科学的に解析することを目的としていますが、今世紀の重要な解決課題となっている高齢化社会という現実から目を避けることはできません。社会が求める健康な高齢者になるために、老化学の成果を踏まえた様々な試みが提案されています。しかし、その中には商業主義による汚染、現実的なアプローチへの方法論を欠いた夢想なども含まれていることに留意しなければなりません。日常生活において、「科学」は「技術」と混同されるため、純粋科学が軽視されることが多くあります。私たちは科学と技術が呼応して実生活に貢献してきたことを充分理解しています。工学の世界で夢の様な基礎的研究成果が実用化されるために約 30 年の地道な努力が必要とされるそうです。本年、日本基礎老化学会は 30 年の歴史を持つに至りました。明らかに、この 30 年間に老化・老年病の理解が深まり、実生活の中での応用も始まっています。 今後も夢と現実の狭間で誠実に研究成果を積み上げてゆくことが最も重要なことと考えております。今回は合同会ということもありプログラム編成が制約を受けておりますので会員の皆様にはご不満もあるかと思いますが、韓国からのゲストも含めて志を共有する研究者が楽しく過ごすことができれば幸いです。

第30回日本基礎老化学会大会長

丸　山　直　記

第30回日本基礎老化学会

大会長　丸山直記（東京都老人総合研究所）
副大会長　小池隆夫（北海道大学・医学部）
プログラム委員　遠藤玉夫、白澤卓二、田中雅嗣、田久保海誉

期日　平成19年6月20～22日
初日は合同会プログラムです。

会場　北海道厚生年金会館　清 流 の 間 ： 口演会場
グランシャトー： ポスター発表

参加費
正会員　8000円
学生会員　5000円
非会員　12000円

大会事務局
〒173－0015
東京都板橋区栄町 35-2
東京都老人総合研究所内
03-3964-3241　内線 3030
E-mail : 30thjsbg@tmig.or.jp

日本基礎老化学会

会　長　丸山直記

事務局　庶務幹事　新海　正
会計幹事　佐々木徹
編集幹事　内田洋子
E-mail: jsbg@tmig.or.jp
FAX: 03-3579ˆ-4776
〒173-0015　東京都板橋区栄町 35-2　東京都老人総合研究所内
ホームページ　：　http://www.tmig.or.jp/jsbg

会　場　案　内

北海道厚生年金会館（ウェルシティ札幌）

〒060-0001
札幌市中央区北１条西１２丁目
電話：011-231-9551
FAX：011-261-1704
http://www.kjp.or.jp/hp_17/

交通アクセス

新千歳空港からJRで札幌まで約３５分です。

札幌駅からはタクシーで約５分です。

地下鉄南北線真駒内方面行き約１分で「大通駅」で下車、東西線宮の沢方面行きに乗り換えた後、約２分で「西１１丁目駅」下車、１番出口より徒歩約３分です。

参加者・発表者へのご案内

受付

6月20日（水曜日）はロイトン札幌1階　メインホールで全学会の受付を行います。

6月21日（木曜日）と6月22日（金曜日）は口演会場（北海道厚生年金会館）で受付をいたします。

合同懇親会は20日（水曜日）にロイトン札幌　3階　ロイトンホールBCで18:30より開催いたします。無料となっております。

発表機材

話題提供・口演のいずれもPCプレゼンテーションとさせて頂きます。

Power Point でWindows XP搭載機を用意いたしますので、発表者は受付の際にUSBメモリー、CD-ROM を利用してファイルを提出して下さい。対応アプリケーションは Windows 版PowerPoint200/2002/2003です。2007で作成されたファイルやMacで作成されたファイルはご自身のPCをご持参下さい。（注）Mac PowerPoint で作成しましたファイルは Windows に変換してくださるようにお願いいたします。よろしくお願いいたします。

口頭発表

教育的は見地から学生会員にお願いしました。発表者の持ち時間は発表7分、ディスカッション3分です。時間厳守で簡潔な発表をお願いいたします。

話題提供は討論時間も含めて30分です。 25分発表、5分討論を目安とします。

プログラムの円滑な進行のために早い機会に発表用のファイルを受付にお渡し下さい。

ポスター発表

合同発表は6月20日（水曜日）16:00より第11会場（ロイトン札幌　エンプレスホール）で行います。

分科会のポスター発表は第18会場 （北海道厚生年金会館　グランシャトー）で16:00より行います。ボードの掲示サイズは90cm×160cmです。

第３０回日本基礎老化学会（第２５回日本老年学会）

	６月２０日（水曜日）		６月２１日（木曜日）	６月２２日（金曜日）
8:00 － 9:00	第25回日本老年学会（合同行事） 開会挨拶			
9:00 － 10:00	ラウンドテーブルディスカッション 「実生活の中の老年学に向けて」		開会挨拶・口頭発表 I	口頭発表 III
10:00 － 11:00			話題提供「老化とビタミンＤ」	話題提供「老化と動脈硬化」
11:00 － 12:00	講演 「老年者の生と死」 ひろさちや		話題提供「老化と情動」	話題提供「老化と環境」
12:00 － 13:00			昼　食	昼　食　評議員会
13:00 － 14:00	老年学会総会 講演「老人の性」 渡辺淳一		口頭発表 II 韓国セッション I	特　別　講　演
14:00 － 15:00	シンポジウム		韓国セッション II	韓国セッション III
15:00 － 16:00	「高齢者の性差とそれへの対策」			韓国セッション IV
16:00 － 17:00	パネルディスカッション「在宅高齢者支援の戦略と戦術」	合同ポスター発表	ポスター発表 I	ポスター発表 II
17:00 － 18:00			理事会	総　会

6月20日（水曜日）

第25回日本老年学会プログラム

8:55～9:00 開会の挨拶 飯村 攻会長 （第1会場：ロイトンホールA）

9:00～11:00
ラウンドテーブルディスカッション「実生活の中の老年学に向けて」
座長 折茂 肇（健康科学大学）
柴田 博（桜美林大学老年学）

11:00－12:00
「老年者の生と死」 ひろさちや （増原良彦）
座長 小沢利男（東京都老人医療センター名誉院長）

12:00－13:00
ランチョンセミナー その一
「高齢者の日常における精神障害（軽度認知症うつ病）への対応」
朝田 隆（筑波大学精神科教授）

ランチョンセミナー その二
「介護予防のガイドライン」 鳥羽研二（杏林大学高齢医学）

13:00－13:30
日本老年学会総会

13:30－14:30
講演「老人の性」 渡辺淳一
座長 飯村 攻

14:30－16:00
シンポジウム「高齢者の性差とそれへの対策」
座長 大内尉義（東京大学加齢医学）
熊本悦明

16:00－18:00
パネルディスカッション「在宅高齢者支援の戦略と戦術」
座長 井形昭弘（名古屋学芸大学）
前沢政治（北海道大学）

16:00－17:00
合同ポスター発表（第11会場：エンプレスホール）

懇親会（第2会場：ロイトンホールBC）

6月21日(木曜日)

会場 : 北海道厚生年金会館(清流の間;第17会場)

8:00 受付開始

9:00 開会挨拶 丸山直記(東京都老人総合研究所)

9:05～9:55 口頭発表 I 座長 西垣 裕(東京都老人総合研究所)

OS-01 (P-03)

過酸化水素によるSIRT1の機能低下を介したアセチル化p53の蓄積による細胞老化促進機構

古川絢子[1,2]、及川(多田)佐枝子[2]、川西正祐[3]、及川伸二[2]

[1]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理、[2]三重大院・医・環境分子医学、[3]鈴鹿医療科学大・保健衛生

OS-02 (P-06)

生体内小胞体ストレスの非侵襲的・継続的なモニタリングシステム ES-TRAP 法の開発

平松伸彦、早川国宏、岡村麻呂、島田剛、緒方亮二、澤田智史、姚建、北村正敬

山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座

OS-03 (P-23)

酸化的ストレスと老化によるグルココルチコイド異常分泌と認識機能障害

佐藤嘉哉[1]、高橋武幸[1]、新海 正[2]、浦野四郎[1]

[1]芝浦工大・生化 [2]都老人研

OS-04 (P-25)

L-DOPA 代謝物 tetrahydropapaveroline によるアポトーシス誘導と酸化的 DNA 損傷機構

小林 果、及川伸二

三重大学大学院 医学系研究科 環境分子医学分野

OS-05 (P-26)

母ラットへのダイオキシン投与による次世代ラット脳への影響

中島幸一[1,2]、浦野四郎[2]、小林 悟[1]、石丸昌彦[3]、新海 正[1]

([1]東京都老人総合研究所、[2]芝浦工大院、[3]桜美林大)

10:00～11:00 話題提供「老化とビタミンD」 座長 石神昭人(東京都老人総合研究所)

高齢期の生活機能維持とバイオマーカー —特にビタミンDの意義についての再認識—

鈴木隆雄(東京都老人総合研究所)

遺伝子改変マウスにおける老化類似症状とビタミン D 過剰について

吉田徹[1)、2)]、淀井淳司[1)]

([1]京都大学ウイルス研究所生体応答学研究部門、[2]武庫川女子大学短期大学部)

11:00～12:00 話題提供「老化と情動」 座長 森　望(長崎大学・医学部)

高齢者の「閉じこもり」と意欲低下

新開省二(東京都老人総合研究所)

中高年初発うつ病の病態と治療

三國雅彦(群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野)

12:00～13:00 昼 食

13:00～13:30 口頭発表 Ⅱ 座長 森 政之(信州大学・医学部)

OS-06 (P-27)

頸部交感神経幹の刺激が嗅球血流に及ぼす影響とその加齢変化

柴加奈子[1,2]、町田武生[2]、内田さえ[1]、堀田晴美[1]

[1)]東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム [2)]埼玉大学大学院 理工学研究科

OS-07 (P-40)

心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの解析

川上 哲[1,2,3],清水 孝彦[1,2,3], 野尻 英俊[1,5], 船越 政史[1,4], 白澤 卓二[1,2,3,4]

[1]都老人研 老化ゲノムバイオマーカー, [2]東京農工大 院, [3]株式会社 AAS, [4]首都大東京 院, [5]順天堂医

OS-08 (P-44)

SMP30 ノックアウトマウスを用いたビタミンC抗酸化能力の検討

天野晶子[1)2)3)]、近藤嘉高[1)]、佐藤安訓[1)]、町田武生[2)]、相垣敏郎[3)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)]

1)都・老人研 老化制御 2)埼玉大学・院・理工 3)首都大・院 細胞遺伝学

13:30～14:30 韓国セッション Ⅰ 座長 高橋良哉 (Ryoya Takahashi : Toho University)

K-01

Molecular and systems-biological evidence for molecular inflammation during aging

Hae Young Chung, Seong Eui Hong, Eun Kyung Go, Ji Min Kim, Hyun Ae Lim, Hyeong Kwan Lim

College of Pharmacy, Pusan National University

K-02

Chemopreventive and cytoprotective effects of some anti-inflammatory and antioxidative phytochemicals

Young-Joon Surh

College of Pharmacy, Seoul National University

K-03

A protective role of interleukin 6 gene in the trimethyltin-induced neurotoxicity and learning impairment

Tran Phi Hoang Yen, Eun-Joo Shin, Jong Seok Chae, Toshitaka Nabeshima#, Hyoung-Chun Kim

Neuropsychopharmacology and Toxicology Program, College of Pharmacy, Kangwon National University,

#Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University

14:30～15:30 韓国セッション Ⅱ 座長 丸山光生 (Mitsuo Maruyama ; National Institute for Longevity Sciences)

K-04

Interaction of adenylyl cyclase 4/6 and calcium-dependent protein kinase C ・・・ with A-Kinase Anchoring

Proteins in LPA-Induced cAMP Signaling

Eui-Ju Yeo[1], Ji-Heon Rhim[2], Ik-Soon Jang[3], Kye-Yong Song[4] and Sang Chul Park[2]
[1]Department of Biochemistry, Gachon Medical School, [2]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University College of Medicine, [3]Korea Basic Science Institute, Gwangju Center, and the [4]Department of Pathology, Chung-Ang University College of Medicine

K-05

Regulation of cellular senescence by IGFBP-3 in human endothelial cells

Jae-Ryong Kim[1,2]
[1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [2]Aging-associated Vascular Disease Research Center, College of Medicine, Yeungnam University

(発表者の都合により急遽変更となりました。抄録は届いておりません)

K-06

Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ protects pancreatic β-cells from cytokine-induced cytotoxicity via NFκB pathway

Eun-Kyung Kim[a], Kang-Beom Kwon[b], Jin-Woo Park[a], Eun-Chung Jhee[c], and Byung-Hyun Park[a]
[a]Department of Biochemistry, Medical School, and [c]Department of Biochemistry, Dental School, Chonbuk National University, [b]Department of Physiology, School of Oriental Medicine, Won-Kwang University

16:00～17:00 ポスター発表 I 北海道厚生年金会館(グランシャトー;第18会場)

6月22日(金曜日)

9:00～10:00 口頭発表 Ⅲ 座長 木野内忠稔(京都大学・京都大学原子炉実験所)

OS-09 (P-45)

ビタミンC不足は喫煙による慢性閉塞性肺疾患(COPD)発症リスクを高める

北島紀子 [1)2)]、佐藤匡 [3)]、佐藤安訓 [1)]、瀬山邦明 [3)]、後藤佐多良 [2)]、丸山直記 [1)]、石神昭人 [1)]
1) 東京都老人研・老化制御、2) 東邦大・薬・生化学 3) 順天堂大・医・呼吸器内科

OS-10 (P-46)

ラット肝臓ヒストンのエピジェネティックス:加齢と食餌制限の影響

川上恭司郎、中村明宏、Romesh Sharma、高橋良哉、後藤佐多良

OS-11 (P-47)

カロリー制限ラット, GH-IGF-1 抑制ラットのインスリンシグナル: Akt1-FoxO1 の解析

林 洋子, 山座治義, 朴 盛浚, 小松利光, 千葉卓哉, 樋上賀一, 下川 功
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学

OS-12 (P-48)

Calorie restriction may activate an insulin-independent mechanism for energy metabolism

Park Seongjoon, Komatsu Toshimitsu, Hayashi Hiroko, Yamaza Haruyoshi, Chiba Takuya, Higami Yoshikazu, Kuramoto Kazunao, Shimokawa Isao
Department of Investigative Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

OS-13 (P-59)

加齢に伴うレドックス制御と酸化障害の変化

宮沢正樹、 石井恭正、 安田佳代、 切無沢美香、 石井直明

東海大学 ・ 医学部 ・ 分子生命科学

OS-14 (P-60)

カルニチン合成へのビタミンC関与の検討

古澤元[1)2)]、後藤佐多良[2)]、高橋良哉[2)]、田中康一[3)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)]

1)都・老人研・老化制御 2)東邦大・院・生化学 3)都・老人研・神経機能

10:00～11:00 話題提供「老化と動脈硬化」 座長 小池隆夫(北海道大学・医学部)

糖尿病・肥満による動脈硬化促進機構

下門顕太郎、篠崎昇平、千葉剛、金子英司、川上明夫

(東京医科歯科大学大学院 血流制御内科)

自己免疫・感染免疫が惹起する動脈硬化の発症機序

松浦栄次(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・細胞化学分野)

11:00～12:00 話題提供「老化と環境」 座長 新海 正(東京都老人総合研究所)

老化と環境化学物質生体応答

井上 達[1]、平林容子[2]

[1] 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター

[2] 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部

タバコ煙によるダイオキシン受容体の活性化 加齢性喫煙関連疾患における missing link －

北村正敬、河西あゆみ(山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座)

13:00～14:00 特別講演 座長 丸山直記(東京都老人総合研究所)

「先端医療の可能な社会構築」

西川伸一(理化学研究所)

14:00～15:00 韓国セッション Ⅲ 座長 樋上賀一(Kaichi Higami ; Tpokyo University of Science)

K-07

Reduced compliance of the aged micro-vessel is dependent on caveolin-1 status

Ha MK, Rhim JH, Son YH, An HJ, Park SC

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University College of Medicine

K-08

Implication of RhoA GTPase in neurite formation of PC12 cells and amyloid-β (Aβ) regulates RhoA activity

Chan-Young, Jeon, Yee-Jin Jeon, and *Yong-Sun Kim, Jae-Bong Park

Department of Biochemistry, *Department of Microbilogy and Ilsong Institute of Life Science, College of Medicine, Hallym University

K-09

Nervous wreck and Synapsin-dependent regulation of synaptic vesicles distribution at active zones

Young Ho Koh

ILSONG Institute of Life Science, Hallym University Anyang

15:00～15:40 韓国セッション Ⅳ 司会 磯部健一(Ken-ichi Isobe; Nagoya University)

K-10

Increased accumulation of citrullinated proteins by peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the mouse model of prion disease

Byungki Jang[1], Eun-A Kim[1], Jin-Kyu Choi[1], Jae-Kwang Jin[1], Akihito Ishigami[2], Naoki Maruyama[2], Yong-Sun Kim[1], Eun-Kyoung Choi[1]

[1]Ilsong Institute of Life Science, Hallym University, [2]Department of Molecular Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

K-11

Impacts of Senescence Marker Protein 30 in Aging Brain and Neurodegenerative Diseases

Jaewon Lee, Ph.D.

Department of Pharmacy, College of Pharmacy and Research Institute for Drug Development, Longevity Life Science and Technology Institutes, Pusan National University

16:00～17:00 ポスターセッション Ⅱ 北海道厚生年金会館(グランシャトー;第18会場)

17:00～17:30 総会

18:00～

イブニング・セミナー(札幌プリンスホテル : 札幌市中央区南2条西11丁目)

「高齢者の糖尿病」

井藤英喜(東京都老人医療センター)

主催 アステラス製薬

後援 日本基礎老化学会

ポスター発表(第11会場;エンプレスホール)

合同 P は合同ポスター発表の番号です。 KP は韓国釜山大学からの発表です。
OS は学生会員の口頭発表用の番号です。 **二重下線**は奨励賞候補演題です。

【合同ポスター発表】

6月20日(水曜日) 16:00〜17:00

座長　石井直明(東海大学医学部)　下川　功(長崎大学医学部)

合同 P20
ミトコンドリアハプログループ D4a の日本人超百寿者における集積
田中雅嗣、西垣　裕、福　典之、上野仁美(東京都老人総合研究所・健康長寿ゲノム探索)
新井康通、広瀬信義(慶應義塾大学医学部・老年内科)

合同 P21
ヒト大脳の灰白質、白質のテロメア長の解析(第二報)ー大脳テロメア長は 70 歳以上の長寿者の寿命と正相関し、癌死と負相関するー
石川直、仲村賢一、石井章雄、下村七生貴、相田順子、田久保海誉
東京都老人総合研究所・老年病ゲノム解析チーム・高齢者癌ゲノム

<u>合同 P22</u>
慢性脳低灌流による神経細胞の細胞老化
吉崎嘉一、武田和也、脇田英明、高橋慶吉
国立長寿医療センター・血管性認知症研究部

合同 P23
好中球除去は老化マウスの創傷治癒を遅延させる
西尾尚美[1]、桜井英俊[1]、石田佳幸[1,2]、羽根田正隆[1]、磯部健一[1]
[1]名古屋大学医学部分子細胞免疫学, アイソトープ分館[2]

合同 P24
CuZn-SOD 欠損はアポリポプロテイン B の分解を引き起こし、肝臓への脂肪蓄積を促進する
清水孝彦[1,2,4]、内山　智[1]、白澤卓二[1,2,3,4]
[1]東京都老人総合研究所、[2]東京農工大・農院、首都大東京・理院、[4]株式会社 AAS

<u>合同 P25</u>
Insulin/IGF-I シグナル関連新規遺伝子 WD repeat protein 6 の同定と解析
千葉卓哉、水野　綾、井上大輔、小松利光、朴　盛浚、林　洋子、林田隆広、山座治義、樋上賀一、下川功
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科探索病理学

合同 P26
老齢期からの食餌制限によるタンパク尿症改善:ラット腎臓の megalin と cubilin
大寺恵子、後藤佐多良、高橋良哉
東邦大学薬学部生化学教室

合同 P27
高脂肪食摂取による肥満ならびに脳機能への影響―緑茶カテキンおよびカフェイン摂取の効果
海野けい子[1]、吉田啓俊[1]、山本博之[1]、菊永奈穂美[1]、朝比奈俊介[1]、茶山和敏[2]、星野 稔[1]
1. 静岡県立大薬、2. 静大農

【分科会ポスター発表】 会場は北海道厚生年金会館(グランシャトー;第18会場)です。

座長はおかずフリーディスカッションとします。

6月21日(木曜日) 16:00～17:00

P-01
セントロメア特異的ヒストン H3 バリアント CENP-A と細胞老化
前原 佳代子、高橋 考太
久留米大学 分子生命科学研究所 細胞工学研究部門

P-02
細胞老化関連遺伝子 TARSH/Abi3bp の発現量低下と発癌の機能的関連
上川奈都子[1]、島田信子[2]、石神昭人[2]、杉本昌隆[1]、丸山直記[2]、丸山光生[1]
[1]国立長寿医療セ・研究所・老化機構、[2]都・老人研・老化制御

P-03 (OS-01)
過酸化水素による SIRT1 の機能低下を介したアセチル化 p53 の蓄積による細胞老化促進機構
古川絢子[1,2]、及川(多田)佐枝子[2]、川西正祐[3]、及川伸二[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理、[2]三重大院・医・環境分子医学、
[3]鈴鹿医療科学大・保健衛生

P-04
酸化ストレスによる核多倍体化は老化細胞における異常な細胞分裂と核形態異常の原因となる
大島 晋
埼玉医科大学・中央研究施設・形態部門

P-05
酸化ストレス応答因子のプロテオーム解析
三浦ゆり[1]、加納まゆみ[1]、鈴木捷三[1]、戸田年総[2]、遠藤玉夫[1]
東京都老人総合研究所・[1]老化ゲノム機能研究チーム、[2]老化ゲノムバイオマーカー

P-06 (OS-02)
生体内小胞体ストレスの非侵襲的・継続的なモニタリングシステム ES-TRAP 法の開発
平松伸彦、早川国宏、岡村麻呂、島田剛、緒方亮二、澤田智史、姚建、北村正敬
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座

P-07

高齢期骨格筋幹細胞（筋サテライト細胞）の細胞内情報伝達系の特徴

町田　修一
早稲田大学 生命医療工学研究所

P-08

ショウジョウバエの老化における転写因子の検索

山座治義[1,2]、Sige Zou[2]
[1] Investigative Pathology, Nagasaki University, [2] Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging

P-09

ショウジョウバエを用いた寿命遺伝子の探索

相垣敏郎、外川徹、金内太郎、福田隆之、船越政文、松尾隆嗣、津田学、村松圭吾
首都大学東京　大学院理工学研究科　生命科学専攻

P-10

線虫 C. elegans における老化・寿命の定量的解析

須田　斎[1]、正山　哲嗣[1]、尾崎　貴美[1]、石井　直明[2]
1）東海大学開発工学研究科生物工学専攻、2）東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

P-11

宇宙空間における線虫の老化

本田陽子[1]、東端晃[2]、石岡憲昭[2]、田中雅嗣[1]、本田修二[1]
[1]東京都老人総合研究所・健康長寿ゲノム探索、[2]宇宙航空研究開発機構

P-12

日本人においてミトコンドリアハプログループ D4b2、D4a、および D5 は長寿に関連する

福　典之、他 10 名
東京都老人総合研究所　健康長寿ゲノム探索

P-13

老化と常染色体劣性遺伝病：mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)

西垣　裕、福　典之、上野仁美、田中雅嗣
東京都老人総合研究所・健康長寿ゲノム探索

P-14

松本市熟年体育大学受講者における遺伝子多型と生活習慣病関連指標との遺伝相関解析

森　政之[1]，信州大学遺伝子研究コンソーシアム，NPO 法人熟年体育大学リサーチセンター，田原康玄[2]，三木哲郎[3]，宮川　健[4]，能勢　博[4]，樋口京一[1]
[1]信州大・加齢生物学，[2]愛媛大・統合医科学、[3]愛媛大・加齢制御内科学，[4]信州大・スポーツ医科学

P-15

脳の老化と神経変性におけるチューブリン脱アセチル化酵素（TDACs）

森　望、原村智子、山口（白石）陽子
長崎大学・医・第一解剖

P-16
MAP1B N 末端と tubulin の相互作用
五味不二也 内田洋子
東京都老人総合研究所・老年病ゲノム研究グループ

P-17
初代培養系神経細胞の試験管内老化
山口(白石)陽子[1,2]、原村智子[3]、大神和子[3]、森 望[2,3]
[1]日本学術振興会、[2]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座、[3]長崎大学医学部

P-18
脳におけるペプチジルアルギニンデイミナーゼ 2 (PAD2)の加齢変化
島田信子[1)]、朝倉(遊長)由希[1)2)]、半田節子[1)]、町田武生[2)]、石神昭人[1)]
1) 都・老人研・老化制御 2) 埼玉大学・院・理工

P-19
Neuro2a 細胞における Transmembrane protein 132A の機能解析
大橋憲太郎[1)]、荒木友徳[1)]、今井一英[2)]、古閑比佐志[2)]、平田洋子[1)]、磯部健一[3)]、木内一壽[1)]
[1)] 岐阜大学工学部、[2)] かずさ DNA 研究所、[3)] 名古屋大学医学部

P-20
アルツハイマー病モデルマウス(APPsw Tg)における bHLH 因子の発現変化とその意味
内田洋子 中野俊一郎 五味不二也
東京都老人総合研究所 老年病ゲノムチーム

P-21
家族性アルツハイマー病にみられるアミロイド前駆体タンパク質の糖鎖変化
萬谷 博、赤阪(萬谷)啓子、櫻井洋子、遠藤玉夫
東京都老人総合研究所

P-22
AB-DIP による神経細胞死機構の解析
武田和也、MK Laksmana、吉崎嘉一、荒木 亘、高橋慶吉、田平 武
国立長寿医療センター研究所、国立精神神経センター神経研究所

P-23 (OS-03)
酸化的ストレスと老化によるグルココルチコイド異常分泌と認識機能障害
佐藤嘉哉[1]、高橋武幸[1]、新海 正[2]、浦野四郎[1]
[1]芝浦工大・生化 [2]都老人研

P-24
ヒト SH-SY5Y 細胞における酸化ストレス応答のセクレトーム解析
戸田年総、中村 愛、森澤 拓、廣田三佳子
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

P-25 (OS-04)
L-DOPA 代謝物 tetrahydropapaveroline によるアポトーシス誘導と酸化的 DNA 損傷機構
小林　果、及川伸二
三重大学大学院　医学系研究科　環境分子医学分野

P-26 (OS-05)
母ラットへのダイオキシン投与による次世代ラット脳への影響
中島幸一[1,2]、浦野四郎[2]、小林　悟[1]、石丸昌彦[3]、新海　正[1]
[1]東京都老人総合研究所、[2]芝浦工大院、[3]桜美林大

P-27 (OS-06)
頸部交感神経幹の刺激が嗅球血流に及ぼす影響とその加齢変化
柴加奈子[1,2]、町田武生[2]、内田さえ[1]、堀田晴美[1]
[1)]東京都老人総合研究所　老化ゲノム機能研究チーム
[2)]埼玉大学大学院　理工学研究科

P-28
卵巣血流調節神経系の機能は老齢ラットでも維持される
内田さえ[1)],堀田晴美[1)],金井千恵子[1)],奥野友香[2)],會川義寛[2)]
[1)]東京都老人総合研究所　老化ゲノム機能研究チーム
[2)]お茶の水女子大学大学院人間文化研究科

P-29
老化促進モデルマウス SAMP1 付着性腹腔細胞の遊走機能の加齢変化
細川友秀[1)], 金本　實[1)], 西村泰光[2)]
[1)]京都教育大学・理学科・生命科学 [2)]川崎医科大学・衛生学

P-30
老化促進モデルマウス SAMP8 脾細胞における胸腺外分化 $CD8^+$ T 細胞の増加および IFN-γ の過剰産生
西村泰光[1)], 和田安彦[2)], 西池珠子[3)], 井口弘[4)], 若林一郎[5)], 三浦由恵[1)], 大槻剛巳[1)], 細川友秀[6)]
1)川崎医科大学　衛生学, 2)関西労災病院　医療情報部, 3)大手前短期大学　ライフデザイン総合学科, 4)兵庫県産業保険推進センター, 5)兵庫医科大学　環境予防医学, 6)京都教育大学　生命科学

KP-01
Kaempferol Modulates Age-related NF-κB Activation *via* RAGE-PKCβ II Signaling Pathway
Ji Min Kim, Eun Kyung Go, Hyunae Lim, Hyeong Kwan Lim, Yun Kyung Choi, Jaewon Lee, and Hae Young Chung
Department of Pharmacy, Pusan National University

KP-02
Age-related upregulation of the *caudal* homeobox gene via NF-κB pathway in the *Drosophila* midgut
Yoon-Jeong Choi, Mi-Sun Hwang, Joung-Sun Park, Mi-Jin Lee, Joong-Gook Kim, Young-Shin Kim, and Mi-Ae Yoo
Department of Molecular Biology, Pusan National University

6月22日(金曜日) 16:00～17:00

P-31

加齢に伴う造血間質細胞の機能低下により炎症時の肥満細胞造血反応は低下する

壷井 功[1)]、原田智紀[1)]、平林容子[2)]、菅野 純[2)]、井上 達[3)] 相澤 信[1)]

日大医・解剖学[1)]、国立医衛生研・毒性部[2)]・生物研究センター[3)]

P-32

形質細胞・B 細胞における小胞体ストレス関連タンパク GADD34(PPP1R15A,Myd116)の機能解析

羽根田正隆[1]、石田佳幸[2]、伊藤佐知子[3]、磯部健一[1]

1. 名古屋大大学院・分子細胞免疫、2. 名古屋大・RI 総合センター分館、3. 名古屋大・環研・脳機能分野

P-33

T リンパ球に於ける「負」のシグナル制御分子(PAG)の加齢に伴う減少

猪股光司、林 昌美、嶋田有紀子、岩下淑子

東京都老人総合研究所・老化ゲノム機能研究チーム(シグナル伝達)

P-34

肝遺伝子発現の年齢軸に沿った網羅的解析

末永恵美、倉地須美子、倉地幸徳

独立行政法人 産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター

P-35

肝蛋白質の年齢軸発現変動の網羅的解析:年齢軸ホメオスタシスの統合的解明

倉地須美子、笠間絵美、田中拓、倉地幸徳

独立行政法人 産業技術総合研究所 年齢軸生命工学研究センター

P-36

デジタル老化説ーマウス肝臓におけるSMP30 の加齢変化ー

半田節子、久保幸穂、福田貢、丸山直記、石神昭人

東京都老人総合研究所・老化制御

P-37

F344/N ラットの下顎骨形状からうかがう加齢変化

田中 慎、西島和俊、宮石 理、伊藤美武

長寿医療センター(ST, KN)・中部労災病院(OM)・愛知医科大学(YI)

P-38

テロメア長から見た老化と癌化:ヒト食道癌を例として

仲村賢一、泉山七生貴、石井章雄、相田順子、石川 直、田久保海誉

東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム

P-39
CuZn-SOD 欠損マウスは加齢黄斑変性症を発症する
白澤卓二[1,4,5,6]、清水孝彦[1,4,6]、内山智[1]、野田節子[2]、今村裕[3]、坪田一男[3]
[1]都老人研・老化ゲノムバイオマーカー、[2]東海大・健康科学、[3]慶応義塾大・医、[4]東京農工大・農院、[5]首都大東京・理院、[6]株式会社 AAS

P-40 (OS-07)
心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの解析
川上 哲[1,2,3],清水孝彦[1,2,3], 野尻英俊[1,5], 船越政史[1,4], 白澤卓二[1,2,3,4] ([1]都老人研 老化ゲノムバイオマーカー, [2]東京農工大 院, [3]株式会社 AAS, [4]首都大東京 院, [5]順天堂医)

P-41
涙液中セレノプロテイン P による眼球表面の酸化ストレスからの防御
樋口明弘[1)]、大久保ゆり[1)]、坪田一男[1,2)]
[1)]慶應義塾大学 医学部 リサーチパーク 6N9、[2)]慶應義塾大学 医学部 眼科学教室

P-42
ヒト皮膚細胞内 sirt-1 誘導の皮膚老化に対する影響
伊達 朗[1], 厳 向紅[1]、吉井 隆[1]、Claude Dal Farra[2], Nouha Domologe[2]
[1]Procter & Gamble Japan Kobe Technical Center [2]Vincience Research Center

P-43
現代日本人における毛髪および頭皮の年代による差異について
田尻美喜、久間夕佳、椿原操、大塚香織、栗山健一、辻野義雄、藤原延規
石原陽介[#] 株式会社マンダム、 #株式会社花市電子顕微鏡技術研究所

P-44 (OS-08)
SMP30 ノックアウトマウスを用いたビタミンC抗酸化能力の検討
天野晶子[1)2)3)]、近藤嘉高[1)]、佐藤安訓[1)]、町田武生[2)]、相垣敏郎[3)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)]
1)都・老人研 老化制御 2)埼玉大学・院・理工 3)首都大・院 細胞遺伝学

P-45 (OS-09)
ビタミンC不足は喫煙による慢性閉塞性肺疾患(COPD)発症リスクを高める
北島紀子[1)2)]、佐藤匡[3)]、佐藤安訓[1)]、瀬山邦明[3)]、後藤佐多良[2)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)]
1) 東京都老人研・老化制御、2) 東邦大・薬・生化学 3) 順天堂大・医・呼吸器内科

P-46 (OS-10)
ラット肝臓ヒストンのエピジェネティックス:加齢と食餌制限の影響
川上恭司郎、中村明宏、Ramesh Sharma、高橋良哉、後藤佐多良

P-47 (OS-11)
カロリー制限ラット, GH-IGF-1 抑制ラットのインスリンシグナル: Akt1-FoxO1 の解析
林 洋子、山座治義、朴 盛浚、小松利光、千葉卓哉、樋上賀一、下川 功
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学

P-48 (OS-12)

Calorie restriction may activate an insulin-independent mechanism for energy metabolism

Park Seongjoon, Komatsu Toshimitsu, Hayashi Hiroko, Yamaza Haruyoshi, Chiba Takuya, Higami Yoshikazu, Kuramoto Kazunao, Shimokawa Isao

Department of Investigative Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

P-49

カロリー制限は白色脂肪組織でのアセチル化、脱アセチル化酵素発現を亢進する

樋上賀一、千葉卓哉、山座治義、小松利光、朴 盛浚、林洋子、林田隆広、下川 功

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学

P-50

Calorie restriction may modulate CREB-dependent gene expression through down-regulation of AMPK following dephosphorylation of TORC2

Lucas S. Trindade, Toshimitsu Komatsu, Haruyoshi Yamaza, Takuya Chiba, Yoshikazu Higami, Isao Shimokawa

Investigative Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

P-51

カロリー制限による活性酸素制御の可能性 ―リアルタイムバイオラジオグラフィ法による検証

佐々木徹[1)]、佐藤晃一[1,2)]、梅田泉[2)]、松本茂信[1)]、田原正一[1)]、金子孝夫[1)]

[1)]東京都老人総合研究所・レドックス制御、[2)] 帝京大薬・薬物治療学教室

P-52

老齢期からの食餌制限によるタンパク尿症改善:ラット腎臓のカテプシン活性とアルブミン分解

高橋良哉、大寺恵子、後藤佐多良

東邦大学薬学部生化学教室

P-53

栄養飢餓とレスベラトロールによるSIRT1遺伝子の転写制御機構―PI3-K/Akt シグナル伝達と Upstream Stimulatory Factor の関与

浜田奈々子 藤田泰典 梅村賢 野澤義則 伊藤雅史

(財)岐阜県国際バイオ研究所 長寿・老化研究部

P-54

短寿命成長ホルモン抑制ラット肝臓におけるストレス応答の増強と内因性酸化ストレスの増加

小松利光[1)]、逸見朋子[1)]、柳原くるみ[1)]、Hae-Young Chung[2)]、山座治義[1)]、千葉卓哉[1)]、樋上賀一[1)]、下川 功[1)]

[1)]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・探索病理学、[2)]韓国プサン大学薬学部

P-55

成長ホルモンが低下した自然発症矮小ラット(SDR)の寿命延長

田原正一、新海正、佐々木徹、松本茂信、倉本和直[1]、近藤昊[2]、金子孝夫

都老人研・レドックス制御、

[1]都老人研・実験動物、[2]人間総科大・人科

P-56

老化ストレスによるD-アスパラギン酸エンドペプチダーゼの活性変動について

木野内忠稔[1]、松田瑛奈[2]、清水孝彦[2]、白澤卓二[2]、藤井紀子[1]
1:京都大学原子炉実験所・放射線生命科学研究部門
2:東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー研究グループ

P-57

Δ12−PGJ2 誘導体の合成と活性

今井　剛、平本正樹、前川尚也、綾部文明、Acharya HP*、小林雄一*
国立長寿医療センター研究所老化制御研究部
*東京工業大学大学院生命理工学研究科

P-58

高タンパク−高脂肪食による肥満、高脂血症に対する生物学的性差の重要性

金井節子[1)]、細矢博子[1)]、太田　稔[1)]、秋本紗恵子[1)]、瀧口総一[2)]、船越顕博[2)]、宮坂京子[1)]
[1)]東京都老人総合研究所　生活習慣病ゲノム、[2)]九州がんセンター

P-59 (OS-13)

加齢に伴うレドックス制御と酸化障害の変化

宮沢正樹、 石井恭正、 安田佳代、 切無沢美香、 石井直明
東海大学 ・ 医学部 ・ 分子生命科学

P-60 (OS-14)

カルニチン合成へのビタミンC関与の検討

古澤元[1)2)]、後藤佐多良[2)]、高橋良哉[2)]、田中康一[3)]、丸山直記[1)]、
石神昭人[1)]
1)都・老人研・老化制御　2)東邦大・院・生化学　3)都・老人研・神経機能

KP-03

The activation of NF-kB through Akt-induced FOXO1 phosphorylation during aging and its modulation by calorie restriction.

Dae Hyun Kim, Eun Kyung Go, Ji Min Kim, Hyunae Lim, Hyeong Kwan Lim, Yun Kyung Choi, Jaewon Lee, and Hae Young Chung
Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Pusan National University

KP-04

Modification of age-related SREBP-1, PPARs, ATGL, and LPL by short-term CR.

Ji Young Kim, Ji Min Kim, Hyunae Lim, Hyeong Kwan Lim, Eun Kyung Go, Yun Kyung[1] Choi, Jaewon Lee, and Hae Young Chung
Department of Pharmacy, Pusan National University

KP-05

Identification of replicative senescence-associated genes in human umbilical vein endothelial cells by annealing control

Tae Woo Kim[1,2], ChuHee Lee[1,2], Hwa Young Kim[1,2], Suk-Hwan Baek[1,2], Jung Hye Kim[1], and Jae-Ryong Kim[1,2]

[1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [2]Aging-associated Vascular Disease Research Center, College of Medicine, Yeungnam University

(発表者の都合により急遽変更となりました。抄録は韓国セッション K-05 にあります)

日本基礎老化学会第３０回大会
発表抄録

Abstracts

The 30th Annual Meeting of

The Japan Society for Biomedical Gerontology

特　別　講　演

「先端医療の可能な社会構築」

西川 伸一（理化学研究所）

西川伸一　にしかわ　しんいち

理化学研究所　発生・再生科学総合研究センター
副センター長

■プロフィール

1948 年生まれ。1973 年京大医卒、7 年間京都大学医学部胸部疾患研究所で医師として過ごした後、1980 年よりケルン大学遺伝研に留学。以後基礎医学研究者として、毎日作られては壊される細胞の新陳代謝の根元を支えている「幹細胞」について研究を続けている。1987 年熊本大学医学部・免疫病理学部門教授、1993 年京都大学医学部・分子遺伝学教授を経て、理化学研究所　発生・再生科学総合研究センターの副センター長。若い研究者とともに、色素細胞、胚性幹細胞を用いた研究を進めるのと平行して、新しい日本の出島・神戸ポートアイランドから日本の医療のあるべき姿について提案を続けている。一般向け　の著書としては「痛快人体再生学」(集英社インターナショナル）。

話題提供

1　高齢期の生活機能維持とバイオマーカー —特にビタミンDの意義についての再認識—

東京都老人総合研究所
鈴木隆雄

Keywords：高齢者生活機能，サルコペニア，ビタミンD，アルブミン

高齢期の生活機能に直結するバイオマーカーはそれほど知られていない。最近になって、骨格筋の萎縮や筋力の低下に関わるビタミンD（血清25-(OH)-D_3濃度）が不足すると、転倒しやすくなったり、容易にADLが低下することが報告されてきた。このことは、海外の5つの臨床試験をメタアナリシスした結果、ビタミン投与群では非投与の対照群に比べて転倒発生率が2割減少することを実証したBischoff- Ferraariらの報告によっても支持される。

わが国においても、大腿骨頸部骨折受診高齢女性においては血清ビタミンD濃度が有意に低下しており、その場合II型筋線維が細少化していることから、転倒などを発生しやすくなっているとの報告がなされている。わが国でも現在、地域在宅あるいは施設・病院高齢者を対象として、血清アルブミンあるいは血清ビタミンD濃度と転倒あるいは体力等について分析が進行中である。先に述べたように、生活機能低下予防あるいは転倒予防に対する指標選択肢として今後有望であると考えられる。

2　遺伝子改変マウスにおける老化類似症状とビタミンD過剰について

吉田徹[1), 2)]、淀井淳司[1)]
[1)]京都大学ウイルス研究所生体応答学研究部門、[2)]武庫川女子大学短期大学部

ヒト型老化類似症状を呈する早期老化モデルマウス *klotho* は、その生化学指標として、血中の高いリン酸濃度と活性型ビタミンD濃度の上昇が認められており、その蛋白質はリン酸及びビタミンD代謝制御に重要な役割を果たすFGF-23シグナルパスウェイのコファクターとしても機能することが明らかにされた。さらに *Fgf-23* 遺伝子欠損マウスは、*klotho* マウスと同様に過剰な活性型ビタミンD産生を示すほか、同じような老化類似症状を引き起こすことが報告されている。これらの遺伝子改変マウスでは、ビタミンD欠乏食やビタミンDシグナルを阻害することでその症状の大部分がレスキューされることから、過剰なビタミンD産生が老化類似症状の一因となっていることが推測される。一方、*klotho* マウスはリン酸代謝の異常やビタミンD作用を介したカルシウム代謝の異常以外に、著しい成長障害、白色脂肪の減少、酸化ストレスの上昇が観察されている。我々はビタミンD上昇によって誘導されるVitamin D Up-regulated Protein1(VDUP1) / Thioredoxin Binding Protein-2 (TBP-2)の発現が、*klotho* マウスにおいて顕著に亢進していることを突き止めた。VDUP1/TBP-2は糖代謝や脂質代謝に関与するだけでなく、生体内の重要な抗酸化ストレス蛋白であるThioredoxinの負の制御因子でもあることから、VDUP1/TBP-2を過剰発現させたトランスジェニックマウスの作製を試みたところ、加齢に応じた成長障害、白色脂肪の低下、酸化ストレスの上昇を伴う老化類似症状を観察した。本演題ではこれらの遺伝子改変マウスによって得られた知見を通して老化とビタミンDについて考える。

Keywords: ***klotho*、*Fgf-23*、VDUP1/TBP-2、aging、vitamin D**

3　高齢者の「閉じこもり」と意欲低下

新開 省二
東京都老人総合研究所　社会参加とヘルスプロモーション研究チーム

一般に高齢期は加齢とともに外出頻度が減少し「閉じこもり」が増えてくる。その頻度は65歳以上の地域高齢者全体では約1割であるが、80歳以降になると3割を越えてくる。閉じこもりになる原因はさまざまであるが、重篤な身体的原因がなくても閉じこもりは生まれる。私はこれを「タイプ2閉じこもり」と名付け、その原因や予後を探ってきた。タイプ2閉じこもりは要介護状態の独立したリスク要因であるのかどうかを知りたかったからである。結論からいうと、性や年齢、もともとの健康状態（歩行能力、認知機能、健康度自己評価、抑うつ度、慢性疾患の既往、失禁や視力・聴力障害の有無など）などの影響を除いても、タイプ2閉じこもり自体が心身機能の低下を招き、要介護状態へと導いていることがわかった。どういった人がタイプ2閉じこもりになりやすいのであろうか。その独立した予知因子は、年齢（高い）、歩行機能（低い）、認知機能（低い）、抑うつ度（高い）、ソーシャルネットワーク（少ない）であった。これらのことから、タイプ2閉じこもりを予防する上では社会との関わりをもちながら活動的な日常生活を送ることが重要である。また、すでに閉じこもっている人へは外出支援により心身機能の賦活やネットワークを広げることが必要ということになる。しかし、閉じこもっている高齢者に対し自宅を訪問し働きかけを行っても、ことは簡単ではないことにすぐ気づく。うまく行かない理由はそうした高齢者の多くに「うつ」や「意欲低下」があるからである。ケースによっては経済的困窮や家族問題（失業あるいは離婚した子供と同居など）を抱え地域から孤立していることも少なくない。そうした環境も高齢者の心理を複雑にしている。高齢期の閉じこもりやそれに関連したうつ、意欲低下には、医学的アプローチのみならず社会的アプローチが必要な所以である。

Keywords: 閉じこもり、うつ、意欲低下

4　中高年初発うつ病の病態と治療

三國雅彦
群馬大学大学院医学系研究科脳神経精神行動学分野

うつ病は初発年齢のピークが二峰性で、20歳代と50歳代にあり、若年初発うつ病は精神科的遺伝負因を有していたり、躁病を伴うことがしばしばであり、性差はないが、中高年初発うつ病は精神科的遺伝負因よりも高血圧や糖尿病などの合併リスクが高く、躁病を伴うことは稀であり、女性に多いという特徴がある。したがって、うつ病といっても単一の疾患ではなくサブタイプからなっていることがわかる。神経活動を反映するグルコースの脳内の利用状況をPETで安静時について解析すると、健常者に比して、若年発症でも中高年初発のうつ病でも共に前頭前野で利用が低下しており、抗うつ薬療法でうつ状態が軽快すると、この利用低下も正常化するという共通点がある。しかし、MRIのT2強調画像で解析すると、健常者や若年発症のうつ病に比して、中高年初発のうつ病では前頭前野深部白質の高信号が高頻度に認められ、中高年初発のうつ病の死後脳の解析でもラクナ梗塞を有する症例や細動脈硬化所見を欠くものの白質の炎症所見を有する症例とに分けられることが明らかになりつつある。したがって、中高年初発うつ病は神経学的には無症候であっても血管性の障害が基盤にあることになり、抗うつ薬の効果が出にくく、副作用が出やすい背景となっている。SSRIの使用でドーパミンの合成・遊離が抑制されると、高齢者ではパーキンソニズムや意欲の低下を起こしやすい。また、前方型認知症やアルツハイマー型認知症などの抑うつ状態との鑑別も重要となり、中高年初発うつ病では深刻味のある自責感が必発である。不安焦燥感が強い例も多く、心気妄想などの妄想をもっていると自殺企図のリスクが一層高くなるので、ケアの面でも考慮すべき点である。

keyword：無症候性微小脳梗塞、うつ病発症脆弱性、自殺予防

5 糖尿病・肥満による動脈硬化促進機構

下門顕太郎、篠崎昇平、千葉剛、金子英司、川上明夫
東京医科歯科大学大学院 血流制御内科

糖尿病は動脈硬化による虚血性心疾患の発症リスクを約 3 倍増加させることが知られているが、動脈硬化促進のメカニズムに関しては結論が出ていない。われわれは、糖尿病や肥満により動脈硬化が促進されるメカニズムを動物モデルを用いて検討しており、その結果を紹介したい。

第一のモデルはレプチン欠損マウスとアポ E 欠損マウスを掛け合わせて作った肥満・動脈硬化マウスである。アポE欠損マウスは、高レムナント血症のモデル動物で動脈硬化を発症するが、これにレプチン欠損を導入すると、肥満とともに血清コレステロールやTGの増加をきたす。この動物の動脈硬化は期待に反して、アポE欠損マウスに比べ減少していた。このことはレプチン欠損が肥満による脂質代謝の悪化を補うほどの抗動脈硬化作用をもつことを示唆している。実際、アポE欠損動物にレプチンを投与すると動脈硬化が悪化し、レプチンが動脈硬化を促進することが示された。人においても、高レプチン血症が冠動脈疾患のリスクとなることが報告されている。

第 2 のモデルはERストレス蛋白であるHerpを欠損させたアポE欠損マウスである。 脂肪組織や動脈硬化巣にERストレスにさらされており、これがインスリン抵抗性の原因となっていることが報告されている。ERストレス蛋白であるHerpを欠損させると動脈硬化の進展が抑制された。このモデルでは、動脈硬化巣におけるIL－1や接着因子VCAM－1の発現が低下しており、動脈硬化巣における炎症反応の少なくとも一部はERストレスにより仲介されていると考えられた。このほかにも血管壁におけるインスリン作用を検討した結果も紹介したい。

Key words: atherosclerosis, diabetes, leptin, ER stress

6 自己免疫・感染免疫が惹起する動脈硬化の発症機序

松浦栄次
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(細胞化学分野)

高齢化社会の急進や高リスク人口の増加という問題を抱える中、動脈硬化に起因する生活習慣病の抑止対策が急務である。適切な診断と予防・治療が、動脈硬化に基づく生活習慣病を克服し、国民の健康と QOL の向上に寄与することは疑う余地もない。

粥状動脈硬化の進展機序については、病理組織的にかなり解析されている。すなわち、血管内皮異常から始まり、酸化 LDL の取り込みによるマクロファージ (Mφ) の泡沫化、脂肪線状 (fatty streak) の形成、平滑筋細胞の増殖などの一連のイベントでプラークが形成される。このプラークの破綻が重篤な血管閉塞を起こす。ところで、酸化 LDL は、動脈壁で血漿糖タンパク質 (β_2-グリコプロテイン I [β_2GPI]) や血管局所で産生される C 反応性タンパク質 (CRP) と安定な複合体を形成し血中に逸脱するため、これら複合体の血中濃度は、長期間かけて進行する動脈硬化の血清学的マーカーに成り得る。また、これら複合体と IgG 抗β_2GPI 抗体との免疫複合体が、Fcγ受容体を介して Mφに取り込まれることが、難治性の自己免疫疾患「抗リン脂質抗体症候群」における動脈血栓の発症原因であると推測される。一方、*H. pylori* 感染によって高脂血症モデルマウスで動脈硬化が劇的に進展することが示された。これは、*H. pylori* 由来の HSP60 に対する Th1 特異的な免疫応答による。現在、抗生剤による除菌効果について臨床前向き試験を実施中である。また、肺炎球菌や歯周病菌による慢性感染と動脈硬化についても議論されている。

国民の半数以上が無症候性保菌者であるこれら感染症により惹起される動脈硬化の撲滅は、厚生行政上、重要課題である。(Keywords: 動脈硬化、抗リン脂質抗体症候群、慢性感染症、酸化 LDL、HSP60)

7 老化と環境化学物質生体応答

井上 達[1]、平林容子[2]
[1] 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター
[2] 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部

放射線や環境化学物質に対する生体異物応答の究極的なエンドポイントは“死”である。従って、今、究極のエンドポイントにインパクトを与える環境化学物質に注目すると、それらは促進加齢に寄与する可能性が高い。老化と環境に関する話題提供というテーマにおけるこの演題の立脚点はこの点にある。

しかしながら、生体異物応答のモデルとなるような放射線誘発白血病とか、ベンゼン白血病のようなモデル実験はともかくとして、環境暴露レベルでの実験動物の処置によって、にわかに促進加齢を検出することは、ホメオスターティックな生体の性質などに妨げられて、通常それらを直視することには困難がある。ここでは無処置の純系動物にこそ観察される probabilistic な遺伝子発現の多様性と、生理的老化の場合に引き起こされるこれに加えてさらに多様性を伴った stochastic な遺伝子発現に注目しつつ、ここに加わる生体異物応答の発現態様の変化を観察し、さらに人為的に生体の応答性を修飾することによって浮かび上がる応答反応性バイオマーカー、特異的遺伝子群の抽出の試みなどについて話題提供の形で当所における研究を紹介したい。

キーワード:Gompertzen law of mortality、生体異物応答

8 タバコ煙によるダイオキシン受容体の活性化
- 加齢性喫煙関連疾患における missing link -

北村正敬、河西あゆみ
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座

ダイオキシンは生体に様々な悪影響を引き起こすが、その毒性の大半は芳香族炭化水素受容体(AhR, 別名ダイオキシン受容体)への結合とその活性化を介している。AhR はダイオキシン類ばかりでなく他の有害化学物質、中でも多環系芳香族炭化水素等(PAH)によっても活性化され、それらの毒性を仲介している。タバコ煙には微量のダイオキシン類およびベンツピレン等の PAH が多数含まれ、タバコ煙の有する AhR 活性化能は決して看過できない。我々は DRESSA 法 (Anal Biochem 2004, 2005) と名付けたバイオアッセイを用い、タバコ1本分の煙に含まれる AhR 活性化能の定量的評価を行い、タバコ煙中には極めて高レベルの「ダイオキシン様活性」、すなわち AhR 活性化能が存在することを明らかにした(Cancer Res 2006)。またダイオキシン応答配列(DRE)の制御下で分泌型アルカリフォスファターゼを発現するトランスジェニックマウス(DRESSA マウス)を用い、能動喫煙および受動喫煙により AhR の持続的活性化が生体内で誘発されることを報告した(Cancer Res 2006)。

極めて多くの炎症関連遺伝子の制御配列には DRE が存在し、AhR の活性化により炎症性サイトカイン、サイトカイン受容体、ケモカイン等の発現が誘導される。また AhR の持続的活性化が発癌、炎症、免疫異常を惹起することは、既に Tg マウスを用いた検討により明らかにされている。本講演では、喫煙者において加齢とともに高率に発症する種々の疾患、中でも発癌、慢性閉塞性肺疾患、動脈硬化等の発症に焦点を当て、タバコ煙に含まれる「ダイオキシン様物質」による AhR の高度の活性化が、言い換えればダイオキシンの毒性メカニズムと同様な機序が、加齢性喫煙関連疾患の発症に寄与する可能性について論じたい。

Keywords: 喫煙、ダイオキシン受容体(AhR)、発癌、炎症、COPD、動脈硬化

韓国老化学会メンバーによる発表

K-01

Molecular and Systems-Biological Evidence for Molecular Inflammation during Aging

Hae Young Chung, Seong Eui Hong, Eun Kyung Go, Ji Min Kim, Hyun Ae Lim, Hyeong Kwan Lim
College of Pharmacy, Pusan National University,
Gumjung-Ku, Busan 609-735, Korea

Oxidative stress has been proposed to be a major cause of aging and many age-related diseases. Induced are chronic diseases such as vascular diseases, atherosclerotic degeneration, diabetes, senile dementia, arthritis, tumorigenesis and inflammatory disorder. One recent interesting view, supported by accumulated evidence is the possible involvement of pro-inflammatory reactions that underpin these chronic disease processes. Based on available data and our own observation, we recently have proposed "Molecular Inflammation Hypothesis of Aging" (Ann. NY Acad. Sci. 928:327, 2001; Micro. Res. Tech. 59:264, 2002). The purpose of the proposal was to stimulate research endeavor toward a better understanding of the molecular bases of age-related degenerative process and oxidatively stressed condition, i.e. aging. The basic tenet of the proposal is under incessant redox imbalance, various inflammatory proteins are induced to make cells and tissues to be pro-inflammatory conditions. The key player involved in the proposed mechanism are the age-related up-regulation of NF-κB, IL-1, IL-6, TNFα, cyclooxygenase-2 and inducible NO synthase. The strongest evidence supporting the proposal came from the ant-oxidative action of restriction paradigm, by which all the proinflammatory activities and attenuated. In addition, the biological systems and regulatory network in aging and CR were investigated via systems biological approach based on the large-scale data compendium. We identified 478 aging and 586 CR transcriptome supported by literature evidences or microarray analysis. The Gene Ontology analysis revealed that the both transcriptome are strongly related to immune response, lipid metabolism and cell adhesion. Functional modules analysis also implied that lipid metabolism and immune response are closely related in aging and CR with the opposite manner. In order to assess the regulatory network, we identified the putative transcription factors governing the up- and down-regulated genes in aging and CR. The importance of the putative transcription factors is also supported by the coherent expression profiles between the putative transcription factors and genes.

In conclusion, it is becoming clear that the inflammatory process is intricately involved in the oxidatively stressed aging process and anti-aging intervention from biological and bioinformatics data.

Key Words: Aging, Calorie restriction, Systems biology, Mouse transcriptome, Network, Computational analysis

K-02

Chemopreventive and Cytoprotective Effects of Some Anti-inflammatory and Antioxidative

Young-Joon Surh
College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

There are multiple lines of compelling evidence supporting the association between inflammatory tissue damage and cancer. A new horizon in chemoprevention research is the recent discovery of molecular links between inflammation and cancer. Components of the cell signaling network, especially those converge on the ubiquitous eukaryotic redox-sensitive transcription factor, nuclear factor-kappaB (NF-κB), have been implicated in pathogenesis of many inflammation-associated disorders. A wide variety of chemopreventive and chemoprotective agents can alter or correct undesired cellular functions caused by abnormal pro-inflammatory signal transmission mediated by NF-κB. Modulation of cellular signaling involved in chronic inflammatory response by anti-inflammatory agents hence provides a rational and pragmatic strategy in molecular target-based chemoprevention and cytoprotection. Induction of phase-2 detoxifying or antioxidant genes represents an important cellular defensice in response to oxidative and electrophilic insults. Nuclear transcription factor erythroid 2p45 (NF-E2)-related factor 2 (Nrf2) plays a crucial role in regulating phase-2 detoxifying/antioxidant gene induction. Many antioxidants derived from dietary and medicinal plants have been found to activate this particular redox-sensitive transcription factor, thereby potentiating cellular antioxidant or detoxification capacity. Keywords: Chemoprevention; Cytoprotection; Phytochemicals

K-03

A protective role of interleukin 6 gene in the trimethyltin-induced neurotoxicity and learning impairment

Tran Phi Hoang Yen, Eun-Joo Shin, Jong Seok Chae, Toshitaka Nabeshima#, Hyoung-Chun Kim
Neuropsychopharmacology and Toxicology Program, College of Pharmacy, Kangwon National University, Chunchon 200-701, South Korea, #Department of Chemical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Meijo University, Japan

Acute exposure to trimethyltin (TMT) produces a behavioural syndrome that includes tremor, convulsive/epileptic episodes, and hyperactivity combined learning deficiencies. Recent evidence raised a possibility that interukin (IL)-6 plays a role in the neuronal repair mechanism. In this study, we observed that TMT produces convulsive behaviours accompanied by degenerations in the dentate gyrus of the hippocampus in both IL-6 (+/+) and IL-6 (-/-) mice. TMT-induced neurotoxicitiy was more pronounced in IL-6 (-/-) than IL-6 (+/+) mice. Consistently, TMT-induced neurotoxic changes were in line with the finding on the memory impairments. Pretreatment with recombinant IL- 6 attenuated TMT-induced convulsive behaviours, neuronal degeneration, and memory impairments in IL-6 (-/-) mice in a dose-dependent manner. Simultaneously, we found that pretreatment with monoclonal IL-6 receptor antibody potentiated TMT-induced convulsive behaviours and memory impairments. Therefore, our results reflect that IL-6 is a possible neuroprotectant in response to TMT insult in mice [Supported by a grant (M103KV010013-06K2201031O) from the Brain research Center from 21st Century Frontier Research Program funded by the Ministry of Science and Technology, by a grant of the Korea Health 21 R and D Project (A020007), Ministry of Health and welfare, Republic of Korea, and by BK 21 Project, Korea Research Foundation].
Keywords: Trimethyltin, Interlukin 6 gene, Convulsion, learning impairment, Muscarinic M1 receptor.

K-04

Interaction of Adenylyl Cyclase 4/6 and Calcium-dependent Protein Kinase C α/β with A-Kinase Anchoring Proteins in LPA-Induced cAMP Signaling

Eui-Ju Yeo[1], Ji-Heon Rhim[2], Ik-Soon Jang[3], Kye-Yong Song[4] and Sang Chul Park[2]
[1]Department of Biochemistry, Gachon Medical School, Incheon, 405-760, [2]Department of Biochemistry and Molecular Biology, Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, 110-799, [3]Korea Basic Science Institute, Gwangju Center, Gwangju 500-757, and the [4]Department of Pathology, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, 156-756, South Korea

We have found that lysophosphatidic acid (LPA)-induced adenosine 3'5'-cyclic monophosphate (cAMP) production by human diploid fibroblasts (HDFs) depends on the age of the fibroblasts. A partial reduction

in the number of LPA receptors and Gi□, decrease Gi-induced adenylyl cyclase (AC) inhibition. Since the level of Gq□ protein is conserved, and ACs (2, 4 and 6) are increased in senescent cells and known to be activated by protein kinase C (PKC), we suggested that LPA might stimulate AC activity via Gq-coupled LPA receptors in senescent HDFs. We also found that levels of PKC-dependent A-kinase anchoring proteins (AKAPs), such as Gravin and AKAP79, were elevated in senescent cells.
Co-immunoprecipitation experiments revealed that Gravin and AKAP79 do not associate with AC2 but bind to AC4/6, which interacts with calcium-dependent PKCs □□□□both in young and senescent fibroblasts. When the expression of Gravin and AKAP79 was blocked by small interference RNA transfection, the basal level of cAMP was greatly reduced and the cAMP status after LPA treatment was also reversed. Protein kinase A showed a similar pattern in terms of its basal activity and LPA-dependent modulation. These data suggest that Gravin and to a lesser extent, AKAP79, may play important roles in maintaining the basal AC activity and in coupling the AC systems to inhibitory signals such as Gi□ in young cells, and to stimulatory signals such as PKCs in senescent cells. Our study also demonstrates that Gravin is especially important for the long-term activation of PKC by LPA in senescent cells. LPA-dependent increased level of cAMP in senescent HDFs might be associated with increases in Gravin levels resulting in its increased binding with and activation of calcium-dependent PKC α/β and AC4/6.
Key words: lysophosphatidic acid, adenylyl cyclase, protein kinase C, A-kinase anchoring proteins, Gravin, AKAP79

K-05

Identification of replicative senescence-associated genes in human umbilical vein endothelial cells by annealing control

Tae Woo Kim[1,2], ChuHee Lee[1,2], Hwa Young Kim[1,2], Suk-Hwan Baek[1,2], Jung Hye Kim[1], and Jae-Ryong Kim[1,2]
[1]Department of Biochemistry and Molecular Biology, [2]Aging-associated Vascular Disease Research Center, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu 705-717, Republic of Korea

Cellular senescence is known to be regulated by specific genes in many organisms. The identification and functional analysis of senescence-associated genes would provide insights into senescence process. Here we employed a new and accurate differential display reverse transcription-polymerase chain reaction (DD RT-PCR) method that involves annealing control primers (ACPs) to identify the genes that are differentially expressed in human umbilical endothelial cells during replicative senescence. Using 120 ACPs, we sequenced and identified 26 of these differentially expressed genes (DEGs). Basic Local Alignment Search Tool (BLAST) search revealed that 24 were known genes and 2 were unknown genes. The expression levels of the 26 selected genes were confirmed using real-time quantitative RT-RCR and Western blotting. MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA) and cell division cycle 37 homolog (CDC37) were found to be up-regulated and bone morphogenetic protein 4 (BMP4) and transcription factor 7-like 1 (TCF7L1) were down-regulated in old cells. Further analysis of the differentially expressed genes might provide insights into the molecular basis of replicative senescence and vascular diseases associated with cellular senescence.
Keywords: cell aging, gene expression, endothelial cells.

K-06

Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-γ protects pancreatic β-cells from cytokine-induced cytotoxicity via NFκB pathway

Eun-Kyung Kim[a], Kang-Beom Kwon[b], Jin-Woo Park[a], Eun-Chung Jhee[c], and Byung-Hyun Park[a]

[a]Department of Biochemistry, Medical School, and [c]Department of Biochemistry, Dental School, Chonbuk National University, Jeonju, 561-756, Korea. [b]Department of Physiology, School of Oriental Medicine, Won-Kwang University, Iksan, 570-749, Jeonbuk, Korea

Diabetes mellitus is characterized by cytokine-induced insulitis and a deficit in β-cell mass. Ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ) have been shown to have anti-inflammatory effects in various experimental models. We questioned whether activation of endogenous PPAR-γ by either PPAR-γ ligands or adenoviral-directed overexpression of PPAR-γ (Ad-PPAR-γ) could inhibit cytokine-induced β-cell death in RINm5F (RIN) cells, a rat insulinoma cell line. Treatment of RIN cells with interleukin-1β (IL-1β) and interferon-γ (IFN-γ) induced β-cell damage through NFκB-dependent signaling pathways. Activation of PPAR-γ by PPAR-γ ligands or Ad-PPAR-γ inhibited IL-1β and IFN-γ-stimulated nuclear translocation of the p65 subunit and DNA binding activity. NFκB target gene expression and their product formation, namely inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 were decreased by PPAR-γ activation, as established by real-time PCR, Western blots and measurements of NO and PGE_2. The mechanism by which PPAR-γ activation inhibited NFκB-dependent cell death signals appeared to involve the inhibition of IκBα degradation, evidenced by inhibition of cytokine-induced NFκB-dependent signaling events by Ad-IκBα (S32A, S36A), non-degradable IκBα mutant. IκBβ mutant, Ad-IκBβ (S19A, S23A) was not effective in preventing cytokine toxicity. Furthermore, a protective effect of PPAR-γ ligands was proved by assaying for normal insulin secreting capacity responses to glucose in isolated rat pancreatic islets. The β-cell protective function of PPAR-γ ligands might serve to counteract cytokine-induced β-cell destruction.

Key Words: PPAR-γ, cytokine, β-cells, NFκB

K-08

Implication of RhoA GTPase in neurite formation of PC12 cells and amyloid-β (Aβ) regulates RhoA activity

Chan-Young, Jeon, Yee-Jin Jeon, and *Yong-Sun Kim, Jae-Bong Park

Department of Biochemistry, *Department of Microbilogy and Ilsong Institute of Life Science, College of Medicine, Hallym University, Chuncheon, Kangwon, 200-702, Korea.

Rat pheochromocytoma cell line PC12 has been used as a model to study neuronal differentiation. PC12 cells give birth of neurite in response to nerve growth factor (NGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF). Lysophospahtidic acid (LPA) and constitutively active form of RhoA (RhoA V14) impaired neurite formation in response to NGF and bFGF whereas Tat-C3 exoenzyme stimulates it. GTP-bound RhoA levels were reduced in response to NGF and bFGF, suggesting that the inactivation of RhoA is pivotal for neurite outgrowth by NGF and bFGF.

On the other hand, amyloid beta (Aβ) peptide inhibited neurite formation of PC12 cells in response to NGF. Aβ has been known to be a cause of Alzheimer's disease which is characterized by neurofibrillar tangle inside of neuron and amyloid plaque outside of neuron. Aβ elevated GTP-RhoA levels. It will be discussed that the mechanism of neurite retraction of PC12 cells is implicated in regulation of RhoA activity.

K-09

Nervous wreck and Synapsin-dependent regulation of synaptic vesicles distribution at active zones

Young Ho Koh, Ph.D.
ILSONG Institute of Life Science, Hallym University Anyang, Kyunggi-do, Korea, 431-060

Nervous Wreck (NWK), a SH3 domain and FCH motive protein present at Type 1 glutamatergic synapses as reticular structures is a *Drosophila* homolog of human srGAP3 protein, linked to X-linked mental retardation. Circles in NWK reticulum enclosed T-shaped active zonses and partially co-localized with synaptic vesicle markers or exo/endocytosis components at confocal immuno-fluorescence microscopy. At EM levels, NWK proteins localized at the edge of synapses and synaptic vesicle pools. The numbers of readily releasable synaptic vesicle pools (RRPs) in *nwk*^{2} active zones were significantly increased up to those of CS. In addition, 3 dimensional High Voltage EM tomography analysis proved that the sizes and the densities of synaptic vesicles within RRPs in *nwk*^{2} mutant synapses were altered. In addition, anti-*Drosophila* synapsin antibodies co-immunoprecipitated NWK. Taken together, NWK is important for maintaining synaptic architectures and SV sizes and pools at T-shaped active zones by interacting with Synapsin.

Key Words: *Drosophila*, glutamatergic synapse, synaptic vesicle, SH3 domain, FCH motif, mental retardation

K-10

Increased accumulation of citrullinated proteins by peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) in the mouse model of prion disease

Byungki Jang[1], Eun-A Kim[1], Jin-Kyu Choi[1], Jae-Kwang Jin[1], Akihito Ishigami[2], Naoki Maruyama[2], Yong-Sun Kim[1], Eun-Kyoung Choi[1]
[1]Ilsong Institute of Life Science, Hallym University, Anyang, Gyeonggi-do 431-060, Korea, [2]Department of Molecular Pathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

Prion diseases are transmissible neurodegenerative disorders caused by the conversion of cellular prion protein (PrP^C) to an abnormal isoform of the prion protein (PrP^{Sc}) in the brain. It has been reported the possible role of calcium ions (Ca^{2+}) and neuronal cell death in prion diseases. Peptidylarginine deiminase 2 (PAD2) is a Ca^{2+}-dependent enzyme that catalyze the conversion of protein constituted-arginine residue to citrulline form. PAD2 is a unique expressed type in brain and its cellular localization was found in glial cells, especially astrocytes and microglia. It has been reported that the increased citrullinated proteins were observed in various degenerative diseases including Alzheimer's disease and multiple sclerosis. To identify and characterize the citrullinated proteins in the mouse model of prion disease, we first investigate protein citrullination in the brains of control and ME7 scrapie-infected mice. PAD2 immunoreactivity and its expression levels of both protein and mRNA were significantly increased in the brains of scrapie-infected mice. Supporting this data, the content of citrulline in scrapie-infected brains was significantly increased compared to control brains. Interestingly, we have found that the citrullinated proteins of varied molecular weights (15~100 kDa) were more intensively detected in scrapie-infected brains compared to controls. We are currently identifying and characterizing these various citrullinated proteins that were abnormally accumulated after scrapie infection. This study will suggest a useful biomarker for the pathogenesis of prion diseases. *[This work was supported by the Ministry of Health and Welfare (A020007) and the Korea Research Foundation grants funded by the Korean Government (MOEHRD, Basic Research Promotion Fund) (KRF-2006-003-200287)].*

Key words: citrullination, PAD2, calcium, prion, scrapie, astrocyte

K-07

Reduced compliance of the aged micro-vessel is dependent on caveolin-1 status

Ha MK, Rhim JH, Son YH, An HJ, Park SC
Department of Biochemistry and Molecular Biology, Aging and Apoptosis Research Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, 110-799, South Korea

In order to study the mechanism of age-dependent changes in micro-vessel function, we screened the difference of protein expression between young and old endothelial cells in one-dimensional gel electrophoresis and found 5 up- and down-regulated bands in CBB G-250 and identified using LC-MS/MS. β-catenin and caveolin-1 were observed to be altered by aging. Their age-dependent decreased pattern was confirmed by western blotting, same as 1-D gel pattern. Since endothelial cells do not have desmosomes different from epithelial cells, these changes might be paralleled with a decrease in cell–cell adhesion strength and an increase in paracellular permeability. For the functional study of those proteins in aging process of micro-vascular endothelial cells, we attempted to increase their expression with the respective adenoviral vectors and found that over-expressed cells of β-catenin and/or caveolin-1 are enforced with the higher tube formation capacity than control cells. These results suggest that β-catenin and caveolin-1 are deeply related with aging associated endothelial dysfunction and they can play the role in the improvement of those functions. Moreover, we observed that they were negatively regulated each other and co-localized at certain membrane portion both *in vitro* and *in vivo*. Taken together, these results suggest a novel mechanism that might partly explain the reduced compliance of aged micro-vessel.

Key words: functional recovery, vascular aging, proteomics, LC-MS/MS

K-11

Impacts of Senescence Marker Protein 30 in Aging Brain and Neurodegenerative Diseases

Jaewon Lee, Ph.D.
Department of Pharmacy, College of Pharmacy and Research Institute for Drug Development, Longevity Life Science and Technology Institutes, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Aging brings out the worst in cells throughout the body, throwing their regulatory systems into chaotic states and thereby promoting disease. The aging process in the brain also too often results in disease, with Alzheimer's disease, Parkinson's disease and stroke being the three most prominent disorders. Thus, current studies of aging brain have focused on the age-related neurodegenerative disorders. Moreover, Age-related changes in gene expression are also closely related to neurological phenotype. The present study is to reveal the novel roles of Senescence marker protein 30 (SMP30) in the brain. We employed the aging and neurodegenerative disease models, and also examined the genetically modified knock out mice to elucidate the functional roles of SMP30 in aging brain and neurodegenerative diseases. In conclusion, data propose that brain SMP30 may be a novel target molecule to control neurodegenerative diseases and brain aging, due to its anti-oxidative, anti-inflammatory and calcium regulatory roles.

Key words: Aging, Astrocytosis, Kainate, Microglia, Neurodegenerative diseases, Signaling pathway.

合同ポスター発表

P20 Mitochondrial haplogroup D4a is enriched in Japanese semi-supercentenarians

Masashi Tanaka, Yutaka Nishigaki, Noriyuki Fuku, Hitomi Ueno (*Genomics for Longevity and Health, TMIG*); Yasumichi Arai, Nobuyoshi Hirose (Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine)

Since mitochondria play central roles in oxygen metabolism, we analyzed the association of mitochondrial genome polymorphisms with longevity. The study population comprised 112 semi-supercentenarians (SSC; age > 105 years). The haplogroup distribution in SSC was compared with that in 5832 Japanese subjects, including 2906 subjects in Gifu Prefecture, 1503 autopsied cases at Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, and 1423 health elderly citizens in Gunma Prefecture. Although most of haplogroups detected in Japanese were also detected in SSC, haplogroup D4a was significantly enriched in SSC compared with the general Japanese population. The frequency of mtSNP 14979T>C (Cytb: Ile78Thr) defining the haplogroup D4a in SSC (17 of 112, 15.2%) was significantly higher than that in the general Japanese population (477 of 5832, 8.2%; P = 0.014) with an odds ratio of 2.01 (95% CI 1.19-3.39). The frequency of haplogroup D4a in male centenarians and SSC (7 of 35, 20.0%) was significantly higher than that in the general Japanese population (P = 0.022). with an odds ratio of 2.81 (95% CI 1.22-6.46). We previously reported that haplogroup D characterized by the mtSNP 5178C>A (ND2: Leu237Met) was associated with longevity (M. Tanaka et al., *Lancet* 351: 185-186, 1998). The present analysis revealed that haplogroup D4a was associated with extreme longevity.

Keywords: Longevity, semi-supercentenarians, mitochondrial genome,

P21 ヒト大脳の灰白質、白質のテロメア長の解析（第二報）−大脳テロメア長は70歳以上の長寿者の寿命と正相関し、癌死と負相関する−

石川直、仲村賢一、石井章雄、下村七生貴、相田順子、田久保海誉
東京都老人総合研究所・老年病ゲノム解析チーム・高齢者癌ゲノム

【目的】私たちは分裂停止細胞から構成される脳、心筋では加齢に伴うテロメア短縮は認めないことなどを本学会等で報告してきた（2003 年本総会参照）。今回私たちは、ヒト脳の灰白質、白質のテロメア長を年齢群間および死因別（癌死／非癌死）に比較検討した。【材料・方法】剖検例（72 例：男 40 例、女 32 例、年齢 0〜100 歳、平均 81.3 歳）大脳の後頭葉より灰白質、白質を分離採取し、プロテアーゼ K／フェノールクロロホルム法で DNA を抽出し、制限酵素 HinfⅠ消化後、サザンブロット法によりテロメア長を測定した。対象を新生児、60 歳代、70 歳代、80 歳代、90 歳代以上の5群に分け比較した。さらに症例を主要死因が癌であるものと非癌死の 2 群に分け、灰白質、白質のテロメア長との相関について検討した。平均値の差異検定はt検定、相関分析には Fisher のZ検定を用いた。【結果・考察】全症例灰白質及び白質のテロメア長（最頻値）の平均は 12.3±2.5kbp、11.4±2.1kbp で、灰白質は白質より有意にテロメアが長かった。両者のテロメア長の間には強い正の相関（r = .897, p < .0001）を認め、個人毎に特異的な長さのテロメアを持つことが示された。年代間の比較では、70 歳代迄はテロメア長は漸減し、その後反転し 80 歳代<90 歳代となり、最高齢群は 70 歳代より有意に長いテロメアを保持していた。これは長いテロメア保持者がより長寿であることを示唆する。また、高齢者ではテロメア長と癌死が負の相関を示した。

[Key words] telomere, brain, gray matter, white matter, longevity, cancer death

P22 慢性脳低灌流による神経細胞の細胞老化

吉崎嘉一、武田和也、脇田英明、髙橋慶吉
国立長寿医療センター・血管性認知症研究部

細胞老化は、可逆的な細胞周期停止状態（休止期、G0 期）とは異なり、いかなる増殖因子にも反応せず細胞周期の進行を永久に停止した状態として定義され、分裂寿命や亜致死量な外因性ストレスなどにより誘導されることが知られている。本研究では、マウスに対して脳外科的手法を用いて、片側総頚動脈永久閉塞により慢性的に脳低灌流状態を維持できるシステムを開発した。このシステムを施したマウス脳では、3 日後から前頭葉皮質および梨状葉の神経細胞において、細胞老化マーカーである SA-β-galactosidase 活性が確認され、1 ヶ月後に最も強い活性を示した。一方で、この領域ではいずれの時期においても TUNEL 陽性細胞は観察されなかった。また、皮質下白質領域（脳梁・線条体）においては、SA-β-galactosidase 活性は認められなかった。このことから、慢性的な脳低灌流状態は、ある種の神経細胞に対して細胞老化を誘導することが示唆された。慢性脳虚血により終末分化状態にある神経細胞が細胞老化する意味については不明であるが、近年、細胞老化は生体内における発癌抑制機構であると考えられていることから、神経細胞の細胞老化は発癌に対する防御機構によるものと考えられた。今後、細胞老化した神経細胞が高次機能に及ぼす影響を解析し、神経細胞の細胞老化と神経ネットワークの崩壊について議論したい。

Key words: cellular senescence, cerebral hypoperfusion, neuronal cell

P23 好中球除去は老化マウスの創傷治癒を遅延させる

西尾尚美[1]、桜井英俊[1]、石田佳幸[1,2]、羽根田正隆[1]、磯部健一[1]
[1]名古屋大学医学部分子細胞免疫学，アイソトープ分館[2]

高齢者の褥瘡の問題に基礎的に取り組むため、マウスの創傷治癒における年齢とそこに関与する細胞の関わりを検索した。皮膚の創傷治癒は損傷に伴い、血小板の損傷部位への遊走に始まり、好中球、マクロファージといった自然免疫系細胞の損傷部位への遊走が中心的役割を果たすと考えられている。これらの細胞が組織破壊物を貪食した後、ケラチノサイト、ファイブロサイトが損傷部位を覆い、創傷が修復される。

創傷後6時間以内に血管から侵入してくる好中球の細菌感染防御以外の役割に関して、好中球に対する抗体を使用した研究が行われ、創傷修復の速度にあまり関係ないとする報告、あるいは好中球は創傷を遅らせるといった予想外の報告がなされている。私たちは高齢マウスにおける好中球の役割を検索した。

実験は若齢、高齢マウスを使用し、パンチバイオプシーによりマウスの背中に創傷を作製し、時間経過で肉眼的観察、組織観察、免疫染色による細胞観察を行った。損傷後、好中球が損傷部位に数多く集まり、その後マクロファージが集まってきた。高齢マウスは若齢マウスに比べて、創傷治癒が長引いた。好中球に対する anti-Gr-1 抗体でマウスを処理すると、高齢マウスでは創傷治癒が明らかに長引いた。一方、若齢マウスでは創傷治癒にあまり変化が見られなかった。このことから高齢マウスの創傷治癒に好中球が必要なことが判明した。

Key words; 創傷治癒、好中球、高齢マウス

P24 CuZn-SOD欠損はアポリポプロテインBの分解を引き起こし、肝臓への脂肪蓄積を促進する

清水孝彦[1,2,4]、内山 智[1]、白澤卓二[1,2,3,4]
[1] 都老人研・老化ゲノムバイオマーカー、[2] 東京農工大・農院、首都大東京・理院、[4] 株式会社AAS

活性酸素による酸化ストレスは老化や様々な疾患の主要な原因と考えられている。生体内において活性酸素はSOD等の抗酸化酵素により処理され無毒化される。本研究は、人為的に細胞質 SOD(CuZn-SOD)およびミトコンドリア SOD(Mn-SOD)を欠損させたマウスを用いることで、細胞質またはミトコンドリアで発生した活性酸素が肝臓組織にどのような傷害を与えるか調べることを目的とした。肝臓特異的 Mn-SOD 欠損マウス(liver-*Sod2*$^{-/-}$)、CuZn-SOD 欠損マウス(*Sod1*$^{-/-}$)、およびこれらの2重欠損マウスを作製し、肝臓組織を生化学的、および組織学的解析を行った。

肝臓のOil Red O染色の結果、*Sod1*$^{-/-}$および2重欠損マウスでは肝臓組織中に脂質の蓄積が認められた。一方、liver-*Sod2*$^{-/-}$は肝臓に脂肪蓄積は認められなかった。また肝臓中のトリグリセライド(TG)含量を測定した結果、*Sod1*$^{-/-}$および2重欠損マウスのTG含量はliver-*Sod2*$^{-/-}$と野生型マウスと比較して2倍の高値を示した。血中のリパーゼ阻害剤TritonWR1339処理により血中へのTG放出速度を測定した結果、*Sod1*$^{-/-}$および2重欠損マウスはliver-*Sod2*$^{-/-}$と野生型マウスと比較してTG放出速度が約90%抑制されていた。これらの結果から、リポプロテイン放出量の低下が *Sod1*$^{-/-}$および2重欠損マウス肝臓への脂肪蓄積の原因であることが示唆された。肝臓からのリポプロテイン放出に必須な役割を担うアポリポプロテインB量をイムノブロット法で調べたところ、*Sod1*$^{-/-}$および2重欠損マウスの血漿中および肝臓中でバンドがほとんど検出されなかった。以上の結果から、細胞質酸化ストレスがアポリポプロテインBの分解をもたらし、肝臓への脂肪蓄積を促進することが明らかとなった。

P25 Insulin/IGF-Iシグナル関連新規遺伝子 WD repeat protein 6の同定と解析

千葉卓哉、水野 綾、井上大輔、小松利光、朴 盛浚、林 洋子、林田隆広、山座治義、樋上賀一、下川 功
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科探索病理学

【目的】視床下部は摂食や代謝などの制御に深く関わっており、その制御異常によって肥満、糖尿病などが引き起こされる。また、カロリー制限(CR)による寿命延長に重要な役割を持つ部位であることが示唆されている。そこで今回我々は、エネルギー代謝に関連する新規遺伝子の単離を目的として、遺伝子サブトラクション法をもちいて絶食によって発現が誘導される遺伝子群、および視床下部特異的遺伝子群の単離を試みた。
【結果】摂食後と比較して絶食後のラット視床下部において発現が上昇している遺伝子を4種類同定した。さらに海馬、小脳、大脳皮質と比較して、絶食後の視床下部で発現が高い遺伝子を4種類同定した。これらの単離された遺伝子の多くは、神経細胞障害を誘導する種々のストレスに対する防御反応に重要であると報告されている遺伝子であった。視床下部特異的遺伝子として同定した WD repeat protein 6 (WDR6)は、以下のようにinsulin/IGF-Iシグナルに関連することが明らかとなった。(1)視床下部弓状核で発現の高いインスリン受容体基質-4(IRS-4)と結合した。(2)IRS-4 のリン酸化状態の調節への関与が示唆された。(3)長寿命を示すCRおよび成長ホルモン(GH)/IGF-I 抑制ラットの視床下部弓状核において発現が低下していた。(4)IGF-IおよびInsulin投与によりマウス視床下部由来GT1-7細胞において発現が上昇した。
【考察】以上の結果より、WDR6はinsulin/IGF-Iシグナルの負の制御因子であることが示唆された。Insulin/IGF-I 系は寿命制御シグナルとして注目されており、今後さらに、遺伝子改変動物等を作製し、CRの抗老化作用とWDR6との関連性を明らかにしていきたい。

Keywords: Insulin/IGF-I、カロリー制限、視床下部

P26 Proteinuria reduction by dietary restriction initiated at old age: Megalin and cubilin in the kidney of rats

○Keiko Odera, Sataro Goto and Ryoya Takahashi
Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

Urinary protein, in particular albumin, is often used as a marker of renal functions. The glomerular filtration barrier plays an important role for preventing the passage the plasma proteins to urine. However, it has been shown that proteins particularly albumin, are present in appreciable amount in the glomerular filtrate, even in apparently healthy individuals. The uptake of albumin in glomerular filtrate by the proximal tubule has been shown to occur by a receptor-mediated endocytosis involving megalin and cubilin. We previously found that the dietary restriction (DR) initiated even at old age reduced urinary proteins (mostly albumin) within several months. In this study, we investigated the effects of age and DR initiated from old age on the amount and cellular localization of megalin and cubilin in the kidney of rats. Although there was no difference in the amount of cubilin between the young and old animals, the amount of megalin significantly decreased with age. The late-life DR increased the amount of both receptors in the kidney of rats. Immunohistochemical study revealed that megalin and cubilin were predominantly localized in the brush border membrane of proximal tubular cells in young rats. Although both receptors were diffused into the cytoplasm in the old rats, the altered cellular distribution of both receptors were partially reversed by DR. These findings suggest that the reduction of proteinuria might partly be due to the increase and change in cellular localization of both receptors by DR.

Keywords: megalin, cubilin, proteinuria, dietary restriction, albumin

P27 高脂肪食摂取による肥満ならびに脳機能への影響 —緑茶カテキンおよびカフェイン摂取の効果—

海野けい子[1]、吉田啓俊[1]、山本博之[1]、菊永奈穂美[1]、朝比奈俊介[1]、茶山和敏[2]、星野 稔[1]
1. 静岡県大薬、2. 静大農

[目的]食生活の変化により食事から摂取する脂肪量が近年増加する傾向にあり、高脂肪食は肥満や生活習慣病の重要なリスク因子と考えられている。われわれは、加齢に伴い脳が萎縮し学習・記憶能が低下する老化促進モデルマウス(SAMP10)を用い、緑茶カテキンが脳の老化に対し抑制的に作用することを明らかにしてきた。また緑茶カテキンおよびカフェインの摂取による肥満抑制効果が報告されていることから、本研究では、高脂肪食摂取による肥満ならびに脳機能に対する、緑茶カテキンおよびカフェインの影響について検討した。
[方法]高脂肪食は、普通食餌CE-2に大豆油を20%増量した飼料を調製し、2月齢から12月齢まで摂取させた。緑茶カテキンおよびカフェインは各々0.3%, 0.05%の濃度で餌に混入した。
[結果および考察]高脂肪食を自由摂取させた場合、体重および白色脂肪組織重量が増加したが、緑茶カテキンおよびカフェインを含む高脂肪食を摂取していた群では、肥満が有意に抑制された。また高脂肪食群に比べ、緑茶カテキンおよびカフェインを含む高脂肪食を摂取していた群では、脳の萎縮が有意に抑制された。Y迷路により記憶能を調べた結果、高脂肪食群ではワーキングメモリーが低下する傾向にあり、緑茶カテキンおよびカフェインを添加した群では記憶能低下が有意に抑制された。これらのことから、緑茶カテキンおよびカフェインの摂取は、高脂肪食摂取により惹起される肥満ならびに脳機能低下を抑制することが示された。

Keywords:高脂肪食, 肥満, 脳機能, 緑茶カテキン, カフェイン

ポスター発表

P01 セントロメア特異的ヒストン H3 バリアント CENP-A と細胞老化

前原佳代子、高橋考太
久留米大学 分子生命科学研究所 細胞工学

細胞老化とは、特徴的な表現型を伴った不可逆的な細胞増殖の停止状態と定義され、正常細胞に備わったがん抑制機構のひとつとして考えられている。細胞老化における特徴な染色体動態としては、senescence-associated heterochromatin foci(SAHF)と称すヘテロクロマチン構造と、その SAHF にヒストン H2 バリアントである macroH2A や、腫瘍形成を促進する High-Mobility Group A(HMGA) タンパクが集積することや、リンカーヒストン H1 が消失することが報告されているが、不可逆的な細胞増殖の停止状態に直接つながる老化細胞の染色体動態はいまだ明らかでない。我々は、染色体分配に中心的な役割を果たすセントロメアに局在するタンパク質の動態を解析している。CENP-A は、細胞周期を通してセントロメアに局在し、分裂期においては、キネトコアと称する機能構造の形成および維持に必須であり、キネトコアの機能不全は染色体の異数化、癌化につながると考えられている。酵母、線虫、ハエ、チキン、マウス、ヒト不死化細胞では、CENP-A の遺伝子破壊やノックダウンにより、染色体分配異常を示すことが既に報告されているが、分裂寿命を持つヒト正常細胞で CENP-A をノックダウンさせると速やかに増殖を停止し、老化の表現型を示すことを見出した。複製老化や Ras 遺伝子による早期細胞老化においても CENP-A の低下を認めた。正常細胞には、セントロメア構成因子の CENP-A を介して分裂寿命を制御する機構が存在するのかもしれない。Keywords: 細胞老化、CENP-A, セントロメア

P02 細胞老化関連遺伝子 TARSH/Abi3bp の発現量低下と発癌の機能的関連

上川奈都子[1]、島田信子[2]、石神昭人[2]、杉本昌隆[1]、丸山直記[2]、丸山光生[1]（[1]国立長寿医療セ・研究所・老化機構、[2]都・老人研・老化制御）

［背景］我々はマウス胎児線維芽細胞の細胞老化に伴い mRNA 量が増大する遺伝子として TARSH/Abi3bp のマウスホモログを同定した。これまでにこの遺伝子発現がマウスおよびヒトの肺で特異的に高発現していること、またヒト臨床検体の解析から肺腫瘍部位では著しくその発現量が低下していることを明らかにした。このような発現様式から細胞老化関連遺伝子 TARSH/Abi3bp が生体では発癌抑制因子として機能している可能性を考え、検討を行った。［方法／結果］TARSH mRNA の 3'UTR に特異的に結合する short-hairpin RNA をレトロウイルスベクターで発現させ、TARSH の発現量低下が細胞に及ぼす影響を解析した。その結果、野生型 MEF では二核化やセントロソーム数の増加が認められ、細胞増殖が著しく抑制された。p53 欠損 MEF で TARSH 遺伝子発現ノックダウンを行うと細胞増殖抑制が一部解除されたことから、TARSH 遺伝子の発現量低下による増殖抑制は p53 経路に一部依存していることが考えられた。さらに、p53 欠損細胞では TARSH 遺伝子発現抑制で二核のみならず、多核化の表現型を示すことが明らかとなり、ゲノムの不安定化が起きている可能性が示唆された。現在、TARSH の発現量低下がゲノムの不安定化に関与するのではないかと考え TARSH 遺伝子発現抑制細胞の形質転換能／腫瘍形成能について検討している。また、個体老化に与える影響を考察する目的で TARSH 遺伝子発現のマウス個体における加齢変化について解析を進めており、加齢に伴う発がんリスクの増大や組織の機能低下との関連についても併せて考察したい。

Keywords:TARSH/Abi3bp, cellular senescence,tumor

P03 過酸化水素による SIRT1 の機能低下を介したアセチル化 p53 の蓄積による細胞老化促進機構

○古川絢子[1,2]、及川(多田)佐枝子[2]、川西正祐[3]、及川伸二[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理、[2]三重大院・医・環境分子医学、[3]鈴鹿医療科学大・保健衛生

【目的】活性酸素による老化促進機構については未だ不明な点が多い。DNA が損傷を受けるとその修復のため poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) が活性化し、NAD⁺が大量に消費される。この NAD⁺の減少は、老化制御因子の 1 つとして注目されている SIRT1 の機能低下をもたらす。SIRT1 は p53 を脱アセチル化し、寿命の制御に関与する事が報告されている。従って、本研究では活性酸素による DNA 損傷が SIRT1 の機能低下を介して細胞老化を促進させる新しいパスウェイの解明を行った。

【方法】150μM 過酸化水素をヒト胎児肺線維芽細胞 TIG-3 に暴露後 DNA 損傷の検出、細胞内 NAD⁺の定量を行った。アセチル化 p53、SIRT1、p21 の発現量を経時的に解析した。細胞周期及び細胞老化の指標である senescence-associated β-galactosidase (SA-β-gal)活性を解析した。

【結果・考察】TIG-3 細胞を過酸化水素で処理すると、15 分で巨大 DNA 切断が生じ、それと同時に細胞内 NAD⁺量が減少し始めた。アセチル化 p53 は 4 時間から経時的に増加し、12 時間後に p21 の発現が誘導された。PARP の阻害剤である 4-amino-1,8-naphthalimide (ANI)は、NAD⁺の減少、アセチル化 p53 の増加を共に抑制した。24 時間後の細胞周期の分布では G1 期の増加と S 期の減少が認められ、さらに 48 時間後に SA-β-gal 陽性細胞が約 80%観察された。NAD⁺及び ANI の添加で SA-β-gal 陽性細胞は減少した。Short interfering RNA (siRNA)や nicotinamide で SIRT1 を抑制すると NAD⁺及び ANI による SA-β-gal 陽性細胞の減少は認められなかった。以上の結果から、活性酸素による DNA 損傷により NAD⁺の減少を介した SIRT1 の機能低下が引き起こされ、アセチル化 p53 が蓄積し細胞老化が促進する事が明らかになった。

Keywords: 過酸化水素、SIRT1、細胞老化促進

P04 酸化ストレスによる核多倍体化は老化細胞における異常な細胞分裂と核形態異常の原因となる

大島 晋
埼玉医科大学・中央研究施設・形態部門

過酸化水素 (H_2O_2) 暴露などのストレスにより誘導される細胞老化 (stress-induced premature senescence) は, replicative senescence と同様に核の多倍体化を引き起こし, 同時に核形態の不整, 多核化, 核断片化などの種々の核形態異常を誘発する。しかしこれらの核形態異常発生機構およびその意義は十分に理解されていない。現在までに行なったタイムラプス顕微鏡による観察では, これらの核形態異常が, mitotic arrest に引き続いて起こる不完全な mitosis や mitotic slippage に伴って生じる現象であることが示された。Mitotic slippage では, mitotic arrest の後, 染色体分離や細胞質分離を伴わずに mitosis を終了する。今回の実験ではそのような異常な mitosis に伴って生じる核形態異常と核 DNA 量との関連を検討するため, H_2O_2 で処理したヒト線維芽細胞について, レーザースキャニングサイトメーターを用いて核 DNA 量の測定を行なった。その結果, H_2O_2 で処理後 1〜2 日では 4 倍体量の DNA を持つ細胞の蓄積が見られたが mitosis 頻度は低下し, 核形態異常を示す頻度はそれ程高くなかった。しかし H_2O_2 で処理後 4〜7 日では 8 倍体量以上の DNA を持つ細胞が増加し, その領域において核形態異常を示す細胞の頻度が上昇していた。また染色体が正しく metaphase plate に整列していない異常な mitotic cell がこの領域にほぼ限定して見られた。従って, 酸化的傷害を受けた細胞は DNA 複製後 mitosis を行なわずに 4 倍体化した後, 一部の細胞はさらに次の DNA 合成を行って 8 倍体あるいはそれ以上の DNA 量を持つようになり, それらの細胞がさらに異常な mitosis を起こすことによって核断片化などの種々の核形態異常を引き起こしている可能性が示唆された。

Keywords: Hydrogen peroxide, Senescence, Cell cycle, Mitosis

P05 酸化ストレス応答因子のプロテオーム解析

三浦ゆり、加納まゆみ、鈴木捷三、戸田年総、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

酸化ストレスは、細胞に酸化的障害を与えるだけでなく種々のストレス応答を引き起こすことが知られている。特に低レベルの酸化ストレスは、ほとんど障害を与えることなく防御応答を引き起こすため、強いストレスによる酸化障害に対する応答とは明らかに異なると考えられる。そこで、種々の酸化ストレスによる細胞応答のちがいとそれぞれに及ぼす加齢の影響について検討するため、若齢及び加齢動物から培養した細胞を用いてプロテオーム解析を行い、タンパク質発現変化及びリン酸化について解析した。

異なる月齢の Wistar ラットの海馬より、アストロサイトを培養した。酸化ストレスは過酸化水素 100μM 処理あるいはX線照射(5Gy、0.1Gy)により負荷した。ストレス負荷後、一定時間培養してから細胞を採取し、二次元電気泳動によるプロテオーム解析を行った。タンパク質の同定は、MALDI-TOF/MS 及び MALDI-TOF/MS/MS を用いて行った。

酸化ストレスを負荷し、発現の変動するタンパクスポットを解析した。その結果、強い細胞障害を示す過酸化水素 100μM 処理では peroxiredoxin II、III などが変動したが、この変動に加齢による影響は認められなかった。100μM 過酸化水素より細胞障害の少ない X 線 5Gy 照射では、peroxiredoxin II が誘導されたが、老齢動物の細胞では誘導されなかった。適応応答を引き起こす低線量放射線照射(0.1Gy)では、適応応答の発現に対応して elongation factor II のフラグメントが一過性に変動した。この変動は、老齢動物の細胞では認められなかった。以上より、加齢による酸化ストレス応答能の変化は、強い酸化ストレスよりも低レベルストレスに対する防御応答において顕著であることが示唆された。

P06 生体内小胞体ストレスの非侵襲的・継続的なモニタリングシステム ES-TRAP 法の開発

山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座
平松伸彦、早川国宏、岡村麻呂、島田剛、緒方亮二、澤田智史、姚建、北村正敬

老化や種々の疾患において、小胞体(ER)ストレスがその病因として注目されている。生体内の ER ストレスを評価しうるシステムの開発は、これら病態の解明や治療薬の開発において必要不可欠な要件である。しかし現行の評価法は、内因性バイオマーカーを指標とするものであり、細胞／臓器からのタンパク質や核酸等の抽出を必要とし、かつ経時的なストレスの評価が困難である。最近我々は、遺伝子導入細胞により産生される分泌型アルカリフォスファターゼ(SEAP)の活性が、ER ストレスにより選択的かつ高度に抑制される事実を見出した。この発見をもとに、従来の手法の問題点を克服しうる ER ストレスの新しい評価法(ES-TRAP 法)の開発を目指した。

まず SEAP を恒常的に発現する種々の細胞株を樹立し、ER ストレスを誘導する/誘導しない多彩な薬剤で処理、培養上清中の SEAP 活性を計測し、その活性低下をベースにした ER ストレスの検出速度、検出感度、特異性およびストレス強度-反応相関について検討した。その結果、従来の手法(GRP78、CHOP の発現等)に比し、何れの点においても本法は優れた特性を示した。ER ストレスによる SEAP 活性の低下は、細胞傷害、転写抑制、翻訳抑制によるものではなく、SEAP の翻訳後修飾の異常、分泌阻害、分解促進に起因する事も証明した。

ES-TRAP 法の生体における有用性を検証するため、全身臓器で SEAP を恒常的に発現分泌するトランスジェニックセンサーマウス(ES-TRAP マウス)を作製した。ER ストレスの誘導剤 thapsigargin を投与した場合、各種臓器には GRP78 の一過的発現が観察され、これは血中 SEAP 活性の一過的可逆的低下と良好に相関した。同様に ES-TRAP マウスに LPS およびカドミウムの投与を行い、endotoxemia および重金属中毒を誘発した病態モデルにおいても、同様な結果が得られた。

結論:ES-TRAP 法は細胞及び動物個体における ER ストレスを継続的にモニタリングしうる新しいバイオセンサーシステムである。

Keywords: 小胞体ストレス、分泌型アルカリフォスファターゼ

P07 高齢期骨格筋幹細胞(筋サテライト細胞)の細胞内情報伝達系の特徴

町田 修一
早稲田大学 生命医療工学研究所

【背景】加齢により骨格筋の筋肉量および筋力は低下する。この加齢に伴う筋肉減弱症(サルコペニア)の発症要因のひとつとして、筋再生能の低下が考えられている。我々はこれまで、筋再生に重要な役割を担う幹細胞(筋サテライト細胞)の増殖機能が加齢に伴い低下することを報告してきた。
【目的】本研究では、筋サテライト細胞の増殖機能を修飾する細胞内情報伝達系の加齢性変化について検討を行った。
【方法】若年期(3ヶ月齢, n=5)および高齢期(30ヶ月齢, n=5)の雄ハイブリッドラット(F344×Brown Norway)を実験動物として用いた。筋サテライト細胞は個々のラットの主要下肢骨格筋より単離し、初代培養を行った。培養 3-4 日目の細胞より細胞質及び核蛋白質をそれぞれ抽出し、各細胞内情報伝達系[MAPK (ERK1/2, p38, JNK)、PI3K/Akt (Akt, GSK3beta, p70, FOXO1)、JAK/STAT (STAT3)、Ca^{2+}/Calcineurin]について、ウエスタンブロット法を用いて検討を行った。
【結果及び考察】今回単離した高齢期筋サテライト細胞の増殖能は、若年期と比較して有意に低値を示した。増殖能が低下した高齢期筋サテライト細胞では、ERK1/2、p38、Akt、FOXO1 の活性化(リン酸化)が相対的に抑制されていることが認められた。その一方で、加齢に伴い STAT3 の活性化が認められた。さらに高齢期では、核内での STAT3 の蓄積およびリン酸化が認められた。現時点では、筋サテライト細胞における STAT3 の役割については不明であるが、興味深い知見である。

【Keywords】サルコペニア、骨格筋幹細胞(筋サテライト細胞)、細胞内情報伝達系

P08 Analysis of transcription factors in aging of *Drosophila melanogaster*

Yamaza H[1,2] and Zou S[2] [1] Investigative Pathology, Nagasaki University, [2] Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging

Aging and oxidative stress alter the expression levels of many genes, some of which have been linked to extended life span and increased tolerance to oxidative stress in many organisms. These findings suggest that it is important to elucidate the regulatory systems of gene expression to understand aging and oxidative stress. Previous results indicated that two highly diverged animals, *Caenorhabditis elegans* and *Drosophila melanogaster*, possess a shared adult-onset expression program of many genes. We identified several transcription factors, which are candidates for regulating gene expression involved in mitochondrial and proteosome function. To elucidate the roles of these factors in aging of *Drosophila melanogaster*, we first analyzed gene expression and the stress resistance phenotype in S2 cells with reduction of these transcription factors, and found that viability of S2 cells with reduction of some transcription factors was decreased after exposure to hydrogen peroxide compared to control cells. In addition, life span of the male flies with a mutant in a transcription factor was extended and the mutant fly showed resistance to heat stress although it did not show resistance to paraquat and starvation. This study will lead to identification of a transcription network that modulates lifespan.

Keywords: transcription factor, stress response, life span

P09　ショウジョウバエを用いた寿命遺伝子の探索

相垣敏郎、外川徹、金内太郎、福田隆之、船越政文、松尾隆嗣、
津田学、村松圭吾

寿命決定の遺伝的基盤を明らかにするには、寿命に関する変異体を同定することが不可欠である。ショウジョウバエは遺伝学的研究に適した材料であるが、約2ヶ月の寿命をもつため、寿命そのものを指標とした大規模なスクリーニングには多大な時間と労力を要する。そこで、寿命との関連が示唆されている形質に注目した効率的な以下のスクリーニング系を開発し、原因遺伝子を同定した。

1）酸化ストレス耐性を指標としたスクリーニング

酸化ストレスは老化の主要な要因として考えられている。ショウジョウバエに酸化ストレスを与えるために、1%の過酸化水素を含む培地で成虫の飼育を行い、寿命を測定した。少ない個体数で信頼性の高い測定を行うために、1個体ずつ別々に飼育し、かつそれぞれの行動活性をモニターできる装置を用いて、個体ごとに寿命を測定した。これにより、生存期間の情報とともに、生存期間における活動量を測定できる。ゲノムの任意の遺伝子発現を人為的に制御できる変異体コレクションを用いて、スクリーニングを行なった。その結果、野性型に比べて有意に長寿命になる複数の系統とその原因遺伝子を同定した。

2）体の大きさを指標としたスクリーニング

さまざまな生物種において、カロリー制限は寿命を延長する効果をもとが知られている。一方、カロリー制限をうけた個体は、体のサイズが小さくなる傾向がある。そこで、ゲノムの任意の遺伝子発現を人為的に制御できる変異体コレクションを用いて、スクリーニングを行なった。その結果、野性型に比べて有意に大きさが異なる複数の系統と、その原因遺伝子を同定した。

Keywords: Drosophila, longevity genes, Screening

P10　線虫 *C. elegans* における老化・寿命の定量的解析

須田 斎[1]、正山 哲嗣[1]、尾崎 貴美[1]、石井 直明[2]
1）東海大学開発工学研究科生物工学専攻、2）東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

寿命と代謝エネルギーとは密接に関係しているという背景に基づいて、我々は、実験動物として線虫 ***C. elegans*** を用い、老化の指標として加齢に伴う呼吸活性の振る舞いを利便性の高い光学式呼吸測定装置によって老化・寿命研究をしている。ただし、代謝エネルギーは呼吸速度から間接的に換算して求められる。線虫系には長命・短命変異体が多く、またヒト系と違って死因が単純である点で老化・寿命研究には有益である。

ところで、ヒト系では一般に呼吸活性は加齢とともに直線的に減衰し、最長寿命でほぼゼロになると思われている。ところが、線虫系では、どの寿命変異体も成熟後、加齢とともに呼吸活性が指数関数的に減衰するばかりでなく、最長寿命周辺ではある有限値に留まることが認められた。しかも、その有限値は、どの変異体株でもほぼ一定であった。つまり、この結果は、生存するためには最低限の代謝エネルギーの確保が必須であることを示唆している。

また、代謝エネルギーの加齢に伴うその減衰指数(λ)を老化速度と呼ぶことにすると、長寿な株ほど老化速度λは確かに小さく、定量的に老化を表現するのに有効な指標となりそうであることもわかった。ただし、様々な変異体株に対して精度よく多数回測定しそれぞれのデータに対して厳密に解析を行い、老化速度λは決定された。

一方、老化と寿命の関係を明らかにするために、寿命測定から生存曲線を求め、我々が導いた寿命方程式を用いてフィッティングを試みたところ予想以上の一致をみている。そこで、この理論式に現れる唯一の特徴的パラメータ(z)と老化速度λとの相関関係について検討してみたところ、両者はきれいに比例しており、$1/z=\lambda/2$ になることを見出した。この結果は、寿命は老化速度λを介して制御されていることを暗示している。

Keywords:線虫 *C. elegans*、代謝エネルギー、呼吸速度、老化速度

P11　宇宙空間における線虫の老化

本田陽子[1]、東端晃[2]、石岡憲昭[2]、田中雅嗣[1]、本田修二[1]
[1]東京都老人総合研究所健康長寿ゲノム探索、[2]宇宙航空研究開発機構

宇宙においては地上とは異なるスペクトル・線量の放射線や微小重力に曝露されることになる。このような地上とは異なる環境における老化過程を見ることは老化機構に関する理解を深めることになると考えられる。現在まで宇宙における老化に関する研究は少ない。国際宇宙ステーションに線虫を滞在させる欧米日協同による第一回国際宇宙線虫実験に参加する機会を得、宇宙滞在による線虫の老化速度に及ぼす影響を調べる目的で実験を行った。老化指標として導入された CAG 繰り返し配列遺伝子による ポリグルタミン (polyQ) 凝集体の形成を調べたところ宇宙滞在線虫では地上飼育線虫に比べて老化指標の低下がみられ老化進行の遅延が示唆された。宇宙滞在による遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイ解析・RT-PCR 解析を行い、神経系、内分泌系の遺伝子発現の変化を認めた。これらの遺伝子発現の変化は宇宙放射線または微小重力により引き起こされたものと考えられるが、それらが老化に影響を与えた可能性がある。どの遺伝子発現変化が老化に影響したかを明らかにするため、これらの遺伝子について RNAi によるノックダウンを地上において行い寿命への影響を調べた。これらの遺伝子と宇宙における老化との関わりを議論する。

Keywords：線虫、宇宙、老化、RNAi、DNA マイクロアレイ

P12　Enrichment of longevity phenotype in mtDNA haplogroups D4b2b, D4a, and D5 in the Japanese

Noriyuki Fuku,[1] Gabriela Alexe,[2] Erhan Bilal,[3] Hitomi Ueno,[1] Yutaka Nishigaki,[1] Yasunori Fujita,[4] Masafumi Ito,[4] Yasumichi Arai,[5] Nobuyoshi Hirose,[5] Gyan Bhanot,[2,3] and Masashi Tanaka[1]
[1]Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]The Simons Center for Systems Biology, Institute for Advanced Study, [3]BioMaPS Institute, Rutgers University, [4]Department of Longevity and Aging Research, Gifu International Institute of Biotechnology, and [5]Department of Geriatric Medicine, Keio University School of Medicine

We report new results from the re-analysis of 672 complete mitochondrial (mtDNA) genomes of unrelated Japanese individuals stratified into seven equal sized groups by the phenotypes: diabetic patients, diabetic patients with severe angiopathy, healthy non-obese young males, obese young males, patients with Alzheimer' s disease, patients with Parkinson' s disease and centenarians. Each phenotype had 96 samples over 27 known haplogroups: A, B4a, B4b, B4c, B*, B5, D*, F1, F2, M*, M7a, M7b, M8, M9, D4a, D4b1, D4b2, D4d, D4e, D4g, D4h, D5, G, Z, M*, N9a, and N9b. A t-test comparing the fraction of samples in a haplogroup to healthy young males showed a significant enrichment of haplogroups D4a, D5, and D4b2 in centenarians. The D4b2 enrichment was limited to a subgroup of 40 of 61 samples which had the synonymous mutation 9296C>T. We identified this cluster as a distinct haplogroup and labeled it as D4b2b. Using an exhaustive procedure, we constructed the complete list of "mutation patterns" for centenarians and showed that the most significant patterns were in D4a, D5, and D4b2b. We argue that if a selection for longevity appeared only once, it was probably an autosomal event which could be dated to after the appearance of the D mega-group but before the coalescent time of D4a, D5, and D4b2b. Using a simple procedure, we estimated that this event occurred 24.4 ± 0.9 kYBP

Keywords: mtDNA, Mitochondrial Haplogroup, Longevity

P13 Ageing and an autosomal recessive mitochondrial disorder: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE)

Yutaka Nishigaki, Noriyuki Fuku, Hitomi Ueno and Masashi Tanaka.
Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology (TMIG)

Point mutations, deletions and depletion of mitochondrial DNA (mtDNA) accumulate in a variety of tissues during ageing in several animals, including humans. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) is an autosomal recessive, chronic and progressive multisystem disorder characterized by ptosis and progressive external ophthalmoplegia, peripheral neuropathy, severe gastrointestinal dysmotility, cachexia and leukoencephalopathy, and causes death in early to middle adulthood. In addition, the patients harbor mtDNA alterations including depletion, multiple deletions and multiple sequence-specific point mutations. This disorder is caused by loss-of-function mutations in the *ECGF1* gene encoding the cytosolic enzyme thymidine phosphorylase (TP). Deficiency of TP leads to dramatically elevated levels of circulating thymidine and deoxyuridine. The alterations of pyrimidine nucleoside metabolism are hypothesized to cause imbalances of mitochondrial nucleotide pools that, in turn, may cause somatic alterations of mtDNA. Subsequently, the importance of mitochondrial nucleoside/nucleotide metabolism in mtDNA maintenance was reinforced by the identification of mutations in the mitochondrial thymidine kinase 2, deoxyguanosine kinase, polymerase gamma (POLG), and ADP-forming succinyl-CoA synthase as causes of mtDNA depletion syndrome (MDS). Furthermore, mutations in the mitochondrial proteins adenine nucleotide translocator 1, Twinkle, and POLG have been found to cause autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple deletions of mtDNA. For understanding of mtDNA maintenance during ageing, future studies will be necessary to clarify the basic mechanisms of mtDNA replication and repair, and to characterize the pathogenesis of MNGIE and MDS.
Keywords: mtDNA, MNGIE, point mutation, depletion, multiple deletions.

P14 松本市熟年体育大学受講者における遺伝子多型と生活習慣病関連指標との遺伝相関解析

森政之[1], 信州大学遺伝子研究コンソーシアム, NPO 法人熟年体育大学リサーチセンター, 田原康玄[2], 三木哲郎[3], 宮川健[1], 能勢博[1], 樋口京一[1]([1]信州大・院医・加齢生物学, [2]愛媛大・院医・統合医科学, [3]愛媛大・院医・加齢制御内科学, [1]信州大・院医・スポーツ医科学)

[目的]ヒトの生活習慣病の発症頻度は加齢依存的に上昇し、特に熟年世代から老齢期に高率に発症することから、その発症機構は老化と密接に関連している可能性が考えられる。これまでにヒトの遺伝性早老症、および短／長寿のモデルミュータント生物から、その原因遺伝子上の突然変異が同定されている。これらの老化／寿命関連遺伝子の塩基配列には、ヒト集団中において多型的変異が存在することが判明している。そこで、これらの多型的遺伝子(変異)が熟年／高齢者での生活習慣病の発症に影響している可能性を検証した。[方法]長野県松本市在住で松本市熟年体育大学による健康増進コースを受講している女性(N=321; 平均年齢 64.6 歳)を解析対象とした。研究参加への同意の取得後、採取した血液から DNA を抽出した。計 76 個の遺伝子上の 98 個の一塩基置換多型(single nucleotide polymorphisms; SNPs)の遺伝子型を、TaqMan Probe 法、及び DNA シークエンス法により判定した。体脂肪率、最高血圧、最低血圧、血中総コレステロール値、HDLコレステロール値、LDLコレステロール値、血中中性脂肪、空腹時血糖と遺伝子型との相関を StatView (ver.5.0)を用いた多変量分散分析法により行なった。[結果および考察] それぞれの生活習慣病関連指標での平均値は臨床的な疾患閾値に近似しており、対象集団の約 50%が臨床的に加療を要するか、あるいは疾患の危険域にあることが示唆された。いくつかの遺伝子上の SNPs が生活習慣病関連指標との相関を示した。この相関の機構の解明が今後の課題である。
Keywords:遺伝子多型、生活習慣病、熟年世代

P15 脳の老化と神経変性における チューブリン脱アセチル化酵素 (TDACs)

森 望、原村智子、山口(白石)陽子
長崎大学・医・第一解剖

近年、個体寿命の制御遺伝子のひとつとして NAD (ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド) 依存性のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC)、Sir2 関連遺伝子、いわゆるサーチュインへの関心が高まっている。ヒトやマウスでは7種のサーチュイン SIRT1~7 がある。酵母の寿命遺伝子 Sir2 に相当するのは SIRT1 だが、それ以外の SIRT2~7 にも生物の老化に関して重要な働きがあるのだろうか？SIRT1~7 はいずれもほぼ全ての組織で発現している。多くは核内で発現しヒストンのアセチル化を介してクロマチン制御に関わるが、サーチュインの一部は細胞質に存在する。中でも SIRT2 は脳神経系の細胞 (ニューロンとグリア) の細胞質に多く存在しチューブリンの脱アセチル化酵素として機能する。サーチュインはいわゆるクラス III の HDAC だが、クラス II の HDAC の中にも細胞質性のチューブリン脱アセチル化酵素となるものがある。HDAC6 はニューロンの細胞質に多く存在しチューブリンへの親和性が高い。したがって SIRT2 と HDAC6 は HDACs ではあるが脳神経系においていわば TDACs として機能する特殊な HDACs として位置付けることができる。神経細胞ではその発達や老化の過程で樹状突起や軸索内において細胞の主骨格である微小管のダイナミックな変動が起こる。微小管ダイナミズムは神経の突起進展でも重要だが、その劣性変動は神経変性の主因ともなる。われわれはこの点に着目し、老化脳および培養神経細胞の試験官内老化の過程における TDACs の発現と機能解析を開始した。脳神経系の発達成熟とともに TDACs の発現は増加した。SIRT2 は多少核にも存在するが成熟神経では多くは細胞質に存在するようになった。HDAC6 はほぼすべて細胞質性だった。In vitro での培養神経細胞の老化過程で、4－5か月齢の細胞では SIRT2 の発現量が高くなった。5か月齢を過ぎると HDAC6 の多くは凝集性となり細胞内老廃物除去に関わるとされる aggresome に局在するようになった。微小管のアセチル化動態との関連は現在検討中である。以上の結果をふまえて、神経老化を考える上で注目すべき新たな視点を与える重要な分子としての TDACs の役割を論ずる。
Keywords: aggresome, histone deacetylase, microtubule, neuron, Sir2, tubulin

P16 MAP1B のN末端と tubulin の相互作用

五味不二也 内田洋子
東京都老人総合研究所・老年病ゲノム研究グループ

MAP1B を神経細胞に過剰発現すると細胞死が誘導され、その神経細胞死の誘導には MAP1B の N 末端 126 アミノ酸残基が必要であった。そこで、MAP1B の発現を介した神経変性や神経細胞死がどのような分子機構でおこるのかを解明するために、MAP1B の N 末端 126 アミノ酸残基に結合する分子を探索したところα-tubulin 断片が見つかった。MAP1B の N 末端 126 アミノ酸残基は tubulin への結合部位とは未だ報告されていない。β-、およびβ III-tubulin 断片との結合を調べたところβ -tubulin に対しても MAP1B の N 末端 126 アミノ酸残基は結合したが、β III-tubulin との結合は極めて弱いものであった。ラット脳ホモジェネートを用いた pull-down assay によりα-、β -、およびβ III-tubulin 全長との結合も確認された。

MAP1B の tubulin 結合部位の神経細胞死への影響を調べるため、N 末、中央、C 末の結合部位を欠いた MAP1B を作成し神経細胞へ強制発現させたところ中央の KKEE、KKEIV motif を含む領域を欠いた MAP1B では大いに細胞死を誘導し、N 末端の有無の影響は表面化しなかった。C 末端の microtubule 結合領域を欠いた MAP1B では殆ど細胞死の誘導に影響せず、N 末端 126aa により細胞死が誘導されていた。tubulin と MAP1B N末端との相互作用が正常な tubulin 分布を乱し細胞死を引き起こす可能性がある。
[Key words] MAP1B, tubulin, neuronal death。

P17 初代培養系神経細胞の試験管内老化

山口(白石)陽子[1,2]、原村 智子[3]、大神 和子[3]、森 望[2,3]
[1]日本学術振興会、[2]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科発生分化機能再建学講座、[3]長崎大学医学部

老化に伴う脳機能の変化は、脳組織を構成する神経系細胞群の経時的質的変化がもたらす現象と考えられる。したがって細胞レベルにおける老化の研究は、組織・個体の老化を知るうえで重要である。線維芽細胞など培養系分裂細胞を用いた細胞老化研究に比べ、神経細胞は非分裂性であり長期培養が困難である理由から、培養系神経細胞の老化研究が遅れている。そこで本研究では神経系細胞の加齢および老化を試験管内で再現することを目標とした。対象とする神経組織としてラット胎児(胎生 18 日齢)から海馬組織を摘出し、神経／グリア細胞混在型の分散系初代培養を長期間行い、半年以上生存に耐えうる神経細胞の存在を明らかにした。次に、初代培養系の試験管内加齢現象を定性評価するために、各培養齢(1・2・3週間、1・2・3・4・5ヶ月間)の神経細胞について(1)老化マーカーlipofscin の集積度による老化度の評価(2)細胞骨格を構成する分子群のタンパク量レベルによる細胞変性度の評価(3)シナプスを修飾する分子群のタンパク量レベルによる神経細胞機能度の評価、をもとに多角的評価を行った。その結果、(1)培養1ヶ月目を経過した時点で lipofscin の集積が検出され、以後培養時間の経過と共に集積度は高くなり試験管内老化の誘導が示唆された(2)培養時間の経過と共に細胞あたりの神経細胞特異的チューブリンや Tau のタンパク量レベルは増加傾向にあり、また培養2ヶ月を経過した時点から徐々に Tau のリン酸化が亢進されることから細胞骨格の修飾変化が誘導されていると示唆された(3)培養1ヶ月をピークにシナプス構成分子群のタンパク量レベルは全体的に減少するが、特に機能性興奮シナプスに必要な AMPA 型グルタミン酸受容体の顕著な減少が目立ったことから長期培養細胞の機能不全が示唆された。また数週間に渡るライブイメージングを展開し、細胞の発達過程および老化過程における生細胞の様子を捉えることに成功した。これらのパラメータをふまえ初代培養系神経細胞を試験管内老化モデルとして確立し、今後の神経細胞老化研究に活用する。

Keywords: aging, hippocampus, neuron, ssenescence, live-imaging

P18 脳におけるペプチジルアルギニンデイミナーゼ2 (PAD2)の加齢変化

島田信子[1)]、朝倉(遊長)由希[1)2)]、半田節子[1)]、町田武生[2)]、石神昭人[1)]
1) 都・老人研・老化制御 2) 埼玉大学・院・理工

【目的】 ペプチジルアルギニンデイミナーゼ(PAD)は、ペプチド中のアルギニン残基をシトルリン残基に変換する翻訳後修飾酵素である。我々は神経細胞の傷害に伴って PAD2 が活性化し、シトルリン化蛋白質が増加すること[1)]、また、アルツハイマー病患者の海馬領域では、シトルリン化蛋白質が蓄積していること[2)]を報告した。本研究では、加齢に伴い PAD2 発現がどのように変化しているか、マウス脳で詳細に解析した。

【方法】 C57BL6 マウス胎児１５日目から１９日目、出生後１、２、３、７日目と東京都老人総合研究所、動物施設で飼育した１ヶ月齢、３ヶ月齢、６ヶ月齢、１２ヶ月齢、２４ヶ月齢、３０ヶ月齢の C57BL6 マウスを各５匹ずつ実験に用いた。脳を海馬、大脳皮質、小脳に分け RNA を抽出した。リアルタイム RT-PCR 法を用いて PAD2、グリア線維性酸性蛋白質(GFAP)、MAP2 の発現量を定量した。また、PAD2, GFAP, MAP2 免疫組織染色も行った。

【結果および考察】 PAD2 は胎生期１５日目から検出された。出生後３日目までほとんど変化は見られないが、出生７日目以降増加した。また、加齢に伴い PAD2 発現量は増大し、２４ヶ月齢でピークを迎えた。特に、海馬での PAD2 発現量は大脳皮質に比べて多かった。一方、GFAP も同様の加齢変化を示した。PAD2 は反応性アストロサイトで発現が確認されており、加齢に伴う反応性アストロサイトの増大が PAD2 発現の増大を伴っていると考えられる。加齢に伴う酸化ストレスは細胞内カルシウム濃度を増大し、PAD の活性化、シトルリン化蛋白質の生成に繋がることが予想される。

1) Asaga H. and Ishigami A. Neurosci. Lett. 299 5-8 (2001)
2) Ishigami A. et al. J. Neurosci. Res. 80 120-128 (2005)

Keywords: aging, citrullinated protein, peptidylarginine deiminase

P19 Neuro2a 細胞における Transmembrane protein 132A の機能解析

大橋憲太郎[1)]、荒木友徳[1)]、今井一英[2)]、古閑比佐志[2)]、平田洋子[1)]、磯部健一[3)]、木内一壽[1)] [1)] 岐阜大学工学部、[2)] かずさ DNA 研究所、[3)] 名古屋大学医学部

以前我々は、脳・神経系の分化・機能維持に関わる新規遺伝子の探索を目的として、若齢と成獣ラットの脳由来遺伝子を PCR-selected-subtraction 法で比較検討した。得られた結果をもとに、若齢ラット脳で高発現している新規遺伝子 Transmembrane protein 132A (TMEM132A)をクローニングした。TMEM132A は、推定分子量 120 kDa の膜貫通タンパクと推測され、これまでの解析により、小胞体局在シャペロン GRP78 と結合すること、グリア細胞の分化マーカーである glial fibrillary acidic protein の発現制御をすることを明らかにしている。

本研究では、神経細胞系における TMEM132A の機能解析を目的として、マウス神経芽細胞腫 Neuro2a 細胞に対する、1) 種々のストレス刺激による TMEM132A 発現の変動、2) RNA interference による一過的 TMEM132A ノックダウンの影響を解析した。その結果、TMEM132A mRNA の発現量は種々の刺激に対して殆ど変化しないにも関わらず、タンパクの発現量は thapsigargin 等のストレス刺激により急激に低下すること、その低下はプロテアソーム非依存的であることが明らかになった。TMEM132A を標的とした RNA interference により、Neuro2a 細胞の TMEM132A タンパクの発現は著しく抑制され、その効果はトランスフェクション後 72 h まで持続した。現在、Neuro2a 細胞の TMEM132A ノックダウンにより変動する遺伝子およびその影響を解析中である。

Key words; TMEM132A, Neuro2a cells, RNA interference

P20 アルツハイマー病モデルマウス (APPsw Tg) における bHLH 因子の発現変化とその意味

内田洋子 中野俊一郎 五味不二也
東京都老人総合研究所 老年病ゲノムチーム

アルツハイマー病(AD)に対する再生医療の観点から、ニューロンの新生に注目が集まっている。AD や AD モデルマウスの海馬でもニューロンの新生はおこっているものの、脱落したニューロンを補完するには不十分である。その理由の一つとして、脳内の微小環境が新生ニューロンの発育や生存を阻害することが考えられ、AD 脳内で増えている ß-アミロイド (Aß)がそれに関与している可能性が指摘されている。我々はこれまでに、遺伝子の網羅的解析によって、ニューロンやグリアの新生に関与する bHLH factor(Mash1 と Olig2)が Aß によって発現変化することを見いだした。そこで、今回は、AD モデルマウス(APPsw Tg)で同様の発現変化が起きているか否かを immunofluorescence によって調べた。また、それらの発現変化が神経幹細胞からニューロンへの分化や生存にどのような影響を及ぼすのかを遺伝子導入・阻害実験によって解析した。

初代培養系では、Aß による Mash1 の誘導と Olig2 の抑制は、Olig2(-)/Mash1(+)の未分化な細胞の割合が増加していたためであることがわかった。マウス(15-21 ヵ月齢)では、Aß の沈着が確認された APPsw Tg、Aß の沈着のない wild ともに、Mash1(+)細胞はほとんど認められなかった。しかし、Olig2(+)細胞数は、APPsw Tg mouse で有意に減少していたことから、Aß による Olig2 の発現抑制は in vivo でも起こることが確認された。さらに、培養神経幹細胞に Mash1 cDNA と Olig2 siRNA を共発現させることによって、神経幹細胞の分化と細胞死の両方が引き起こされることがわかった。これらの結果は、Aß が神経幹細胞の分化とその後の死を加速する方向に bHLH 遺伝子の発現を変化させる可能性を示唆した。

Keywords: Beta amyloid, APPsw Tg mouse, bHLH factor, Neurogenesis, Cell death, Neural stem/progenitor cells

P21 家族性アルツハイマー病にみられるアミロイド前駆体タンパク質の糖鎖変化

萬谷博、赤阪（萬谷）啓子、櫻井洋子、遠藤玉夫（東京都老人総合研究所）

【目的】アルツハイマー病（AD）ではβ-アミロイド（Aβ）の脳内蓄積が神経変性の要因となることから、その前駆体である APP の代謝過程が注目されている。家族性 AD の研究からアミロイド前駆体タンパク質（APP）遺伝子に幾つかの変異が見つかっており、APP の代謝異常の原因となることが示されている。APP 代謝異常の機構を検討する上で我々は糖鎖に着目した。糖タンパク質上の糖鎖はタンパク質の物性や相互作用に影響し、タンパク質分解酵素に対する感受性を変化させることが知られている。APP も糖タンパク質であることから、アミノ酸変異により糖鎖が変化し、異常な代謝を誘導している可能性が考えられる。そこで、家族性 AD に見られるアミノ酸変異によって APP の糖鎖が変化するか検討した。

【方法】正常型と 2 種類の変異型 APP を神経由来培養細胞で発現し精製した。ヒドラジン分解法により N 結合型糖鎖を遊離し 2-aminobenzamide で標識した。各糖鎖を各種カラムクロマトグラフィー及び酵素逐次分解法で分析した。

【結果と考察】各 APP 由来糖鎖は 2 本鎖及び 3 本鎖複合型が主要糖鎖であった。正常型と比較して変異型には bisecting GlcNAc 及び Fucose を有する糖鎖の存在比が高かった。この糖鎖変化は 2 つの変異型に共通しており、糖鎖が APP 代謝に影響する可能性が示唆された。孤発性 AD においても APP の糖鎖変化により APP の代謝異常が誘導されている可能性が考えられる。現在、糖鎖変化による APP 代謝への影響について検討している。

P22 AB-DIP による神経細胞死機構の解析

武田 和也、MK Laksmana、吉崎 嘉一、荒木 亘、高橋 慶吉、田平 武
国立長寿医療センター研究所、国立精神神経センター神経研究所

Aβ-related death-inducing protein (AB-DIP) は、Aβと結合するタンパク質として、酵母 Two-hybrid system を用いてヒト cDNA ライブラリーより単離された。Northern 解析では全身で発現が認められ、免疫沈降法による実験では、AB-DIP の N 末端側および C 末端側に Aβとの結合部位が存在することが示された。また、培養細胞において AB-DIP の過剰発現は細胞死を誘導し、Aβとの共発現はこれを促進した。siRNA による AB-DIP のノックダウンは Aβによる細胞死を抑制したことから、アルツハイマー病脳における神経細胞死の機構解明やその抑止法の開発において、この AB-DIP の作用機序の解明は重要と考えられる。

AB-DIP には CARD や核移行シグナルと見られる配列、グルタミンに富む領域などが存在する。これら領域の機能を明らかにするため、各種の変異を導入し、細胞内局在の変化や、細胞死への影響について検討している。

Keywords
Alzheimer's Disease, amyloid beta-protein, neurodegeneration

P23 酸化的ストレスと老化によるグルココルチコイド異常分泌と認識機能障害

佐藤嘉哉[1]、高橋武幸[1]、新海 正[2]、浦野四郎[1]
[1]芝浦工大・生化 [2]都老人研

ラットの酸化的ストレスと老化に伴い H-P-A 軸の過酸化傷害が誘引され、最終的にフィードバック機構が不全となり、副腎皮質ホルモンが異常に分泌されることは既に報告した。アルツハイマー病をはじめとする神経退行性疾患の発症要因の一つに酸化的ストレスが示唆されており、アルツハイマー病では血中コルチコイドが高値を示すことから、コルチコイド異常分泌と認識機能低下との関連性およびその要因について検討した。

その結果、ラットにコルチコステロンを皮下投与すると血糖値が上昇し、血中の活性酸素（スーパーオキシド）量が増加した。さらに海馬領の過酸化傷害（酸化変性タンパク質、LOOH）を認めこれらはビタミン E で抑制された。さらに CA1 領域に錐体細胞アポトーシスを観察し、コルチコステロン受容体が消した。Morris 水迷路による記憶能検定では、コルチコステロン投与により有意に記憶能の低下をきたした。

以上の結果から、コルチコステロンにより酸化的ストレスが負荷され、海馬領に過酸化傷害が誘発されて認識機能不全をきたすことが明らかになった。

そこで、その原因を明らかにする検討を試みた。糖尿病の二次病変である神経障害と関連させて考察すれば、血糖値の上昇に伴い、タンパク質グリケーションが起き、アマドリ反応を経て Fe^{3+} の存在下で活性酸素が発生するものと推察した。事実、コルチコステロン投与ラットの血漿に Fe^{3+} を添加するとスーパーオキシドの発生が顕著であった。したがって、H-P-A 軸機能低下により異常分泌したコルチコステロンが間接的に活性酸素を発生させ、神経系にダメージを与えた結果、認識機能不全、特に記憶能低下をきたすものと考えられた。

P24 ヒト SH-SY5Y 細胞における酸化ストレス応答のセクレトーム解析

戸田年総、中村 愛、森澤 拓、廣田三佳子
（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）

比較的若齢で発症することが多い家族性神経変性疾患においては、遺伝子の異常が原因となっていることがしだいに明らかになってきたが、脳の老化や高齢で発症することが多い孤発性の神経変性疾患の発症過程においては、むしろ ROS (Reactive Oxygen Species) などの酸化ストレスの影響の方がより大きく作用しているものと考えられている。

そこで我々は脳の老化および孤発性神経変性疾患を予防するための分子標的を探索することを目的として、ドパミン神経としての性質を保持したヒト神経芽細胞腫由来の SH-SY5Y 細胞を用い、これに代謝の過程で ROS を発生する 6-OH ドパミンを投与して、細胞内のリン酸化蛋白質に及ぼす影響をホスホプロテオーム解析し、昨年の国際生化学・分子生物学会議で発表するとともに、BBA に報告した (Nakamura et al. 2006)。

さらに本年我々は、ドパミン神経が強い酸化ストレスを受けて神経変性の初期状態に陥った場合、これを脳脊髄液や血液中に現れる変化で検知するためのバイオマーカーを見つけ出すことを目的として、SH-SY5Y 細胞に対し酸化ストレスを加え、培地中に現れる変化をプロテオーム解析（セクレトーム解析）した。その結果、すでに報告されている LDH B-chain に加え、新規のストレスマーカーとなり得ると思われるタンパク質を見いだしたので報告する。

Keywords: Oxidative stress, Neurodegeneration, Proteome, Secretome, SH-SY5Y, 6-OHDA

P25 L-DOPA 代謝物 tetrahydropapaveroline によるアポトーシス誘導と酸化的 DNA 損傷機構

小林 果、及川 伸二
(三重大院、医、環境分子医学)

【目的】パーキンソン病の治療薬であるL-DOPAは培養した神経細胞に毒性を示すとの報告が数多くあり、L-DOPA 自身がパーキンソン病を進行させる可能性が指摘されている。本研究ではL-DOPAの代謝物であるtetrahydropapaveroline (THP)のアポトーシス誘導能および DNA 損傷性を解析した。
【方法】HL-60 細胞およびそのカタラーゼ過発現株 HP100 細胞を用いて、THP によるアポトーシス誘導を検討した。さらに ^{32}P でラベルした単離 DNA 断片を金属イオン存在下で THP と反応させ DNA 損傷性を解析した。
【結果・考察】THP は HL-60 細胞にアポトーシスを誘導したが、HP100 細胞には誘導しなかった。またアポトーシスは鉄および銅イオンのキレート剤で抑制された。以上よりTHP によるアポトーシス誘導には過酸化水素および鉄と銅イオンが関与することが示唆された。単離 DNA を用いた実験では THP は Fe(III)EDTA、Cu(II)の存在下で濃度依存的に DNA を損傷した。Fe(III)EDTA 存在下ではカタラーゼ、・OH 消去剤で DNA 損傷が抑制されたことから、・OH が酸化的DNA損傷を引き起こしたと考えられた。Cu(II)存在下での DNA 損傷は・OH 消去剤では抑制されなかったのに対し、カタラーゼおよび Cu(I)キレート剤では抑制された。従って金属-酸素錯体が酸化的 DNA 損傷を引き起こしたと考えられた。以上より、L-DOPA の神経細胞毒性には、代謝物である THP による金属依存的な酸化的 DNA 損傷を介したアポトーシス誘導が関与している可能性が示された。

Keywords: L-DOPA、tetrahydropapaveroline、金属、酸化的 DNA 損傷、アポトーシス、パーキンソン病

P26 母ラットへのダイオキシン投与による次世代ラット脳への影響

中島幸一[1,2]、浦野四郎[2]、小林 悟[1]、石丸昌彦[3]、新海 正[1]
([1]都老人研、[2]芝浦工大院、[3]桜美林大)

〔目的〕近年、多動性障害や学習障害の原因として、ダイオキシンなどの内分泌撹乱物質が関与している可能性が示唆されている。ラットを用いた研究で、母ラットにダイオキシンを投与し、その新生仔ラットの線条体でのアポトーシス数の増加が、その後の成熟期ラットの行動量増加に繋がるのではないかという報告がある。しかし、母経由のダイオキシンの影響について、成熟期以降のラット脳での報告はない。そこで、ダイオキシンを母ラットに投与しその仔ラットが老化した時の脳の変異を調べる為、線条体、海馬、扁桃体の構造変化を観察し、運動、認識、情動との関連について考察した。
〔方法〕妊娠 19 日目の Wister ラットにダイオキシンの一種である 2,3,7,8-TCDD (低用量群:100ng/kg、高用量群:1000ng/kg) を単回皮下注射した。薬剤投与後、その仔ラットが 12 ヶ月齢になった時に脳を摘出し、連続切片 (50μm) を作成後、HE 染色した。線条体 9 ヶ所、海馬 8 ヶ所、扁桃体 7 ヶ所を光学顕微鏡で観察し、神経細胞を同定した後、1 mm²当たりの細胞密度を求め、画像解析した。
〔結果および考察〕ダイオキシン投与により線条体の一部の領域で、1 mm²当たりの神経細胞密度に変化が認められた。また、海馬や扁桃体の一部の部位でも、細胞密度が対照群と比べて変化した。この結果より、母親へのダイオキシン投与が、仔ラットの線条体、海馬、扁桃体の神経細胞に影響し、密度変化を起こすことで、脳の構造が変容した可能性が推察される。従って、ダイオキシンの影響を受けた次世代の老化ラットでの脳の構造変異が、運動・認識・情動機能に影響を与える可能性が示唆される。

Keyword ダイオキシン、老化、脳、神経細胞、ラット

P27 頸部交感神経幹の刺激が嗅球血流に及ぼす影響とその加齢変化

柴加奈子[1,2]、町田武生[2]、内田さえ[1]、堀田晴美[1]
[1]東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
[2]埼玉大学大学院 理工学研究科

【目的】当研究室ではこれまでラット大脳皮質血流に及ぼす頸部交感神経幹電気刺激の効果を調べ、低頻度刺激ではβ受容体を介する増加反応が、高頻度刺激では一過性の増加に続きα受容体を介する減少反応が起こることを報告した。これらの反応は最大約 10%で、28-32 か月齢でも 4-6 か月齢と同様に維持される。一方嗅球においては、アルツハイマー病をはじめとする老化関連神経変性疾患の初期から典型的組織病変が見られ、嗅覚障害も生じることから、嗅球は老化の影響を受けやすい可能性が考えられる。そこで本研究では、嗅球血流に及ぼす交感神経刺激の影響とその加齢変化を調べた。【方法】4-6 か月齢(成熟群)と 18-21 か月齢(老齢群)の Wistar 系雄ラットを用い、ウレタン麻酔下で呼吸と体温を生理的範囲内に維持して実験を行った。嗅球背側表面を露出し、レーザードップラー血流計を用いて嗅球血流を連続的に測定した。両側頸部交感神経幹を分離・切断し、その末梢端に最大上刺激(0.5 ms, 10 V)を1分間、種々の頻度(0.5-30 Hz)で加えた。【結果】成熟群において嗅球血流は頸部交感神経幹刺激により、いずれの頻度の刺激でも減少した。血流は刺激中に徐々に減少し刺激終了時に最小となった。反応の大きさは刺激頻度が高いほど大きく、30 Hz で最大約 30%に達した。この反応はα受容体遮断薬投与によりほぼ完全に消失した。老齢群においても同様の反応が見られたが、反応の大きさは成熟群での反応の約半分であった。【考察】嗅球血管は交感神経によりα受容体を介して収縮性にのみ調節されること、この交感神経性の嗅球血流調節機能が加齢により低下することが示唆された。 **Keywords: Olfactory bulb; Regional cerebral blood flow; Cervical sympathetic trunks; Rat**

P28 卵巣血流調節神経系の機能は老齢ラットでも維持される

内田さえ[1],堀田晴美[1],金井千恵子[1],奥野友香[2],會川義寛[2]
[1]東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
[2]お茶の水女子大学大学院人間文化研究科

[目的] 種々の器官を栄養する血流は主に自律神経による調節を受ける.卵巣はその排卵やホルモン分泌の機能が個体の寿命よりも早い時期から衰える典型的な器官である.卵巣の血管やホルモン分泌細胞には自律神経が分布するが,自律神経性の卵巣機能調節やその加齢変化は殆ど調べられていない.本研究では特に交感神経が密に分布する卵巣血管に着目し,交感神経による卵巣血流調節系とその加齢変化を調べた.
[方法] 成熟(約 6 ヶ月齢,正常発情周期)と老齢(約 28 ヶ月齢,連続非発情)の Wistar 系雌ラットを用いた.麻酔下で卵巣血流をレーザードップラー血流計で測定し,卵巣交感神経(卵巣動脈神経叢)の切断末梢端の電気刺激(0.5ms, 10V, 20Hz, 20s)による血流反応を測定した.卵巣交感神経の複合活動電位を記録し伝導速度を調べた.また卵巣交感神経を固定・包埋し,超薄切片を作成して電子顕微鏡で観察した.
[結果] 成熟群において卵巣交感神経刺激は卵巣血流を安静時の 29 ± 6%にまで低下させた.この血流低下反応は,老齢群においても同程度(25 ± 4%)に保たれていた.電子顕微鏡による形態観察及び複合活動電位記録により卵巣交感神経には主に無髄線維が含まれることが分かった.神経伝導速度には成熟ラット(0.34～1.02m/s)と老齢ラット(0.36～1.02m/s)の間に差は認められなかった.
[考察] 加齢により働きが著しく低下した器官である卵巣において,血流調節に関わる交感神経系の伝導機能,卵巣血流調節機能は良く保たれていることが明らかとなった.

Keywords: ovarian sympathetic nerve, ovarian blood flow, conduction velocities, organismic aging, rat

P29 老化促進モデルマウス SAMP1 付着性腹腔細胞の遊走機能の加齢変化

細川友秀[1)], 金本 寛[1)], 西村泰光[2)]
[1)]京都教育大学·理学科·生命科学 [2)]川崎医科大学·衛生学

「目的」促進老化を示す系統であるSAMP1マウスでは加齢に伴う早期の免疫機能低下がみられる。本研究では、SAMP1マウスのマクロファージ機能における促進老化の有無を調べるため、各月齢のマウスから付着性腹腔細胞を得て、その遊走機能をC3H/Heマウスと比較した。
「材料と方法」通常環境飼育によるC3H/HeSlcとSAMP1/ Kueマウスの、4~24月齢を使用。マウスから個体ごとに腹腔細胞を得て、10% FCS含ダルベッコ変法MEM (D-MEM)に懸濁し、遊走因子を含むD-MEMまたはD-MEMを0.8ml分注した24-wellプレートの各wellにケモタキセルを入れて、セル中に各懸濁液を0.2mlずつ分注した。そして37℃, 5%CO_2条件下で90分遊走させた。RAW264.7細胞を100ng /mlのLPS含D-MEMで24時間培養した上清を遊走因子含有D-MEMとし、D-MEMを対照とした。
「結果と考察」遊走因子に対するC3H/He腹腔細胞の遊走は、若齢から10-13月齢にかけて増強してピークとなり、以降減少して24月齢では顕著に低下し遊走因子なしの場合と差がなくなった。遊走因子なしの遊走は、若齢から18-22月齢まで徐々に増強してピークとなり、24月齢で有意に低下した。一方、SAMP1腹腔細胞の遊走因子に対する遊走は、月齢の増加とともに増強する傾向であり、12月齢でも遊走因子なしに比べて有意に高かった。また、遊走因子なしの遊走も月齢とともに有意に増強した。
SAMP1マクロファージのNO産生機能が加齢とともに亢進する傾向であるという昨年の結果と今回の結果は、SAMP1のマクロファージ機能が加齢とともに低下せず、むしろ亢進することを示すと考えられる。

Keywords SAMP1、マクロファージ、遊走機能

P30 老化促進モデルマウス SAMP8 脾細胞における胸腺外分化 CD8$^+$ T 細胞の増加および IFN-γ の過剰産生

西村泰光[1)], 和田安彦[2)], 西池珠子[3)], 井口弘[4)], 若林一郎[5)]
三浦由恵[1)], 大槻剛巳[1)], 細川友秀[6)]
1)川崎医科大学 衛生学, 2)関西労災病院 医療情報部, 3)大手前短期大学 ライフデザイン総合学科, 4)兵庫県産業保険推進センター, 5)兵庫医科大学 環境予防医学, 6)京都教育大学 生命科学

【緒言】老化促進モデルマウス SAMP8 の脾臓では胸腺外分化 T 細胞(TCR^{int} 細胞)の加齢による増加が著しく、胸腺退縮も早い。胸腺除去マウスを作成し、同時に老齢マウスを用い、脾臓内 TCR^{int} 細胞数と胸腺機能の関係および TCR^{int} 細胞増加の脾細胞サイトカイン産生能への影響を調べた。【材料と方法】SAMP8/TaSlc(P8), C3H/HeSlc(C3H)を4週齢時に胸腺除去(TMX)し、17及び41週後、脾臓 $CD4^+$ 又は $CD8^+$ TCR^{int} 細胞($CD3^{intermediate}$, $CD122^+$)及び TCR^{high} 細胞(胸腺内分化 T 細胞; $CD3^+$, $CD122^-$)の各細胞数を求めた。41週後、PMA, ionomycin 刺激後の脾細胞又は分取した TCR^{int}, TCR^{high} 細胞によるサイトカイン産生能を調べた。老齢 C3H(97週齢)についても調べた。【結果】TMX は TCR^{high} 細胞数を減少させたが、C3H の TCR^{int} 細胞数には影響しなかった。$CD8^+$ TCR^{int} 細胞は各群とも P8 が多かった。しかし、老齢 C3H では sham-41 週後 P8 と同程度に $CD8^+$ TCR^{int} 細胞が増加していた。TMX-C3H 脾細胞の IFN-γ 産生量は増加したが、sham-P8 脾細胞と比べ低かった。P8-TCR^{int} 細胞は P8-TCR^{high}, C3H-TCR^{int} 細胞より IFN-γ 産生能が高かった。【結論・考察】TMX でなく老化が C3H の $CD8^+$ TCR^{int} 細胞数を増加させたことから、P8 脾臓 $CD8^+$ TCR^{int} 細胞数の増加は、胸腺機能とは独立した胸腺外 T 細胞分化の機能亢進に起因し、免疫老化の促進傾向と考えられる。P8-TCR^{int} 細胞の強い IFN-γ 産生能が Th1 優位な免疫応答を導くことが示唆される。

Keywords:
SAM mice, immunesenescence, extrathymic T cell, IFN-γ

KP-01

Kaempferol Modulates Age-related NF-κB Activation *via* RAGE-PKCβII Signaling Pathway

Ji Min Kim[1], Eun Kyung Go[1], Hyunae Lim[1], Hyeong Kwan Lim[1], Yun Kyung Choi[1], Jaewon Lee[1], and Hae Young Chung[1]

[1]Department of Pharmacy, Pusan National University, Busan, Korea

Advanced Glycation End products (AGEs) result from the reaction between carbohydrates and the free amino group of proteins. AGEs induce the activation of NF-κB and expression of NF-κB-dependent pro-inflammatory genes and adhesion molecules. The formation and accumulation of AGE adducts in various tissues are known to be associated with altered protein structure and function, and are able to generate reactive oxygen species (ROS) and induce activation of protein kinase C (PKC) pathway. The binding of AGE to the receptor for AGE (RAGE) is known to show various cell dysfunctions and is implicated in pathogenesis of diabetic and age-related diseases.

In this study, it was investigated whether kaempferol modulates AGEs formation, expression of RAGE, and AGEs-induced NF-κB signaling during aging. AGEs and RAGE increased during aging and the increases were reduced by kaempferol. NF-κB activity increased with aging, but kaemferol suppressed it. Kaempferol also suppressed expression of NF-κB-regulated pro-inflammatory genes and adhesion molecules. Kaempferol modulated age-related RAGE signaling *via* PKCβ II pathway. Furthermore, kaempferol inhibited the formation of AGEs induced by amino group with α-dicarbonyl compound. Besides, Kaempferol inhibited AGEs-induced NF-κB activation *via* NADPH oxidase. Furthermore, kaempferol modulated RAGE and PKCβ II expression *via* NADPH oxidase.

Taken together, the results in this study indicate that kaempferol caused the decrease of the enhanced AGEs with age through RAGE signaling via PKCβ II pathway and kaempferol also directly suppressed non-enzymatic glycation. Significance of the current study is the finding of new possibility of kaempferol for the application as an anti-aging and anti-glycation agent.

Keyword: AGEs, RAGE, kaempferol, PKC, NF-kB

KP-02

Age-related upregulation of the *caudal* homeobox gene via NF-κB pathway in the *Drosophila* midgut

Yoon-Jeong Choi, Mi-Sun Hwang, Joung-Sun Park, Mi-Jin Lee, Joong-Gook Kim, Young-Shin Kim, and Mi-Ae Yoo

Department of Molecular Biology, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Drosophila homeobox gene *caudal* and its mammalian homologues, *Cdx1* and *Cdx2*, encode transcription factors required for the definition of anteroposterior axis and normal intestinal development, proliferation, and differentiation. Ectopic expression of CDX1 and CDX2 in the human stomach and esophagus has been known to be associated with intestinal metaplasia and adenocarcinoma. However, underlying molecular mechanisms of these pathologies remain largely unknown. Recently, it was demonstrated that the adult *Drosophila* posterior midgut contains intestinal stem cells and undergoes rapid cell turnover as vertebrate intestine. In this study, we show that ectopic expression of Caudal can stimulate cell proliferation in the adult posterior midgut and that *caudal* gene expression is upregulated by oxidative stress and with age in the adult posterior midgut. Furthermore, we show that age-related upregulation of the *caudal* gene is mediated by NF-κB binding site located in 5'-flanking region of *caudal* gene. Our results may provide insight into the molecular mechanisms of CDX-related tumorigenesis in the aging gut.

P31 加齢に伴う造血間質細胞の機能低下により炎症時の肥満細胞造血反応は低下する

壷井功[1)]、原田智紀[1)]、平林容子[2)]、菅野 純[2)]、井上 達[3)] 相澤信[1)]
日大医・解剖学[1)]、国立医衛生研・毒性部[2)]・生物研究センター[3)]

肥満細胞は炎症時に増大する脾臓の肥満細胞前駆細胞プールから炎症巣へ供給され感染防御機構に重要な働きを担う。グアノシン 3 リン酸の代謝物質であるネオプテリン(NP)は炎症時に産生が亢進し、脾臓の肥満細胞前駆細胞プール増大する生理活性を有する。NP は、造血幹細胞に対する直接作用はなく、骨髄間質細胞にのみ作用する。今回我々は、加齢に伴う炎症時の肥満細胞造血に対する骨髄・脾臓間質細胞の反応の変化を検討する目的で、老化促進モデルマウスを用い、NP に対する反応の差異を観察した。若齢マウス由来骨髄細胞を用いたコロニー法では、ネオプテリンにより肥満細胞前駆細胞(CFU-mast)のコロニー数は減少したが、ストローマ成分を除いた Lineage(-)骨髄細胞では減少しなかった。さらに培養ストローマ細胞にネオプテリンを添加すると、CFU-mast の抑制因子である TGF-β の遺伝子発現と蛋白産生が増加したことより、ネオプテリンはストローマ細胞を介して TGF-β 産生を促進し、CFU-mast コロニー数を減少させることが示唆された。次に若齢マウスにネオプテリンを経静脈的に投与し検討した。若齢マウスでは脾臓の CFU-mast 数と、CFU-mast の増殖因子である stem cell factor(SCF)の遺伝子発現が増加したことより、ネオプテリンは脾臓のストローマ細胞の SCF 産生を亢進し CFU-mast の脾臓プールを増加させることが示唆された。若齢マウスと比較し加齢マウスでは、ネオプテリンによる in vitro、in vivo の CFU-mast 数およびサイトカイン遺伝子発現の変動が軽微であったことから、加齢マウスではストローマ細胞の機能低下により反応性が減弱すると考えられた。

Keywords: mast cell, neopterin, senescence accelerated mice(SAM),

P32 形質細胞・B 細胞における小胞体ストレス関連タンパク GADD34(PPP1R15A, Myd116)の機能解析

羽根田正隆[1]、石田佳幸[2]、伊藤佐知子[3]、磯部健一[1]
1. 名古屋大大学院・分子細胞免疫、2. 名古屋大・RI 総合センター分館、3. 名古屋大・環研・脳機能分野

[緒言]感染症は心疾患・脳血管障害・悪性新生物に次いで 4 番目の死因である。また高齢者は感染症を罹患しやすく、肺炎・尿路感染症を合併しやすい。老化に伴い免疫系は T リンパ球が機能低下をおこし細胞性免疫が減弱する。一方、液性免疫を司る B リンパ球は形質細胞や記憶 B リンパ球に分化し、長寿命を獲得し細菌やウイルス感染に備えている。形質細胞の小胞体では大量の免疫グロブリン合成により小胞体ストレスが起きタンパク質の品質管理が行われていると考えられている。GADD34 は小胞体ストレスや DNA 障害性ストレスで発現するタンパク質で、小胞体ストレスの際にタンパク質の合成を再開する機能を持つ。しかし B 細胞・形質細胞における GADD34 の働きはまだ明らかになっていない。そこで GADD34 ノックアウトマウスを用いて B 細胞・形質細胞における GADD34 の働きを解析した。
[結果]GADD34-/-マウスでは血清中の IgM が上昇し、ELISPOT assay により脾臓中及び骨髄中の IgM 産生形質細胞が上昇していた。また腹腔内および脾臓の B1 細胞が上昇していた。脾臓 B 細胞を IgM で架橋刺激した所、GADD34+/+マウスに比べ B cell receptor (BCR) シグナル伝達系が増強していた。現在 IgG 抗体産生における GADD34 の役割について解析中である。
[Keyword]GADD34(PPP1R15A, Myd116)、小胞体ストレス、液性免疫、B1 細胞、形質細胞

P33 T リンパ球に於ける「負」のシグナル制御分子(PAG)の加齢に伴う減少

猪股光司、林 昌美、嶋田有紀子、岩下淑子
東京都老人総合研究所・老化ゲノム機能研究チーム

【背景・目的】T リンパ球は加齢に伴って機能低下を起こすが、その機序は解明されていない。T リンパ球の活性化シグナルは、細胞膜の脂質ラフトに集積する Lck や LAT 等のシグナル分子による「正」の制御系と Csk や PAG (Csk 結合タンパク質) 等による「負」の制御系で厳密に制御されている。従って、加齢に伴う機能低下は脂質ラフト関連分子の変質や異常を反映したものである可能性が考えられる。我々は、マウス CD4$^+$T 細胞を用いた解析から、「負」の制御系に関連する PAG が加齢に伴って激減することを見いだし、昨年の本学会で報告した。今回は、PAG の減少が mRNA の発現レベルで起こっていることや T リンパ球に選択的に起こる現象であることを見いだしたので報告する。**【方法】**CD4$^+$T、CD8$^+$T、B 細胞はマウス脾臓細胞から磁気細胞分離システムを用いて調製した。シグナル伝達分子のタンパク質レベルでの解析は Western blot 法、mRNA レベルの解析は RT-PCR 法で行った。**【結果と考察】**加齢に伴う PAG の減少は CD4$^+$T 細胞だけではなく CD8$^+$T 細胞に於いても観察されたが、B 細胞では認められなかった。PAG が減少する老齢マウスの CD4$^+$T と CD8$^+$T 細胞では、PAG mRNA の発現量が低下していたが、B 細胞では変化が認められなかった。以上の結果から、加齢に伴う PAG の減少は mRNA の発現レベルで起こっていることが判明した。また、PAG の減少は T リンパ球に特有の加齢変化であることも明らかとなった。
Keywords: T リンパ球、PAG、mRNA、脂質ラフト、マウス

P34 年齢軸に沿った肝遺伝子発現の網羅的解析

末永恵美、倉地須美子、倉地幸徳
独立行政法人 産業技術総合研究所
年齢軸生命工学研究センター

【目的】年齢軸恒常性調節機構の理解に向けて、マウスの一生スパンにわたる肝遺伝子発現の調節機構の解明を目指す。主要な遺伝子発現調節段階の同定、エージ軸に沿って特異的な発現変動を示す遺伝子群の同定と性格付けを行う。
【方法】約 24000 の遺伝子プローブを搭載する GeneChip、MOE430A(Affymetrix) を用い、1、3、6、12、18、24 ヶ月齢マウス肝臓の遺伝子発現を解析し、得られたデータを GeneSpring(Silicon Genetics)を用いて分析した。信頼性のあるデータセット(9148 プローブ)を抽出し、このデータセットについて遺伝子発現パターンのクラスタリング解析を行った。この解析の信頼性検証のために、任意の 5 遺伝子の年齢軸発現変動定量の real time PCR を行った。
【結果・考察】マウス肝遺伝子の発現は、一生スパンほぼ一定のものを始め、年齢と共に上昇、下降するもの、老年期特異的に上昇、下降するもの等、様々なエージ軸変動パターン群に分類され、各群に即する遺伝子が同定された。これらの結果は、real time PCR の解析結果とよく一致した。この一連の解析から、年齢軸に沿った遺伝子調節には幾つかの基本的分子機構が関与し、それらが個々に、または様々な組み合わせにより機能し、複雑な肝遺伝子調節が行われ、肝臓の恒常性が維持されると推察された。思春期と老年期には、特に多くの遺伝子が関与するダイナミックな変動が観察された。これらの結果は、肝蛋白質発現の年齢軸変動解析データとともに、年齢軸恒常性調節の統合的理解と加齢・老化、年齢依存的疾患の理解に重要な貢献をすると期待される。
Keywords：年齢軸、肝遺伝子、網羅的解析、マイクロアレイ

P35 肝蛋白質の年齢軸発現変動の網羅的解析:年齢軸ホメオスタシスの統合的解明

倉地須美子、笠間絵美、田中拓、倉地幸徳
独立行政法人 産業技術総合研究所
年齢軸生命工学研究センター

【目的】先に我々は血液凝固因子の遺伝子発現解析から、最初の年齢軸ホメオスタシス調節機構であるASE/AIE年齢軸遺伝子調節分子機構を同定したが、この基盤に立ってマウス肝臓核蛋白質の一生スパン年齢軸に沿った発現変動の網羅的プロテオミクス解析を進め、年齢軸恒常性調節機構の統合的解明を目指す。
【方法】本解析では、1、3、6、12、18、21、24月齢雄マウスの肝臓から核分画蛋白質を調整し、2次元電気泳動(2DGE:pH 4－11領域)で展開、分離された蛋白質スポットの定量を行うと共に、質量計(MALDI/TOF/MS)解析システムを用いて網羅的に同定した。3ヶ月齢マウスの肝核分画から、約4500の蛋白質スポットが2DGE 展開され、各スポットの MALDI-TOF/MS ペプチドマスフィンガープリント(PMF)解析により、2500以上がユニークな蛋白質として同定された。他エージのマウス肝臓から得られた解析結果との比較をPDQuest、GeneSpring解析ソフトを用いて行い、年齢依存的発現変動パターンの解析を行った。
【結果・考察】一生スパンでほとんど発現が変化しない蛋白質群、老化段階で特異的に上昇、または減少の方向に変動する蛋白質群、特定のエージ段階で特異的に変動する蛋白質群、等の存在が明らかになり、又、年齢軸に沿って幾つもの発現調節機構が複雑でダイナミックに作動している事が可視化され、ASE/AIE 型調節機構に加えて、まだ解明されていない幾つもの基本的年齢軸遺伝子発現調節分子機構が存在し、作動している事が示唆された。現在、得られた情報のデータベース化も進んでいる。これらの成果は、一生スパンに亘る生理反応の年齢軸変動解析を始め、老化や肝疾患研究、ストレス/チャレンジ負荷、早期エージ段階における栄養状態による影響のエージ長軸テスト等の epigenetic テストを容易にすると共に、既成の、或いは新規に開発される医薬品薬の評価や早期診断技術の開発の促進など、産業応用の可能性も大きいと考えられる。
Keywords:年齢軸恒常性、肝蛋白質、網羅的解析、2次元電気泳動

P36 デジタル老化説ーマウス肝臓におけるSMP30の加齢変化ー

半田節子、久保幸穂、福田貢、丸山直記、石神昭人
東京都老人総合研究所・老化制御

【目的】 SMP30 (Senescence Marker Protein-30) は加齢に伴い肝臓や腎臓で減少する蛋白質として1991年にプロテオーム解析により同定した[1]。我々はSMP30がビタミンC生合成経路に働く酵素、グルコノラクトナーゼ(GNL) であることを明らかにした[2]。従ってSMP30の遺伝子を破壊したノックアウトマウスはビタミンCを合成できない。本研究では、肝臓におけるSMP30の加齢に伴う減少を組織化学的、細胞化学的に詳細に解析した。
【方法】 東京都老人総合研究所、動物施設で飼育した1ヶ月齢、3ヶ月齢、6ヶ月齢、12ヶ月齢、24ヶ月齢、30ヶ月齢の C57BL6 マウスを各5匹ずつ実験に用いた。各マウスから肝臓のパラフィン切片を作製し、SMP30の免疫組織染色を行った。また、肝臓の実質細胞を分離、精製、初代培養し、SMP30 やアルブミンの蛍光免疫細胞染色を行った。
【結果および考察】 免疫組織染色により SMP30 は肝臓の中心静脈を中心とする同心円状に染色された。1ヶ月齢では、ほとんどの肝実質細胞が染色陽性であったが、3ヶ月齢、6ヶ月齢、12ヶ月齢、24ヶ月齢では門脈や胆管周りの実質細胞はほとんど染色されなかった。また、染色されない領域は、加齢に伴い増加し、30ヶ月齢ではほとんど染色されなかった。更に、肝臓の初代培養細胞でも同様に、SMP30 染色陽性細胞は加齢に伴い減少した。しかし、アルブミン染色陽性細胞は減少しなかった。このように、加齢に伴いSMP30陽性細胞はその発現がON, OFFにより減少する。我々は、この現象を『デジタル老化』と名付けた。

1) 石神昭人. 基礎老化研究 30 11-14 (2006)
2) Kondo et al. PNAS 103 5723-5728 (2006)

Keywords: aging, hepatocytes, liver, SMP30

P37 F344/N ラットの下顎骨形状からうかがう加齢変化

田中 愼・西島和俊・宮石 理・伊藤美武
長寿医療センター(ST, KN)・中部労災病院(OM)・愛知医科大学(YI)

近交系ラットの下顎骨形状の形態計測結果を主成分分析にかけると、60日齢雄ではF344の亜系統差(Tanaka et al., 2006)を、24から30月齢(M)にかけての雄では加齢変化と亜系統差(F344/NSlc, F344/NHsd のF344/N と F344/DuCrlCrlj の F344/Du の間で)の両者(第29回本学会)を有効に検出した。これらは若齢時が主成分 1(PC1:大きさの成分)だけの違いであったのに対して、加齢時には PC1 と PC2(形状の成分)の両者で違っていた。そこで0.7から39MのF344/N 雌の右下顎骨を13項目に亘って計測し、主成分分析にかけ、加齢変化の特定を図った。

PC1は、加齢とともに24Mの群まで増加し、30ないし36Mの群と同様となった。PC2は5M群まで減少し、30ないし36M群に向かって増加した。しかし、30ないし36Mの群では極めて変異が大きかった。PC2は、1M群と30ないし36M群が、1.4M群と24M群がほぼ等しかった。

F344/N 雌の下顎骨では、大きさの成分が24月齢まで増加し、形状の成分は5月齢で底をうつまで減少し、これ以降増加した。この間、1と30月齢が、1.4と24月齢がそれぞれほぼ相似であった。

下顎骨の主成分の加齢変化はかなり特異で、生物学的な意義は慎重に考慮されねばならない。

Keywords: Aging Changes, Female F344/N, Mandible Morphometry, Principal Component Analysis.

P38 テロメア長から見た老化と癌化:ヒト食道癌を例として

仲村賢一、泉山七生貴、石井草雄、相田順子、石川 直、田久保海誉
東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム

[目的]染色体末端に存在するテロメアは、細胞分裂する組織においては加齢に伴い短縮する。また、癌発生は加齢に伴い増加し、前癌組織、癌組織ではテロメアが短縮していることはよく知られている。我々はこれらのことからテロメアが老化と癌化の関係を解明する接点と考え、癌細胞とその近傍の上皮細胞の Primary Culture のメタフェース標本のQ-FISHを行い両者のテロメアを比較検討したので報告する。[材料・方法]8例(すべて男性、45－74歳)の食道癌切除例より Primary Culture で得られた非癌部上皮細胞8、癌細胞2を用いた。カルノア固定後展開標本を作製しPNAプローブを用いてQ-FISHを実施した。非癌部上皮細胞についてはカリオタイプを行い染色体ごとのテロメア長を測定した。癌細胞については各染色体上のテロメア長の平均を求めた。また、ギムザ染色により10細胞の Anaphase Bridge の出現頻度を求めた。[結果・考察]両者のテロメア長は全て非担癌者から得たテロメア短縮と年齢との回帰直線より下方にあり正常群より短縮していた。癌細胞では癌化に伴うテロメア短縮も確認されその長さは5.4kbp、5.7Kbp であった。また、染色体不安定性の指標となる Anaphase Bridge の出現頻度がテロメア短縮と有意な負の相関を示した ($r=-0.696$、$p=0.0231$)。担癌例より得られた初代培養細胞では、テロメア短縮に伴う染色体の不安定性増大が明らかとなった。以上によりテロメア短縮が発癌への誘因になっていることが推察された。

P39 CuZn-SOD欠損マウスは加齢黄斑変性症を発症する

白澤卓二[1,1,5,6]、清水孝彦[1,1,6]、内山智[1]、野田節子[2]、今村裕[3]、坪田一男[3]
[1]都老人研・老化ゲノムバイオマーカー、[2]東海大・健康科学、[3]慶応義塾大・医、[4]東京農工大・農院、[5]首都大東京・理院、[6]株式会社AAS

加齢黄斑変性症(Age-related macular degeneration: AMD)は高齢者の失明の主因であり、活性酸素の関与が示唆されている。またビタミン A, C, E, 亜鉛および銅の組合せによる大規模介入研究から AMD の進行を抑えることが報告されている。本研究は主要な抗酸化酵素 CuZn-SOD 欠損マウスの眼底を詳細に解析し、AMD 発症と細胞質酸化ストレスの関わりを調べることを目的とする。

一年齢の CuZn-SOD 欠損マウス眼底を調べたところ、AMD の眼底病理学的特徴であるドルーゼンが多数観察された。経時的に観察したところ、ドルーゼン形成は加齢依存的に増加することが判明した。また若齢 CuZn-SOD 欠損マウスに 10,000 ルクスの蛍光灯を 8 週間暴露したところ、早期にドルーゼン形成が誘導されることを明らかにした。ドルーゼン形成には光による細胞質酸化ストレスの発生が重要であることが示唆された。組織学的解析の結果、CuZn-SOD 欠損マウスはブルッフ膜肥厚や変性を伴う網膜萎縮を呈し、顕著な視力低下を示した。さらに、約 10%の老齢 CuZn-SOD 欠損マウスに、滲出型 AMD の特徴である脈絡膜新生血管が生じていた。網膜色素上皮細胞間の接着構造が障害されていたことから、網膜色素上皮細胞間の接着が脈絡膜新生血管形成を抑制することが示唆された。また抗 8-OHdG 抗体による免疫組織染色から CuZn-SOD 欠損マウス網膜色素上皮細胞は高度に酸化されていることが確認された。これらの結果は、網膜および網膜色素上皮細胞での細胞質酸化ストレスが、加齢依存的に網膜視細胞変性とドルーゼン沈着をもたらすことを示し、AMD 発症の原因になることを強く示唆した。

P40 心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの解析

川上 哲[1,2,3],清水 孝彦[1,2,3],野尻 英俊[1,5],船越 政史[1,4],白澤 卓二[1,2,3,4] ([1]都老人研 老化ゲノムバイオマーカー,[2]東京農工大 院,[3]株式会社 AAS,[4]首都大東京 院,[5]順天堂医)

加齢に伴い,呼吸困難や身体活動が低下するなど心疾患の徴候が高齢者に現れてくる。わが国における慢性心不全の罹患率は,年々増加の一途を辿っている。加齢に伴う慢性心不全の大半は,左室収縮機能の低下によるもので,その原因は非虚血性の拡張性心筋症と虚血性心疾患に大別される。心筋症とは,重症の不整脈や心不全に至る難治性の疾患であり,社会的関心は極めて高い。心筋症は,心臓の壁が厚くなる肥大型と薄くなる拡張型とに大別される。これまでの研究より活性酸素傷害が心不全発症のメカニズムに起因すると報告されているが,活性酸素傷害と慢性心不全とを直接結びつけるような証拠はない。

そこで我々は,心臓における長期的な活性酸素傷害の影響を解析するために,活性酸素の主要な発生源であるミトコンドリアの基質に局在する Mn-SOD を,Cre-loxp システムを用いて心筋特異的に欠損させ,心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスを作製した。心筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスは,心収縮力の低下及び個体活動量に低下を認め,拡張型心筋症により生後半年以内には心不全で死亡した。そして心臓から単離したミトコンドリアの呼吸鎖複合体活性は低下していることが明らかとなり,ATP の産生量は減少,ROS の発生は増加していた。また活性酸素傷害に起因すると思われる呼吸鎖複合体の欠損も観察され,心筋ミトコンドリア由来の活性酸素傷害が,心不全発症のメカニズムに強く関係していることが示唆された。さらに,本マウスにサプリメントを投与したところ,活動量が有意に回復した。本試験系を用いて,心機能を保護する機能性成分を探索できる可能性が示された。

Keywords: 心不全,ミトコンドリア,活性酸素,Cre-loxp

P41 涙液中セレノプロテインPによる眼球表面の酸化ストレスからの防御

樋口 明弘[1)]、大久保 ゆり[1)]、坪田 一男[1,2)]
[1)]慶應義塾大学 医学部 リサーチパーク 6N9、[2)]慶應義塾大学 医学部 眼科学教室

目的:ドライアイに対する自己血清点眼療法は顕著な効果を示しており、これは血中にドライアイ治療に有効な成分があることを意味している。我々はヒト血漿を材料としてその有効成分を探索することにした。方法:結膜上皮細胞株 CCL20.2 は生育のために 10%のウシ胎児血清(FBS)を必要とする。培地中に FBS の代わりにヒト血漿粗製標品を添加し、細胞の生存率などを指標として精製を試みた。精製の結果、候補薬としてセレノプロテイン P (SeP)を同定したので、涙腺摘出型ドライアイモデルラットを用いて SeP 点眼実験を行うことにより効果を検討した。眼球表面を蛍光染色してスコア化し、スコア値を比較することにより点眼効果を評価した。ヒト涙液中に SeP が存在することを EIA 法により確認した。さらに SeP の生理的役割は Se 輸送であるので、角膜上皮細胞株を用いてその作用を検討した。結果:SeP 点眼群の染色スコアは PBS 点眼群と比べて有意に低い値を示した。また培地から Se を除くと、Se 必須の酵素である Glutathione peroxidase の細胞内活性の低下と過酸化脂質の上昇が見いだされたが、培地中に SeP を添加することにより活性の回復と過酸化脂質の減少が見られた。またヒト涙液中には SeP が産生分泌されていることが明らかになった。結論:SeP は涙液中に存在し、Se の角膜への供給を介して角膜上皮細胞中の活性酸素や過酸化脂質などの消去に関与している。ドライアイでは角膜上皮細胞での活性酸素の上昇が増悪原因の1つであり、SeP 点眼により活性酸素の発生を抑制でき、ドライアイ症状も低減できると考えられる。

キーワード:酸化ストレス、ドライアイ、セレン

P42 The effects of sirt-1 induction in human skin cells to signs of skin aging

Date A[1], Yan Xianghong[1], Yoshii T[1], Dal Farra C[2], Domloge N[2]
[1]Procter & Gamble Japan Kobe Technical Center
[2]Vincience Research Center

Sirt-1, the human homologue to SIR2, is considered to play important roles in cellular response to stress in skin cells and the process of skin aging. It has been reported that sirt-1 expresses in human skin and cultured keratinocytes and fibroblasts. We examined the effects of the application of natural ingredients to sirt-1 expression in human skin cells and assessed the effects of the sirt-1 induction in the aged cells against cell viability and cell senescence. In addition, we conducted a clinical genomics study with 'young skin' subjects (18-20 years of age) compared to 'aged skin' subjects (60-67 years of age).

In these studies, we demonstrate that a compound obtained from yeast cells, increased sirt-1 expressions in both young and aged human skin cells. The sirt-1 induction by the compound in the aged cells, increased cell viability and decreased signs of cell senescence. We conclude that the compound has potent protective ability against cell aging in human skin. Furthermore, the genomics study shows that there are different sirt-1 gene expressions among acute/chronic photo damages and chronological aging. Sirt-1 could be one of critical targets for anti-aging skin.

P43 現代日本人における毛髪および頭皮の年代による差異について

田尻美喜、久間夕佳、椿原操、大塚香織、栗山健一、辻野義雄、藤原延規 株式会社マンダム、石原陽介 株式会社花市電子顕微鏡技術研究所

男性の毛髪は中高年代(30-40 歳代)以降で、男性ホルモンであるアンドロゲンの作用により毛周期の短縮が顕著になり、前額部から頭頂部の毛髪が軟毛化し薄毛となる[1]。また最近、女性の毛髪は加齢に伴い頭皮単位面積あたりの毛髪密度が低下し、顕著な軟毛化は認められないことが報告された[2]。しかしながら、これらの年代別、性別、部位別の毛髪や頭皮の変化に関しては未だ不明な点が多い。

本研究では、ヘアカラーなどの化学的施術を 1 ヶ月以上行なっていない日本人男性及び女性(10 歳代から 60 歳代)を被験者とし、毛髪評価専門家による毛髪の視覚・触覚による評価試験、アンケート調査、頭皮画像解析によって現代日本人における毛髪および頭皮の年代における差異を総合的に評価した。さらに、上記被験者の毛髪根元を採取し、ウルトラミクロトームにて超薄切片(膜厚 50nm 以下)を作製し、透過型電子顕微鏡にて毛髪内部の微細構造を観察した。

性別を問わず毛髪の年代間の視覚・触覚による評価の差異として認められるのは「ツヤ視覚評価値」と「かさ密度触覚評価値」の低下であった。加齢に伴い男性は頭頂部の毛径の短縮が顕著に見られ、「かさ密度触覚評価値」と高い相関を得た。一方女性では、年齢と頭髪全体の「ツヤ視覚評価値」と「パサつき触覚評価値」などとの相関が高く、毛穴当たりの毛髪本数の減少が、加齢に従い部位に関わらず進行した。毛髪超薄切片を観察したところ、個人差が大きいものの、女性の高齢者ではコルテックス内部の構造が変化する傾向がみられた。これらの結果は、毛髪及び頭皮の加齢による変化が、性別、部位によって異なることを示唆している。

Keywords:毛髪、加齢変化、透過型電子顕微鏡

参考文献 1) Clarence R. Robbins, PhD, Chemical and Physical Behavior of Human Hair, 2)M.Tajima, et.al., J. Dermatol., 45, 93-103(2007)

P44 SMP30 ノックアウトマウスを用いたビタミンC抗酸化能力の検討

天野晶子[1)2)3)]、近藤嘉高[1)]、佐藤安訓[1)]、町田武生[2)]、相垣敏郎[3)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)] 1)都・老人研 老化制御 2)埼玉大学・院・理工 3)首都大・院 細胞遺伝学

【目的】SMP30 は、雌雄共に加齢に伴い減少するタンパク質として同定した[1)]。SMP30 はビタミン C 生合成経路で働く酵素、グルコノラクトナーゼであり、SMP30 ノックアウトマウスはビタミンCを合成できない[2)]。本研究では、SMP30-KO マウスを用いて *in vivo* におけるビタミンCの抗酸化能力を検討した。

【方法】SMP30 ノックアウトマウスおよび野生型マウス各 10 匹を離乳時からビタミンC欠乏食に切り換え、ビタミンC投与群と非投与群に分けた。2 ヶ月後に解剖し、肝臓および腎臓中のビタミンC量および、酸化ストレスマーカーであるカルボニル化タンパク質と過酸化脂質を測定した。ビタミンCは DSM ニュートリションジャパンから供与された。

【結果および考察】SMP30 ノックアウトマウス、ビタミンC非投与群の肝臓、腎臓中にはビタミンCはほとんど検出されなかった。この時、肝臓、腎臓におけるカルボニル化タンパク質量はビタミンC投与群に比べて有意に増加していた。一方、野生型マウスではビタミンC投与群と非投与群で差はほとんど認められなかった。また、SMP30 ノックアウトマウス、ビタミンC投与群とも同程度のカルボニル化タンパク質量であった。腎臓においても同様の結果が得られた。従って、肝臓および腎臓におけるビタミンC欠乏は酸化ストレスを増加させる。このようにビタミンCは *in vivo* において抗酸化能力を持つことがビタミンC欠乏マウスを用いて明らかになった。加齢に伴うビタミンCの減少は酸化ストレスを増加させ、老化の一因となっている可能性が考えられる。

1) 石神昭人. 基礎老化研究 30 11-14 (2006)
2) Kondo et al. PNAS 103 5723-5728 (2006)

Keywords: SMP30, ビタミン C, 酸化ストレス

P45 ビタミンC不足は喫煙による慢性閉塞性肺疾患(COPD) 発症リスクを高める

北島紀子[1)2)]、佐藤匡[3)]、佐藤安訓[1)]、瀬山邦明[3)]、後藤佐多良[2)]、丸山直記[1)]、石神昭人[1)] 1) 東京都老人研・老化制御、2) 東邦大・薬・生化学 3) 順天堂大・医・呼吸器内科

【目的】慢性閉塞性肺疾患(COPD)は高齢者に多くみられる『タバコ病』、すなわち、肺の生活習慣病である。COPD は、世界の死亡原因の第4位にランクされ、日本でも約 530 万人の患者がいると推定される。しかし、その発症機構は未解明、予防・治療薬は全く開発されていない。我々はビタミンCを合成できない遺伝子破壊マウス(SMP30・GNL 遺伝子破壊マウス)を開発した。本研究では、SMP30・GNL 遺伝子破壊マウスを用いてビタミンC不足が喫煙による COPD 発症リスクに及ぼす影響を調べた。

【方法】SMP30・GNL 遺伝子破壊マウスにビタミンCの少ない餌(1日必要量の 2.5%)を与え、ビタミンC不足状態にした。このマウスに 2 ヶ月間、喫煙負荷を与え、COPD を誘導し、肺組織を詳細に解析した。即ち、肺を HE 染色後、平均肺胞径(MLI)と肺胞破壊指数(DI)を計測した。また、酸化ストレスマーカーであるカルボニル化タンパク質の免疫染色も行った。

【結果および考察】ビタミンCを不足させたSMP30・GNL遺伝子破壊マウスに喫煙させたところ、正常マウスでは肺にほとんど変化が認められなかったにもかかわらず、SMP30・GNL 遺伝子破壊マウスでは COPD の主要な病理変化である肺気腫、すなわち肺胞の破壊による気腔の拡大が生じた[1)]。しかも、マウスの喫煙実験で一般に実施される期間の 1/3 という短期間の喫煙で、高度の肺胞破壊が確認できた。また、COPD 発症要因のひとつである酸化ストレスも亢進していた。即ち、カルボニル化タンパク質が増大していた。これらの結果は、ビタミンC不足が喫煙による COPD 発症リスクを高めることを示している。

1) *Sato et al. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 174 530-537 (2006)*

Keywords: COPD, lung, SMP30, vitamin C

P46 ラット肝臓ヒストンのエピジェネティックス：加齢と食餌制限の影響

川上恭司郎[1,2]、中村明宏[3]、石濱泰[3]、亀谷富由樹[4]、Ramesh Sharma[5]、高橋良哉[1]、後藤佐多良[1,2]

1.東邦大学 薬 生化学、2.東京都老人総合研究所 老化制御、3.慶応義塾大学 先端生命科学研究所、4.東京都精神医学総合研究所、5. North Eastern Hill University

遺伝子の発現調節にはクロマチンの構造変換がかかわっている。中でもヒストンの修飾は DNA との相互作用に影響してクロマチンの構造を変化させるため遺伝子発現に深く関与するとされている。ヒストン修飾と遺伝子発現調節に関する研究が進む中、ヒストン修飾と老化の関わりはほとんどわかっていない。

我々はラット肝臓においてヒストンのカルボニル化が H1, H2A, H2B, H3 に特異的であること、またそれが加齢により減少し、食餌制限により若齢のレベルに戻ることを明らかにした[1)]。ヒストンはリジン・アルギニンを多く含んでおり、カルボニル化によりその荷電が変化するため、DNA との相互作用に影響し、クロマチンの構造と機能に変化が起こっている可能性が考えられる。この結果からヒストンのアセチル化やメチル化などの修飾も加齢により変化しているのではないかと考え、研究を行っている。その過程で老齢ラット肝臓においてヒストン H3 の N 末端領域が部分的に分解していること、さらにその分解が食餌制限によって抑制されることを見出した。ヒストンの N 末端領域は多くの修飾を受け、DNA 複製・転写・修復などの機能に大きな影響を与えていることが知られている。現在、他の修飾体に対する加齢の影響についても研究中である。

1) Free Radic Biol Med. 40 (2006) 1179-1184

Keywords: histone modification, dietary restriction

P47 カロリー制限ラット, GH-IGF-1 抑制ラットのインスリンシグナル: Akt1-FoxO1 の解析

林 洋子, 山座治義, 朴 盛浚, 小松利光,
千葉卓哉, 樋上賀一, 下川 功
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学

【背景】アンチセンス growth hormone (GH)遺伝子の過剰発現によって, GH-IGF-1 系を特異的に抑制したトランスジェニック(tg/-)ラットは, カロリー制限野生型(CR)ラットと類似して寿命延長を示す。対照群(野生型, 自由摂食群)と比較してこれら2つの長寿モデルでは, 耐糖能試験において血中インスリンが低値にもかかわらず正常な耐糖能を示した。今回我々は, これらのラットにおけるインスリンシグナル系の下流因子として Akt1-FoxO1 の解析を行った。【方法】(tg/-)ラットおよび CR ラットにグルコースを腹腔内投与し, 15 分後に肝臓と大腿四頭筋を採取した。肝・骨格筋におけるインスリン受容体および Akt1 のリン酸化と核内 FoxO1 の結合活性を測定した。【結果】(tg/-)ラットおよび CR ラットでは, グルコース投与後インスリン受容体は有意にリン酸化されていないにも関わらず, その下流因子である Akt1 のリン酸化, さらに FoxO1 の核外への移行が対照群と同様に増加する傾向が認められた。今回の結果は長寿モデルラットのグルコース代謝において, インスリン非依存性のメカニズムが存在することを示唆している。インスリンシグナル系における CR 動物の反応は(tg/-)ラットと同様であり, CR の効果が GH-IGF-1 系を介している可能性が考えられた。

P48 Calorie restriction may activate an insulin-independent mechanism for energy metabolism

Park Seongjoon, Komatsu Toshimitsu, Hayashi Hiroko, Yamaza Haruyoshi, Chiba Takuya, Higami Yoshikazu, Kuramoto Kazunao, Shimokawa Isao
Department of Investigative Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

Calorie restriction (CR) may improve glucose tolerance via modulation of the insulin action in the skeletal muscle and adipose tissue. The present study investigated the effect of CR on insulin signaling in young or middle age rats. Male F344 rats at 2.5 months (young) and 18 months (middle) of age were fed ad libitum (AL) or 30% CR diets for 4-4.5 months, subjected to glucose tolerance testing, and then sacrificed 15 min after intraperitoneal glucose or saline injection to evaluate glucose-stimulated insulin response and subsequent activation of insulin signaling molecules. The protein levels of phosphorylated (p) insulin receptors (IR), p-Akt and p-PKCζ/λ and the membrane fraction of glucose transporter 4 (mGlut4) in hindlimb muscle and epididymal fat tissue were analyzed by EIA or immunoblotting. CR initiated at young age improved glucose tolerance with a lower serum insulin response. In the muscle and fat tissues of young rats, the p-IR, p-Akt, p-PKCζ/λ, and mGlut4 levels were similarly increased after glucose load in AL and CR rats, suggesting sensitization of insulin signaling by CR. However, under basal conditions in the fat tissue in young CR rats, p-Akt and mGlut4 levels were increased without activation of IR. At the middle age, CR improved age-related glucose intolerance partly. In the skeletal muscle, CR did not alleviate aging-related impairments in the insulin signaling; in the fat tissue, CR did not affect the insulin signaling. The present study suggests presence of insulin-independent mechanisms for glucose uptake, and thus energy metabolism in CR animals, particularly at the young age.

Keywords: Caloric restriction, Aging, Glucose uptake, , Insulin signal Adipose tissue

P49 カロリー制限は白色脂肪組織でのアセチル化、脱アセチル化酵素発現を亢進する

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科探索病理
樋上 賀一、千葉 卓哉、山座 治義、小松 利光、朴 盛浚、林 洋子、林田 隆広、下川 功

カロリー制限(CR)による抗老化・寿命延長作用に成長ホルモン(GH)/IGF-1シグナルおよび白色脂肪組織(WAT)の関与が示唆されている。Silencing information regulator (Sir) 2は、NAD依存性脱アセチル化酵素であり、線虫等においてCRの抗老化・寿命延長作用を仲介する制御因子である。哺乳類では、肝細胞や脂肪細胞において、Sir2 homologが栄養状態の変化に対するセンサーとして働いている可能性が示唆されている。しかし、CRによるSir2 homologの分子動態に関しては、未だ明らかにされていない。我々は、オスWistarラット自由摂食群、CR群、GH/IGF-1が抑制されたトランスジェニックラット(TG)、短期絶食群(F)の白色脂肪組織において、脱アセチル化酵素であるSir2 homologの一つであるSirt1およびアセチル化酵素であるCREB binding protein (CBP)の発現を検討した。すると、CR特に摂食前およびFにおいて、すなわち摂食量の減少によりSirt1の発現が亢進した。一方、予想に反して、CBPはCRにより摂食パターンに関係なく発現が増加した。このようなCRによる変化はTGでは観察されず、標的タンパクのアセチル化レベルはGH/IGF-1非依存性に制御されている可能性が示唆された。

Keywords: caloric restriction, white adipose tissue, Sirt1, CBP, GH, IGF-1

P50 Calorie restriction may modulate CREB-dependent gene expression through down-regulation of AMPK following dephosphorylation of TORC2

Lucas S. Trindade, Toshimitsu Komatsu, Haruyoshi Yamaza, Takuya Chiba, Yoshikazu Higami, Isao Shimokawa
Investigative Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) links hormonal and nutritional states to cellular metabolism and stress resistance; thus it can be hypothesized that the integrative energy sensor could be responsible for the increased lifespan in calorie-restricted animals. The present study aimed to understand a role for the AMPK pathway in the physiological processes of calorie restriction (CR). Male F344 rats at 2.5 and 18 months (mo) of age, fed ad libitum (AL) or 30% CR diets for 4-4.5 mo, were sacrificed 15 min after intraperitonial saline or glucose injection to evaluate glucose- and subsequent insulin-stimulated signaling molecules. Activated (phosphorylated, p) AMPK causes phosphorylation of transducer of regulated CREB activity 2 (TORC2), sequestering the transcriptional coactivator in the cytoplasm, and thus modulates the expression of CREB-regulated genes for cellular energy metabolism. Protein abundance of AMPK, pAMPK, and nuclear TORC2 were analyzed by immunoblotting. CR initiated either at young or middle age did not change AMPK levels with or without glucose injection. However, pAMPK levels were lower in young CR animals. Concomitantly, the nuclear TORC2 levels were greater in young CR animals; glucose injection had no effect. In aged animals, these changes were equivocal, although the pAMPK levels were slightly decreased. The present study suggests that CR modulates CREB-regulating gene expression through increased nuclear TORC2 levels by down-regulation of AMPK activity, whereas aging blunts the CR-specific response.

P51 カロリー制限による活性酸素制御の可能性
-リアルタイムバイオラジオグラフィ法による検証-

佐々木徹[1)]、佐藤晃一[1,2)]、梅田泉[2)]、松本茂信[1)]、田原正一[1)]、金子孝夫[1)]
[1)]都老人研・老化制御マーカー、[2)]帝京大薬・薬物治療学

【目的】カロリー制限(CR)は老化遅延・寿命延長や脳神経変性疾患の予防に有効であることが知られている。最近、カロリーを制限することなく同様の効果が期待される「カロリー制限模倣剤」が提案された[1)]。一方、老化や脳神経変性疾患の発症の分子機序に活性酸素が関与することが知られている。我々は、CR および模倣剤の作用機作に活性酸素制御がかかわっていると考え、その検証を目的として以下の検討を行った。
【実験方法】ラット脳生切片にルシゲニンを含むクレブス-リンゲル液中で低酸素-再酸素処理を施した。この間、切片より発生する O_2^- 依存性化学発光をリアルタイムバイオラジオグラフィ法[2)]で画像収集・解析した。さらに、グルコース(Glc)濃度低下およびCR模倣剤の候補である2-デオキシグルコース(2-DG)添加の化学発光強度に対する影響について検討した。
【結果及び考察】酸素存在時(定常状態)における O_2^- 依存性化学発光は、Glc濃度低下および2-DG添加によって減弱した。しかし、2-DGを添加による化学発光強度の減弱は Glc 濃度の低下時の減弱に比べ緩やかだった。LDH 活性の測定から、これらの低下が細胞障害や細胞死に基づくものでないことが示唆された。酸素代謝の測定からは、(1)Glc 濃度低下および 2-DG 添加が Glc 代謝を抑制すること、(2)2-DG による Glc 代謝抑制は Glc 濃度低下による抑制よりも劣ることが示唆された。Glc 代謝を抑制することで脳組織生切片の活性酸素生成を制御できることが示された。CRおよび模倣剤の作用機作に Glc 代謝抑制に基づく活性酸素生成抑制が関与することが示唆された。2-DG による CR 模倣の基本的戦略はその代謝トラッピング作用による Glc 代謝抑制にある。解糖の律速段階にあるヘキソキナーゼに対する 2-DG の親和性は Glc よりも低いことが知られている。2-DG 添加による活性酸素生成抑制が顕著でなかった一因であると考えられる。 1) Ingram et al, Aging Cell, 2006; 2) Sasaki et al, Brain Res, 2006

Keywords: カロリー制限、酸化ストレス、リアルタイムバイオラジオグラフィ

P52 Proteinuria reduction by dietary restriction initiated at old age: Cathepsin activities and albumin degradation in the kidney of rats

○Ryoya Takahashi, Keiko Odera and Sataro Goto
Department of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University, 2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

The glomerular filtration barrier provides an effective mechanism for preventing the passage of excess protein from the plasma to the urine. However, micropuncture studies in rats have shown that proteins, particularly albumin, are present in appreciable quantities in the glomerular filtrate, suggesting the reabsorption of filtered albumin at proximal tubule also represent an important mechanism underlying the development of albuminuria. The uptake of albumin in glomerular filtrate by the renal proximal tubule has been shown to occur by endocytotic receptors megalin and cubilin and then delivered to lysosomes for degradation. We previously found that the dietary restriction (DR) initiated even at old age reduced urinary proteins (mostly albumin) within several months. The reduction of proteinuria might be partly due to increase in the degradation rate of albumin. To examine this possibility, we investigated the effect of DR on the activities of lysosomal proteolytic enzymes (cathepsins) and albumin degradation. The activities of all cathepsins (B, H, D and S/L) examined increased with age in the kidney but the activities of cathepsin B, H and S/L decreased and the activity of cathepsin D increased by DR. However, no significant effect of age and DR was observed in the degradation rate of FITC-labeled albumin. These observations suggest that the reduction of proteinuria might be due to other mechanisms, such as the improvement in glomerular barrier and/or the activation of transcytosis of albumin by proximal tubular cells rather than the activation of albumin degradation.

Keywords: megalin, cubilin, proteinuria, dietary restriction, albumin

P53 栄養飢餓とレスベラトロールによる SIRT1 遺伝子の転写制御機構―PI3-K/Akt シグナル伝達と Upstream Stimulatory Factor の関与

浜田奈々子 藤田泰典 梅村賢 野澤義則 伊藤雅史
(財)岐阜県国際バイオ研究所 長寿・老化研究部

【背景及び目的】カロリー制限は、生物の最長寿命を延長するとともに、老化関連疾患の発症・進行を抑制することにより平均寿命を延長させる。カロリー制限によるこれらの有益な効果には、Sirtuin (NAD^+-依存性脱アセチル化酵素) の活性化が関与すること、レスベラトロールが Sirtuin を活性化することが示されている。一方で、カロリー制限を行ったラットの組織で、Sirtuin (SIRT1) の発現が増加していることが報告され、哺乳動物においては、SIRT1 の酵素活性だけではなくその発現レベルの増加も、カロリー制限による効果に関与しているものと推察されている。我々は、カロリー制限による SIRT1 遺伝子の発現増加のメカニズムを解明するために、ヒト SIRT1 の遺伝子の転写制御機構の研究を行った。
【結果及び考察】ラット PC12 細胞で SIRT1 プロモーターのレポーターアッセイを行い、栄養飢餓による SIRT1 遺伝子の転写促進に関与する領域を２つ同定した。それぞれの領域に E-box モチーフが含まれており、EMSA、ChIP アッセイにより、USF (upstream stimulatory factor)が結合することを確認した。USF の結合は PI3-K/Akt シグナル伝達抑制を伴う栄養飢餓により増加し、USF の結合を阻害する変異を E-box に導入すると栄養飢餓による転写促進は消失した。さらに、インスリンの添加すなわち PI3-K/Akt シグナル伝達の活性化により転写活性は抑制された。一方で、レスベラトロールは SIRT1 遺伝子の転写を促進するとともに、USF の E-box への結合を増加させた。また、PI3-K 阻害剤と同様に、インスリン添加による転写抑制を緩和した。以上の結果から、栄養飢餓とレスベラトロールは、PI3-K/Akt シグナル伝達抑制、USF の E-box への結合増加を介して、SIRT1 遺伝子の転写を促進するものと考えられた。

Keywords; SIRT1, transcription, nutrient starvation, resveratrol, upstream stimulatory factor (USF), E-box, PI3-K/Akt signaling pathway

P54 短寿命成長ホルモン抑制ラット肝臓におけるストレス応答の増強と内因性酸化ストレスの増加

小松利光[1)]、逸見朋子[1)]、柳原くるみ[1)]、Hae-Young Chung[2)]、山座治義[1)]、千葉卓哉[1)]、樋上賀一[1)]、下川 功[1)] [1)]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・探索病理学、[2)]韓国プサン大学薬学部

カロリー制限を含む長寿命モデルはストレス耐性を示す。この特性は、内因性酸化ストレスの減弱による抗老化、寿命延長に関連すると考えられている。成長ホルモン(GH)抑制トランスジェニックラットはヘミ接合体(tg/-)の場合、野生型 Wistar ラット(-/-)に比べ長生きするが、ホモ接合体(tg/tg)で GH の抑制が強いラットでは、腫瘍性疾患の多発により短寿命となった。我々は、ストレス耐性と内因性酸化ストレスと寿命の関連性を検討するために、これらのラットにおいて、定常状態における内因性酸化ストレスと外因性ストレスに対する抵抗性を調べた。肝臓組織の細胞質の過酸化脂質(malondialdehyde (MDA))レベルやミトコンドリアの Glutathione (GSH)/ oxidized GSH 比の結果は、tg/tg ラットにおいて、-/-、tg/-ラットと比較して、内因性ストレスが有意に増加していることを示した。-/-と tg/-ラットでは、差はなかった。肝臓における抗酸化酵素活性は、tg/tg ラットでは他のラットと比較して障害はされていなかった。一方、長寿命の tg/-ラットでは、活性が増加しているわけではなかった。一方、tg/-、tg/tg ラットとも Lipopolysaccharide 誘発炎症ストレスに対して耐性を示した。これらの結果は、GH の抑制は、抑制レベルが中等度でも高度でもストレス耐性をもたらすが、この特性と内因性酸化ストレスの変化や寿命とは直接の関連性はないことを示唆している。

Keywords: stress response, oxidative stress, GH, IGF-1

P55 成長ホルモンが低下した自然発症矮小ラット(SDR)の寿命延長

田原正一、新海正、佐々木徹、松本茂信、倉本和直[1]、近藤昊[2]、金子孝夫
都老人研・レドックス制御、[1]都老人研・実験動物、[2]人間総科大・人科

【目的】成長ホルモンなどの下垂体ホルモンを遺伝的に欠損し矮小となるAmesマウスは寿命が延長され、抗酸化酵素活性の上昇がその原因として示唆されている。ラットにおいてもmRNA異常により成長ホルモンが低下した自然発症矮小ラット(Spontaneous Dwarf Rat; SDR)が報告されている。今回、SDRの寿命が延長されるかを調べるとともに、酸化ストレス耐性や代謝などについて検討した。
【方法】雌雄34頭ずつのSDRを6月齢から飼育して対照となるSDラットと寿命を比較した。雄性のSDRとSDラットについて抗酸化酵素活性およびスーパーオキシド発生量やDNA酸化傷害(8-オキソデオキシグアノシン;8-oxodG)レベル、高濃度酸素(85%)抵抗性などを調べた。さらに、体温やエネルギー消費などについても検討した。
【結果および考察】雄性SDRではSDラットに比べて明らかに寿命が延長された。雌性では統計的には有意であるが顕著な延長ではなかった。脳や肝臓のスーパーオキシド発生量はSDラットと有意差はなかった。SDRの肝、腎、肺におけるGPx活性はSDラットに比べて有意に高く、8-oxodGレベルは有意に低下していた。高濃度酸素曝露に対して、SDRは有意な耐性上昇を示した。血中の成長ホルモンやチロキシン濃度は低下していたが、体温の低下は認められなかった。また、同月齢でのエネルギー消費を比較するとSDRの方が高く単純には代謝は低下していなかったが、体重がほぼ等しい個体群における比較ではSDRの方が低くなった。SDRの寿命延長の原因として、酸化ストレス抵抗性の亢進や代謝率の低下が関与する可能性が示唆された。

Keywords: Spontaneous Dwarf Rat, longevity, oxidative stress, metabolic rate, growth hormone

P56 老化ストレスによるD-アスパラギン酸エンドペプチダーゼの活性変動について

木野内忠稔[1]、松田瑛奈[2]、清水孝彦[2]、白澤卓二[2]、藤井紀子[1]
1:京都大学原子炉実験所・放射線生命科学研究部門
2:東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー研究グループ

従来、哺乳類のタンパク質を構成するアミノ酸は、全てL型であると考えられてきた。しかしながら、フォールディング病における原因タンパク質、例えば、βアミロイドタンパク質（Aβ）やプリオンタンパク質、白内障におけるクリスタリンなどにD-Asp残基が発見され、ラセミ化によるタンパク質変性と発症の因果関係が指摘されている。D-Aspは、老化ストレス（活性酸素やUVなど）によって、AspとAsnから非酵素的に生成することが実証されている。一方、ヒストンH2Bが特定のAsp残基をラセミ化することによって、ヌクレオソーム構造を制御していることも報告された。これはラセミ化を生理的に利用しているよい例である。従って、生体内にはD-Asp含有タンパク質に対する厳密な品質管理機構が存在するのではないかと考え、その探索を行った。その結果、分子量70万の巨大な複合体の分解酵素を哺乳類の核とミトコンドリアから発見し、これをD-aspartyl endopeptidase (DAEP)と名付けた。

野生型のマウス（8—50週齢）を用いてDAEP活性を測定すると、加齢と共にその活性は上昇するが、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）欠損マウスでは半分に減少していた。また、同じ真核生物であっても酵母や線虫からは本酵素活性は検出できなかった。従って、DAEPは単なる品質管理機構ではなく、長寿命生物のみが獲得した抗老化機構なのではないか、と考えている。

Keyword;ミトコンドリア、フォールディング病、ラセミ化、D-アミノ酸

P57 Δ^{12}-PGJ$_2$誘導体の合成と活性

今井 剛、平本 正樹、前川 尚也、綾部 文明、Acharya HP*、小林 雄一*
国立長寿医療センター研究所老化制御研究部
*東京工業大学大学院生命理工学研究科

クレオパトラや楊貴妃の時代から不老長寿は人類の望みである。また、何かとストレスフルな現代社会において糖尿病等の生活習慣病からはなれて健康寿命を延伸することは一個人としても、その生産性の向上から社会としても極めて望ましいことである。

抗生活習慣病、健康寿命延伸の共通なキーワードのひとつは脂肪である。研究結果の最終的な社会への還元を考えると、脂肪の機能をコントロールできる薬剤の開発にとどめをさす。

いくつかの脂肪細胞機能を制御する因子が知られているが、その作用の強さ、確かさを考慮すると、核内受容体ファミリーのPPARg以外には考えにくい。幸いなことに核内受容体はリガンド依存的転写因子である。PPARgの内因性のリガンドはΔ^{12}-PGJ$_2$であると考えられている。

Δ^{12}-PGJ$_2$はその構造が極めて複雑なためその誘導体の有機化学的合成は極めて困難であった。しかし、今回我々はΔ^{12}-PGJ$_2$複数の誘導体の有機合成に世界に先駆け成功した。更には同化合物の培養脂肪細胞に対する効果そして、PPARgとの相互作用の解析をおこなったので、ここに報告する。

Keywords; 健康寿命延伸、脂肪、PPARg、PGJ2

P58 高タンパク—高脂肪食による肥満、高脂血症に対する生物学的性差の重要性

金井節子[1)]、細矢博子[1)]、太田稔[1)]、秋本紗恵子[1)]、瀧口総一[2)]、船越顕博[2)]、宮坂京子[1)]
[1)]東京都老人総合研究所 生活習慣病ゲノム、[2)]九州がんセンター

「背景と目的」20歳以上の日本人男性の46%がメタボリック症候群および予備軍であるのに対して女性は17%弱である。メタボリック症候群増加の理由として、戦後、食事成分が変化したことが一因と考えられる。しかし食事内容の変化のみでは、男性に多いことの理由を説明できない。本研究では、生物学的性差がどの程度肥満形成に関与しているかを調べる目的で行った。また、コレステロール胆石は生活習慣病と同様、戦後の食事内容の変化に伴って増加した疾患である。我々は、胆石形成モデルマウスとしてC57BLを背景に持つCCK-1R(-/-)マウスを作成し、CRF-1を投与している限りは胆石の発生頻度に性差がないことを確認した(J Gastroent, 2007)ので胆石形成に対しても検討した。「方法」通常の飼料(CRF-1)よりすこしずつ脂肪と蛋白含有量を多くし(脂肪 5.6%を 7.9%、蛋白含有量22.6%を27.6%に)、エネルギー量をCRF-1と一致させたOA-2飼料を3ヶ月齢より雌雄マウスに投与し、6ヶ月および12ヶ月齢で屠殺、血中脂質濃度、胆石形成頻度を検討した。「結果」OA-2 投与下6ヶ月齢の野生型雄マウスは、CRF-1 群よりも体重が重く血中脂質も高値を示し、野生型にも関わらず22匹中3匹に胆石形成がみられた。12ヶ月齢では9匹中2匹に胆石がみられた。CCK-1R(-/-)雄マウスは6ヶ月齢で18匹中5匹に胆石が形成され、12ヶ月齢になるとさらに増加した(18匹中13匹)。しかし雌マウスはCRF-1とOA-2群の間に体重、血中脂質、胆石形成頻度の差を認めなかった。「結論」食事による肥満、高脂血症の形成には、生物学的性差が重要と考えられた。

Keywords メタボリック症候群、性差、肥満

P59 加齢に伴うレドックス制御と酸化障害の変化

宮沢正樹、石井恭正、安田佳代、切無沢美香、石井直明
東海大学・医学部・分子生命科学

レドックス制御は生体の酸化還元状態を制御することで、ミトコンドリアより発生する活性酸素の酸化ストレスから生体を保護し恒常性を維持する役割も担っている。加齢に伴いそのレドックス状態の制御不全が生じ酸化型に偏ると、過剰な活性酸素が細胞内構成成分を過度に酸化し、老化の一因となると考えられている。しかし、哺乳動物におけるレドックス制御能力や細胞機能への酸化障害の加齢変化と老化との因果関係は充分に明らかにされていない。そこで本研究では、近交系マウスの加齢(2・6・12・24ヶ月齢)に伴う活性酸素発生量、抗酸化酵素活性、エネルギー代謝量、酸化障害の変化を、主要組織(脳・心臓・筋肉・眼・腎臓)をもちいて比較解析を行い、酸化ストレスによる老化のメカニズムを解明する端緒とした。解析の結果、2ヶ月齢のマウスにおける活性酸素は、脳では発生しておらず、眼、腎臓、筋肉、心臓の順で多く発生していた。そして、加齢に伴い各組織で活性酸素発生量は増加し、電子伝達系複合体IVの活性は低下傾向が見られたが、いずれも有意な差は無く、抗酸化酵素であるMn-SODの活性にも変化は見られなかった。一方で、蛋白質酸化障害の指標となるカルボニル化蛋白質の蓄積量は眼と腎臓で加齢に伴い有意に増加していた。そしてその蓄積量は、脳、心臓、筋肉では少なく、加齢による増加も認められなかった。以上の結果から、酸化ストレスが原因となる老化はレドックス制御の破綻により生じるのではなく、その機構が維持される中で、消去し切れない活性酸素による酸化障害が加齢に伴い徐々に蓄積することが一因で生じると推察された。さらに、加齢に伴うその障害の蓄積量、増加量は活性酸素発生量と各組織特有の代謝回転の速度により異なるものと示唆された。

Keywords: Aging, Redox regulation, Oxidative damage

P60 カルニチン合成へのビタミンC関与の検討

古澤元[1,2]、後藤佐多良[2]、高橋良哉[2]、田中康一[3]、丸山直記[1]、石神昭人[1]
1)都・老人研・老化制御 2)東邦大・院・生化学 3)都・老人研・神経機能

【目的】L-カルニチンはミトコンドリア内に脂肪酸を輸送する。In vitroの研究から、カルニチン合成にはビタミンCが必要であると報告されている。検証するため、本研究では、ビタミンCを合成できないSMP30ノックアウトマウスを用いて、*in vivo*におけるカルニチン合成へのビタミンC関与について詳細に検討を行った。
【方法】SMP30ノックアウトマウス及び野生型マウスを各10匹、離乳時よりビタミンC及びカルニチン欠乏食に切りかえた。また、ビタミンC投与群と非投与群に分け3ヶ月間飼育した。その後、解剖し、肝臓、腎臓、心臓、脳中のカルニチン量及びビタミンC量を測定した。さらに、離乳時及び1、2、3ヶ月目に24時間尿を採取し、尿中カルニチン排泄量も測定した。
【結果及び考察】SMP30ノックアウトマウス・ビタミンC非投与群では、全ての組織においてビタミンCがほとんど検出されなかった。一方、肝臓、腎臓、脳におけるカルニチン量は、SMP30ノックアウトマウス・ビタミンC非投与群と他の群とで違いは認められなかった。カルニチンが組織中から減少しない原因として、尿中へのカルニチン排泄抑制が疑われたため、尿中カルニチン量を測定した。その結果、SMP30ノックアウトマウス・ビタミンC投与群と非投与群では、離乳時及び1、2、3ヶ月目での24時間尿中のカルニチン量に差は見られなかった。これらの結果は、ビタミンCが体内で枯渇し、且つカルニチンを餌から与えない時でも、体外へのカルニチン排泄量に変化が認められないことから、カルニチンの合成にはビタミンCが必要でない可能性が考えられる。

Keywords: carnitine, SMP30, Vitamin C

KP-03

The activation of NF-κB through Akt-induced FOXO1 phosphorylation during aging and its modulation by calorie restriction

Dae Hyun Kim[1], Eun Kyung Go[1], Ji Min Kim[1], Hyunae Lim[1], Hyeong Kwan Lim[1], Yun Kyung Choi[1], Jaewon Lee[1], and Hae Young Chung[1]

[1]Department of Pharmacy, College of Pharmacy, Pusan National University, Korea

Insulin-induced PI3K/Akt activation is known to inhibit a family of Forkhead transcription factors (FOXO), which are shown to lead to increased oxidative stress in several model organisms. One of major transcription factors activated by oxidative stress and responsible for the production of many proinflammatory cytokines is NF-κB. In the present study, We were carried out to determine the relationship between FOXO1 and NF-κB activation using HEK293T cells and aged kidney isolated from *ad libitum* fed (AL) and 40% calorie restriction (CR) rats. Results showed that phosphorylation of FOXO1 and NF-κB activation were significantly increased in old rats. Moreover, FOXO1 phosphorylation and NF-κB activation were shown to be significantly lower in the CR rats compared with 24-month-old AL rats.

To further explore the molecular link between FOXO and NF-κB, we performed transfection experiments with FOXO-mutant plasmid in cultured HEK293T cells. Treatment of the cell with insulin led to NF-κB activation through the phosphorylation of FOXO *via* the PI3K/Akt pathway. These results indicate that insulin promoted NF-κB activation through phosphorylation of FOXO1 by unregulating PI3K/Akt signaling.

We conclude that the phosphorylation of FOXO1 regulates NF-κB nuclear translocation by activating PI3K/Akt during aging, which was suppressed by the hypoinsulinemic action of CR.

Keywords: insulin; FOXO1; NF-κB; PI3K/Akt pathway; calorie restriction; aging; oxidative stress

KP-04

Modification of age-related SREBP-1, PPARs, ATGL, and LPL by short-term CR

Ji Young Kim[1], Ji Min Kim[1], Hyunae Lim[1], Hyeong Kwan Lim[1], Eun Kyung Go[1], Yun Kyung[1] Choi, Jaewon Lee[1], and Hae Young Chung[1]

[1]Department of Pharmacy, Pusan National University, Busan, Korea

Evidence indicates that visceral lipid accumulation during aging may be the causal factor underlying age-related dyslipidemia, however, molecular information on this age-related lipid redistribution is lacking at present. Here, we present data on the age related changes of several key molecular factors involved in lipid metabolism: sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1), peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs), adipose triglyceride lipase (ATGL), and lipoprotein lipase (LPL). For the experiment, we utilized 5-, 17-, and 24-month-old male Fischer 344 rats fed ad libitum (AL) or a 3-week long calorie restriction (CR, 40% less than AL) diet.. Results indicated that the age-related decrease in SREBP-1 and PPARγ activities are correlated with decreased preadipocyte differentiation and triglyceride (TG) accumulation in white adipose tissue (WAT) of aged AL rats. In parallel, decreased WAT lipolysis was indicated by an age-related decline of ATGL in AL adipose tissue. However, in non-adipose tissue of aged AL rats, SREBP-1 increased, indicating the visceral lipid accumulation. The 3-week-long CR significantly reversed these trends. In the present study, we document evidence showing that age-related visceral lipid accumulation increased and the change in lipid distribution is likely involved the modulation of the key factors studied, as shown by the data on the CR rats.

Key words: age, lipid mobilization, calorie restriction, sterol regulatory element-binding protein-1, lipoprotein lipase, white adipose tissue, adipose triglyceride lipase, lipolysis, visceral fat deposition

基礎老化研究　第31巻　第2号
平成19年（2007）5月30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（内線3030）

編　　集　編集委員会

印 刷 所　三陽工業株式会社

ISSN 0912－8921

基礎老化学会サーキュラー　第74号

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

２００７年５月３０日　発行

【理事会報告】

平成18年度第2回日本基礎老化学会理事会

日時：平成19年1月27日（土）　16：30-18：00
場所：経団連会館　1103号室
出席者：丸山直記（会長)、遠藤玉夫、倉地幸徳、後藤佐多良、下川　功、白澤卓二、田平　武、森　望（以上理事)
石井直明（監事)　内田洋子、佐々木徹、新海　正（以上幹事)　計12名
欠席者：磯部健一、田中雅嗣、樋口京一、三井洋司、田久保海誉　計5名

日本基礎老化学会理事会議事

Ⅰ．丸山会長挨拶
Ⅱ．審議・報告事項
　１．第30回日本基礎老化学会大会（丸山会長)
　　　大会長：丸山直記会員（東京都老人総合研究所)
　　　副大会長：小池隆夫会員（北海道大学医学部・第二内科)
　　　大会期間：平成19年6月20日（水）～22日（金)
　　　開催場所：ロイトン札幌、札幌教育文化会館、北海道厚生年金会館
　　　・今回は第25回日本老年学会と合同で開催する。
　　　　参加費：一般会員8,000円、学生会員5,000円、
　　　　　　　　当日会員12,000円
　２．第31回日本基礎老化学会大会（樋口理事)
　　　大会会長：樋口　京一（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分野)
　　　大会期間：平成20年6月12日（木)、13日（金)
　　　開催場所：長野県松本文化会館・国際会議室（定員160名)
　３．日本基礎老化学会財務状況（新海幹事)
　　　・日本基礎老化学会の会計は健全に運営されている
　　　・会員数（平成19年1月26日現在)
　　　　正会員および学生会員：354名　賛助会員：4社　名誉会員：13名
　　　　賛助会員が12社から4社へと減少したので役員の協力をお願いする。
　４．会誌「基礎老化研究」について（白澤理事)
　　　・会誌の進行状況ならびに年間の発行予定について報告した。
　　　・新しい試みとして、前大会で行ったパネルディスカッションを雑誌「基礎老化研究」に掲載した。
　　　・今まで研究報告（大会奨励賞報告も含む）は論文形式で行うこともあったが、他雑誌との二重投稿になる可能性があるため、今後はそのような方法は取りやめミニレビュー形式とする。

5、第29、30回日本基礎老化学会シンポジウム世話人

・第29回日本基礎老化学会シンポジウム世話人：

浦野四郎（芝浦工業大学）

・第30回日本基礎老化学会シンポジウム世話人：

遠藤玉夫（東京都老人総合研究所）

6．日本老年学会将来計画委員会・プログラム委員会報告（丸山会長）

・次期老年学会会長として老年医学会の小沢氏を推薦する。
・第26回日本老年学会は平成21年6月18〜20日、パシフィコ横浜で開催予定である。
・今度のアジア・オセアニア国際老年学会は平成19年10月22〜25日、北京でおこなわれる予定である。
・次回の国際老年学会は2009年7月5〜9日、パリで開催予定である。
・次々回の国際老年学会は2013年ソウルで開催予定である。

7．名誉会員

藤原会員（神戸大学）を推挙する。

8．その他

・学会のホームページの充実を図り、読みやすい内容としていく。
・編集委員会が中心となり「老化の実験動物ハンドブック」を日本基礎老化学会編として出版する事について議論したが、次回の会議で再度検討することにした。

【事務局より】

注意

日本郵政公社より電子媒体盗難についてのお詫びが事務局宛に届けられました（別紙参照）。現在までのところ、この件に関する不正は確認されておりませんが、何か不審な点等がございましたら、至急、事務局までご連絡ください。

【E-mailについて】

本年より学会事務局と会員の皆様との連絡を迅速に行うため、E-mailを活用していきます。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、お持ちでない会員の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。

E-mailの運営方法について、ご意見・ご希望がございましたら学会事務局までお知らせください。

日本基礎老化学会ホームページは随時更新しています。最新情報が満載です。是非ご覧ください。

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、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ご連絡ください。

〒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

平成１９年３月

お客さま各位

日本郵政公社
郵便貯金事業総本部長
斎　尾　親　徳

個人情報を含む電子媒体盗難についてのご連絡とお詫び

謹啓　時下益々ご清祥のこととお喜び申し上げます。

さて、このたび弊公社におきまして、東京貯金事務センターの職員が車上荒らしの被害にあい、その際、内部規定に違反して、振替口座情報等が記録された電子媒体（ＵＳＢメモリー）を所外に持ち出し、盗難の被害にあう事態が発生しました。

当該電子媒体は、拾得された方のご好意により回収できましたが、弊公社内部における調査の結果、この情報の中に、あなたさまの情報が含まれていることが確認されましたので取り急ぎご連絡させていただきますとともに、弊公社を信頼してお取引いただいているお客さまに対しまして、多大なご迷惑とご心配をおかけし、心より深くお詫び申し上げます。

現在のところ、本件盗難事故に関連いたしまして、お客さまの情報が不正に使用された事実は確認されておりませんが、念のため、不審な電話による問合せなどにくれぐれもご注意いただきますとともに、万が一、不審な動きや電話照会等がありましたら、本件に関するお問合せ窓口までご連絡いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

なお、弊公社におきましては、今回の事態を重く受け止め、全役職員に対してお客さま情報の管理の重要性を再度徹底するとともに、再発防止と信頼回復に向けて、万全を期する所存であることを申し添えさせていただきます。

【当該媒体に記録されていたお客さまの情報】
郵便振替口座データ（約２９万件）
口座記号・番号、加入者名（漢字・カナ）、住所、口座開設日等

敬白

【お問合せ窓口】
東京貯金事務センター（業務企画課業務品質係）　０１２０－１１８８５１
受付時間：平日の午前９時～午後５時まで
：土曜・日曜日の午前９時～午後５時まで

【会員異動】

平成19年1月5日～平成19年4月20日

(入会者)

氏名	所属	〒	住所
近藤　祥司	京都大学医学部附属病院 加齢医学講座	606-8507	京都市左京区聖護院川原町54
大隈　貞嗣	三重大学医学部医学系研究科 機能プロテオミクス(生化学)	514-8507	津市江戸橋2-174
岩井　邦充	金沢医科大学高齢医学科	920-0293	石川県河北郡内灘町大学1-1
藤井　昌学	岡山大学医学部 血液・呼吸器・腫瘍内科学	700-8558	岡山市鹿田町二丁目５番１号
小林　　果	三重大学大学院医学系研究科 環境分子医学分野	514-8507	津市江戸橋2丁目174番地
古川　絢子	三重大学大学院環境社会医学講座 環境分子医学分野	514-8507	津市江戸橋2丁目174番地
柴　加奈子	東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能	173-0015	板橋区栄町35-2
新井　秀明	東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻生命環境科学系	153-8902	目黒区駒場 3-8-1
奥野　友香	お茶の水女子大学大学院 人間文化研究科人間環境科学専攻	112-8610	文京区大塚2-1-1
中島　幸一	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
平松　伸彦	山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子情報伝達学講座	409-3898	中央市下河東1110

(所属変更)

氏名	所属	〒	住所
長岡　利栄	武蔵野大学薬学研究所 ハイテク・リサーチ・センター	202-8585	西東京市新町1-1-20
関目　綾子	東京家政大学　家政学部栄養学科 栄養生化学研究室	173-8602	板橋区加賀1-18-1
岩垣　丞恒		257-0028	秦野市東田原497-6
日比　陽子	名古屋大学医学部附属病院薬剤部	466-8560	名古屋市昭和区鶴舞町65
塚口(藤澤)裕美		921-8802	石川郡野々市町押野4-114 サンクレメンテ201
中本　英子	東京都老人総合研究所	173-0015	板橋区栄町35-2

(賛助会員所属変更)

辻　　智子	㈱ファンケル　総合研究所所長	244-0806	横浜市戸塚区上品濃12-13

(退会者)

吉岡秀幸、平井俊策、梅澤眞樹子、鈴木捷三、永井裕、柳平坦徳、岡田泰昌、岡村秋雄、依田敏行、山本欣郎、山浦玄嗣、平井豊博、慶野裕美、小島成実、鈴木信夫、岡達三、大熊勝治、山本尚吾、田口ひろみ、神田健郎、吉田啓俊、木村智美、岡田佐奈美、株式会社資生堂、株式会社河合乳酸球菌研究所

(賛助会員退会)

理研ビタミン株式会社

基礎老化学会サーキュラー　第74号

2007年5月30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

Houman, Mouse, Ratの遺伝子をノックダウン！！
siRNA設計システム

Ⅰ. siDirect®

商用版siDirect®は、東京大学西郷薫教授、程久美子助教授、森下真一教授等のウェット・ドライ研究成果および高性能siNRA配列・設計に関する基本特許等を基盤に、創薬研究に必須の機能を強化したRNAi配列設計システムです。
ライブラリの詳細は、添付のリストをご参照ください。
カイネース、イオンチャンネル、膜トランスポーター、トランスポーター、転写制御因子、核酸結合遺伝子のライブラリにつきましては、㈱RNAi社ホームページ

http://www.rnai.co.jp/products/index.html

で、遺伝子名、アクセッションナンバー、遺伝子IDなどから検索することができます。
その他のライブラリについては、弊社担当者または、㈱RNAiまでお問い合わせください。

Ⅱ siPerfect® オーダーメードsiRNA、オーダーメードキメラ

siDirectより配列を検索していただき合成するｻｰﾋﾞｽになります。
10ｎmolからmg、ｇオーダーの規模で合成致します。

仕様（10nmol規模）

価　格	非営利目的アカデミア、ライセンシー向け 1種類　¥15,000　(税別)
ご注文単位	1回当たり4種類以上のご注文より承ります。
提供形態	アニーリング済み２本鎖、カラム精製、水溶液(50μＭ) です。 （ご要望により、ドライアップもいたします。）
保証量	10 nmol ※10cmシャーレを用いて1nMでご使用の場合、約750回相当。 ※通常の実験で用いられる濃度より低い濃度で高いサイレンシング効果が得られています。
納　期	１～2週間　MITから試薬向けsiRNA製造ライセンスを受けたSigmaProligo社の国内製造拠点にて合成し、短納期を実現しました。

㈱和科盛商会
東京本社　TEL:03-3815-4041　FAX:03-3815-4048
札幌支店　TEL:011-756-1763　FAX:011-756-1763
横浜営業所　TEL:045-290-4441　FAX:045-290-4440
つくば営業所　TEL:029-837-2181　FAX:029-837-2234
URL http://www.wkm.co.jp/

企業・営利団体にご所属のお客様の場合、ご利用に先立ち、ライセンス契約を締結していただく必要があります。
商品にご興味をお持ちいただいたかたは、お問い合わせください。