

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

基礎老化研究

日本基礎老化学会第32回大会

平成21年 6月18日(木)～20日(土) 横浜市

プログラム・発表抄録

附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第82号



- 編集委員会委員長： 白澤卓二 順天堂大学大学院医学研究科 寄付講座加齢制御医学講座
〒113-8421 文京区本郷2-1-1
- 編集委員会幹事： 堀田晴美 東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 編集委員会委員： 後藤佐多良 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
- 丸山和佳子 国立長寿医療センター 老年病研究部
〒474-8511 大府市森岡町源吾36-2
- 田中雅嗣 東京都老人総合研究所 健康長寿ゲノム探索チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 戸田年総 東京都老人総合研究所 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 内田洋子 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 五味不二也 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
- 内田さえ 東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム
〒173-0015 板橋区栄町35-2
-

BIOMEDICAL GERONTOLOGY

Vol. 33 No. 2 2009

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

- Editor-in-Chief: Takuji Shirasawa, Department of Ageing Control, Graduate School of Medicine, Juntendo University, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, JAPAN
- Managing Editor: Harumi Hotta, Research Team for Functional Genomics, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Editors: Sataro Goto, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Wakako Maruyama, Department of Geriatric Research, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-2 Gengo, Morioka-cho, Obu City, Aichi 474-8511, JAPAN
- Masashi Tanaka, Research Team for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Toshifusa Toda, Research Team for Molecular Biomarkers, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Yoko Uchida, Research Team for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Fujiya Gomi, Research Team for Geriatric Disorders, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN
- Sae Uchida, Research Team for Functional Genomics, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 35-2 Sakaecho, Itabashi-ku, Tokyo 173-0015, JAPAN

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology)は、日本基礎老化学会の会誌で、年4回:2月、5月、8月、11月発行される。内容は、本学会員から投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説(老化理論を含む)、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、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、は公開される。
5. 総説、トピックスの著者には、別刷り30部を無料で進呈する。30部以上希望の場合は有料(実費)となるので、投稿・原稿提出時にその旨連絡すること。
6. 原稿の執筆に際しては、本誌の執筆要領に従うこと。

執筆要領

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

著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。2) 第2頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。3) 本文に節を設ける場合、1.、2.、3.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は1)、2)、3)・・・、a)、b)、c)・・・とする。原稿のハードコピーはA4用紙を用い、横書きにプリントする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。同時に提出するコンピュータファイルは、テキストファイルまたはMSワードファイルで(欧語・数字は半角を用いる)、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、所謂ミニレビュー。和文。
 - 1) 本文の長さ: 図、表も含めて刷り上がりで6ページ(9,600字)程度を基本とする。
 - 2) 題名: 40字以内とし、内容を的確に表したもので、且つ、読者の興味を引くよう工夫する。
 - 3) 要約およびキーワード: 要約およびキーワード(5個以内の英語)を必ず付す。要約は日本語(400字以内)、およびその英訳(200 words以内)とする。
 - 4) 用語: 本文中の用語はなるべく日本語にする。但し、欧語の方が一般的なもの、解りやすい場合は欧語でよい。外国の人名は原語、地名はカタカナで表記する。
専門用語: それぞれの専門分野の用語集に従う。動植物の学名、遺伝子名などでイタリック体で印刷されるべきものについては、原稿に下線をつけるなどして区別する。
略語: 初出箇所フルタームの後に括弧で括った略語を記入する。可能なら日本語を入れる。
文体: 「である」調とする。
数字・単位: 数字はアラビア数字とし、単位は国際単位系を用いる。
- 5) 引用・参考文献: 引用文献は論文中に引用した順に番号をつけて表示する。本文中では該当する位置に〔〕で括って表示する。1つの事柄に複数の論文を引用する場合には〔1,5,7〕または〔2-6〕のように記述する。著者名を引用する場合で3名以上の連名の時は、それ以下を“ら”を用いて省略する。末尾文献リストは引用した順とし、記載は以下の通りとする。未発表論文、私信は末尾文献リストには加えず、本文中の該当す

る位置に [] で括って表示する。

1. Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult *Drosophila melanogaster* flies. *Mol Cell Biol* 19:216-228, 1999.
 2. Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In: *Biological Effects of Dietary Restriction*, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.
 3. 仲村賢一, 下村・泉山七生貴, 田久保海巻 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. トピックス 最近の話題性のある研究及び最近行った自身の研究の紹介。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。
 4. 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。
 5. 書評 最近出版された書籍の紹介。1,600字以内。
 6. 随筆 長さは刷り上がり2頁 (3,200字) 以内。
 7. その他
 8. 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 (shirasawa@sirasawa-alc.net) または、編集幹事: 堀田晴美 (hotta@tmig.or.jp)

目 次

第32回日本基礎老化学会大会案内	1-3
会場案内	4-5
参加者・発表者へのご案内	6-7
2009年度日本老年学会総会・日本老年医学会学術集会開催のご案内	8-10
プログラム	11-24
発表抄録	25
特別講演	
シンポジウム	
日韓合同シンポジウム	
口演発表	
ポスター発表	
附	
基礎老化学会サーキュラー 第82号	

表表紙：横浜（横浜フォトギャラリー）
裏表紙：ユリの花

第32回日本基礎老化学会

(第26回日本老年学会 合同会)

平成21年6月18日(木曜日) 合同会

6月19日(金曜日) 分科会

6月20日(土曜日) 分科会

会場 パシフィコ横浜

大会長 石井直明 (東海大学医学部)

副大会長 川田浩志 (東海大学医学部)

第32回基礎老化学会開催ご挨拶

横浜開港150周年を迎える年に日本基礎老化学会第32回大会が開催されます。今回は第26回日本老年学会総会の分科会として開催されます。日本老年学会は設立50周年を迎え、記念式典や市民講座なども開催されます。大会期間中、会場周辺の赤レンガ倉庫から山下公園にかけてのベイエリアでは横浜開港150周年のさまざまなイベントが開かれます。

1990年のコロラド大学のTom Johnsonによる世界で最初の寿命遺伝子の発見が、その後の老化の分子遺伝学の飛躍的な進歩をもたらしました。その中で特筆すべきはインスリン・シグナル伝達系を介したエネルギー代謝が老化に深く関わっていることが明らかになったことです。エネルギー代謝はその副産物としてミトコンドリアの電子伝達系から活性酸素を発生させ、核酸やタンパク質などあらゆる細胞構成成分に傷害を与えて老化を促進します。これに対して生物は抗酸化機構を発達させてきました。生物の個々の寿命は活性酸素の発生量とこれに対する防御能力のバランスにより決定されていると考えられるようになりました。これらの研究は基礎研究にとどまらず、カロリー制限や抗酸化による老化予防や抗加齢の可能性を示唆したことから、一般社会からも大きな注目を集めるようになってきました。これにより、基礎老化研究者は自分の専門分野にとどまらず、社会的な要請も含めた老化研究全体を見渡すことで、自身の研究がさらに大きく発展する可能性を持つ時代になりました。

本大会では老化の基礎研究が老化予防・抗加齢にもどのように貢献できるかを考える時間を共有したいと思っています。そのため、特別講演には寿命遺伝子研究の米国NIA(National Institute on Aging)のSige Zou先生、今話題の水素水研究の日本医大の太田成男先生に、またシンポジウムにはカロリー制限・抗加齢・長寿の話題を慶應大学医学部の広瀬信義先生など4名に講演を依頼し、老化研究の将来の方向性を明らかにしたいと考えています。また韓国から10名以上の老化研究者を招待し、日韓合同シンポジウムも予定しております。さまざまな分野の多くの方に参加していただき、活発な議論をしていただきたいと思います。

なお、老年学会が展示ホールに併設する企業展示コーナーに東海大学の「産学連携プロジェクト・健康医科学研究」を出展することになりました。このプロジェクトは東海大学の医学部・体育学部と企業が連携して健康についての研究を行うものです。最新の体組成計と運動トレーニング・リハビリ用マシンを用意しますので、ぜひ訪れて健康チェックにご利用ください。

第32回 日本基礎老化学会
大会長 石井直明

第32回日本基礎老化学会

大会長 石井直明（東海大学医学部）

副大会長 川田浩志（東海大学医学部）

プログラム委員 石井恭正、安田佳代

期日 平成21年6月18日～20日（初日は合同会プログラムです）

会場 パシフィコ横浜 会議センター 413会議室：口演発表

展示会場A：ポスター発表

参加費

正会員 10,000円

学生会員 5,000円

当日会員・非会員 12,000円

ご注意：老年学会の取り決めで、会員であっても事前登録のない方は12,000円になります。参加される会員の方は6月15日までに、大会事務局まで登録をお願いいたします。

（第32回基礎老化学会大会事務局 <bioger32@m.med.u-tokai.ac.jp>）

【参加費事前振込み先】

三菱東京UFJ銀行 本厚木支店

口座番号（普通貯金口座） 265-0020432

口座名義：日本基礎老化学会 第32回大会 事務局 石井 直明

お振込みの際に、氏名と所属が分かるようにしてください。

また、「東海大医学部・石井直明、他3名」のように数名が一度に申し込まれる場合はメールにて他の方の氏名・所属をお知らせください。

事前振込みは6月10日（水）までをお願いいたします。

大会事務局

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学内

0463-93-1121 内線 2650

e-mail: bioger32@m.med.u-tokai.ac.jp

第32回日本基礎老化学会大会

大会長:石井 直明(東海大学・医学部)

副大会長:川田 浩志(東海大学・医学部)

会期:平成21年6月18日(金)~20日(土) (18日は合同会)

会場:パシフィコ横浜 〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1

<http://www.pacifico.co.jp/visitor/accessmap.html>



●交通のご案内

電車	乗車区間	所要時間	乗り換え	所要時間	備考
JR東海	浜谷駅	30分	みなとみらい駅	徒歩	3分
	新横浜駅	20分	みなとみらい線	3分	「クイーンズスクエア横浜連絡口」よりエスカレーターを乗る『2F』へ
	東京駅	25分	タクシー	7分	(東口・ボルク地下2Fより)
JR東日本	東横線	15分	JR東横東北線	3分	徒歩
	JR横浜線	3分	みなとみらい線	3分	徒歩
	JR横浜線	6分	坂本町駅	バス	7分
飛行機	成田空港	90分	みなとみらい線	3分	徒歩
	羽田空港	24分	タクシー	7分	
	羽田空港	30分	タクシー	7分	(東口・ボルク地下2Fより)

■お車ご利用の場合

出発地	所要時間	備考
【東京方面より】		
首都高速	約3分	横浜みなとみらいランプ
【関西・中部方面より】		
京名高速横浜町田IC	約10分	横浜みなとみらいランプ

■駐車場

駐車場名	台数	利用時間	料金	備考
① みなとみらい公共駐車場	1,200台(普通車)	24時間利用可	料金(30分): 260円	*平日割引 8:00~23:00 最大1,300円 *深夜割引 0:00~6:00 半額
② 臨港パーク駐車場	100台(普通車)	10:00~21:00	料金(1時間): 500円	
③ バス・大型車駐車場	40台(バス・大型車)	24時間利用可 (入出庫は7:00~22:00)	料金(30分): 500円	*深夜割引 22:00~7:00 半額

参加者・発表者へのご案内

【受付】

18日

会議センター 1階 ロビー 8時～15時30分

19日、20日

会議センター 4階 413会議室前 8時～15時30分

会期中は、受付時にお渡しするネームプレートの携帯を必ずお願いいたします。このネームプレートで老年学会と他の分科会を含め、すべての会場のイベントに参加できます。

18日のみポケット型合同プログラム・コンgresバックを配布いたします。

日本老年学会設立50周年記念式典・合同懇親会は18日（木曜日）にインターコンチネンタルホテルで18：15より開催されます。参加費は無料です。

【発表器材】

口頭発表はすべてPCプレゼンテーションとさせていただきます。

Windows Vista 搭載機を用意いたしますので、発表者は事前に会場のPC担当者にUSBメモリー、CD-ROMを利用してファイルを提出してください。対応アプリケーションはPowerPoint2003, XP, 2007です。（注）Mac PowerPointで作成された場合はWindowsに変換したファイルか、ご自身のPCをご持参ください。

【口頭発表】

一般演題の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。

プログラムの円滑な進行のために、各セッションの30分前までに発表用ファイルを受付場所にいるスライド係りにお渡しください。

【ポスター発表】

老年学会の合同ポスター発表、分科会のポスター発表ともに展示会場Aで行います。

老年学会合同ポスターに指名された方は6月18日の午前9：00までに、演題番号のところに提示してください。

ポスターは基礎老化学会誌のプログラムに掲載された演題番号のところに掲示してください。掲示スペースは90cm x 160cmです。その上に70cm x 20cmのスペースがありますのでタイトルと所属を記入した紙をお張りください。ポスターは18日より3日間張替えなしで掲示可能です。展示ホールは口頭発表の413会議室とは別の建物になっており、移動時間がかかりますのでご注意ください。奇数番号の発表者は前半1時間、偶数番号の発表者は後半1時間で説明・討論を行ってください。

【総会・評議員会】

最終日（20日）16：45より口演会場（413）にて総会を開催いたします。また名誉会員記念贈呈、基礎老化学会奨励賞の表彰を行います。

理事会を19日12：00より、評議員会を20日12：30より口演会場（413）にて開催いたします。

【基礎老化学会奨励賞】

40歳以下のエントリーされた演題（シンポジウムや日韓合同シンポジウムは対象外）を対象に理事が審査にあたり、奨励賞を若干名選びます。エントリー演題はプログラムの中やポスターの演題番号の所に表示があります。

【医療機器・薬品展示/休憩コーナー】

展示会場Aで開催されます。ここに休憩コーナーが設けられており、有料の飲み物が用意してありますのでご利用ください。

【パシフィコ横浜へのアクセス】

<http://www.pacifico.co.jp/index.html>

最寄り駅：みなとみらい線 みなとみらい駅より徒歩3分

JR線・市営地下鉄 桜木町駅より徒歩12分

横浜駅よりタクシー7分、シーバス（船）で10分

電車：東京駅より約30分、渋谷より約30分、新宿より約32分：みなとみらい駅へ

JR 東海道新幹線 新横浜駅より電車で13分、車で約30分

飛行機：羽田空港より車で約20分、バスで約40分、電車で約30分

成田空港より車・バスで約120分、電車で約100分

車：首都高速横羽線みなとみらいランプより約3分

みなとみらい公共駐車場をご利用ください

<http://www.pacifico.co.jp/visitor/parking.html>

【日本基礎老化学会】

会長 丸山直記

事務局 庶務幹事 新海正

〒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>

e-mail：jsbg@tmig.or.jp

雑誌表紙の写真（みなとみらい）は「横浜フォトライブラリー」の許可を得て掲載

雑誌裏の写真（ユリ：神奈川県花）は「花の図書館」のWeb Siteより掲載

《2009 年度日本老年学会総会・日本老年医学会学術集会開催のご案内》

会員各位

時下、会員の皆様におかれましては益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。2009 年度第 51 回日本老年医学会は第 51 回日本老年社会科学大会、第 32 回日本基礎老化学会大会、第 20 回日本老年歯科医学会大会、第 24 回老年精神医学会大会、第 8 回日本ケアマネジメント学会研究大会と合同して、第 26 回日本老年学会総会として下記のとおり開催を予定いたしております。多数ご参加くださいますようご案内申し上げます。

第 26 回日本老年学会総会	小澤 利男
第 51 回日本老年医学会学術集会会長	土居 義典
第 51 回日本老年社会科学大会会長	長嶋 紀一
第 32 回日本基礎老化学会大会会長	石井 直明
第 20 回日本老年歯科医学会大会会長	山根 源之
第 24 回日本老年精神医学会会長	鹿島 晴雄
第 8 回日本ケアマネジメント学会研究大会	橋本 泰子

会 期 : 2009 年 6 月 18 日 (木曜日) , 19 日 (金曜日) , 20 日 (土曜日)
会 場 : パシフィコ横浜・ヨコハマグランドインターコンチネンタルホテル
(横浜市西区みなとみらい)

第 26 回日本老年学会総会

会長 : 小澤 利男 (高知大学名誉教授・東京都老人医療センター名誉院長)
学会テーマ : 老年学が未来を拓く : よりよい高齢社会の構築に向け

<http://jgs2009.umin.jp/>

会長講演（シンポジウム II 基調講演）（6月18日午後）

人間の学としての老年学：老年学の過去，現在そして未来

司会：折茂 肇（健康科学大学）
小澤 利男（高知大学名誉教授・東京都老人医療センター名誉院長）

招請特別講演（6月18日午前）

宇宙から見た生老病死

司会：小澤 利男（高知大学名誉教授・東京都老人医療センター名誉院長）
松井 孝典（千葉工業大学惑星探査研究センター）

シンポジウム I（6月18日午前）

老衰の成因と対策

司会：柴田 博（桜美林大学老年学）
鳥羽 研二（杏林大学高齢医学）

1. 加齢医学から見た老衰

橋爪 潔志（信州大学老年科）

2. 社会学からみた老衰の成因と対策

古谷野 亘（聖学院大学人間福祉学科）

3. 老年基礎老化学から老衰のしくみと対策を考える

後藤佐多良（順天堂大学スポーツ健康医科学研究所）

4. 口腔の老衰とその対策

羽村 章（日本歯科大学総合診療科）

5. 頭がかたくなるとは

鹿島 晴雄（慶應義塾大学精神神経科）

6. 老衰とその予防—介護ケアシステムから見た自立支援と介護予防

井形 昭弘（名古屋学芸大学）

シンポジウム II（50周年記念）（6月18日午後）

老いるということ

司会：大内 尉義（東京大学加齢医学）
長嶋 紀一（日本大学心理学）

基調講演（会長講演）

人間の学としての老年学：老年学の過去，現在そして未来

小澤 利男（高知大学名誉教授・東京都老人医療センター名誉院長）

1. 老化学説と老化制御

白澤 卓二（順天堂大学加齢制御医学）

2. 霊長類学からみた老化

松沢 哲郎（京都大学霊長類研究所）

3. 老化と病と終末期医療

大井 玄（東京大学名誉教授）

4. 人生の「第4期」を生きる

秋山 弘子（東京大学高齢社会総合研究機構）

5. 認知の生涯発達

鈴木 忠（白百合女子大学児童文化学科発達心理学）

合同ポスターセッション（6月18日午前）

認知症

ランチョンセミナー

記念式典

合同ポスター一覧 6月18日 9:00より 展示ホールA

ブロック	座長	所属(座長)	所属(演者)	演者	所属(演者)	演題名
臨床	本間 昭	東京都老人総合研究所 自立促進と介護予防研究チーム 研究部長	1	片桐 陽香	日本歯科大学附属歯科 口腔介護・リハビリテーションセンター	認知症高齢者の食の自立と嚥下事故
			2	矢野 直美	東京都老人総合研究所 自立促進と介護予防研究チーム	3年間の認知症予防プログラムの効果
			3	米山 武義	米山歯科クリニック(静岡県)	専門的口腔ケアは、要介護高齢者の認知機能の低下を抑制する
			4	田淵 登	慶應義塾大学病院 精神・神経科	慶應義塾大学病院メモリークリニックの現状
			5	矢田部 裕介	熊本大学医学部附属病院神経精神科	精神科病院認知症専門外来に求められる機能
			6	河野 直子	名古屋大学老年科	MMSE24点以上の高齢者群における認知症の検索
			7	平野 浩彦	東京医科歯科大学長寿医療センター(旧東京都老人医療センター)	認知症を有する要介護高齢者を対象とした口腔機能に関する実証調査報告
			8	吉丸 公子	埼玉医科大学神経内科・脳卒中内科	アルツハイマー病におけるVSRADを用いたBrodmann各領域脳萎縮率の発症年齢による比較
			9	竹内 翔	大阪市立大学老年内科・神経内科	PIB-PETの再現性評価と脳内アミロイド蓄積の追跡検査
			10	田中 稔久	大塚大学大学院医学系研究科 精神医学	認知症研究の発展と神経「PSYCHOGERIATRICS」について
基礎	丸山 匡記	東京都老人総合研究所	11	内田 洋子	東京都老人総合研究所老年病チーム	ADマウスモデル脳でのβアミロイド抽出を可能にした蛍光プローブ
			12	篤谷 博	都老人研	N-アセチルグルコサミン転移酵素IIIによるβアミロイド産生の抑制
			13	武田 朱公	大阪大学臨床遺伝子治療学/老年腎臓内科	アルツハイマー病と糖尿病の相互的発症修飾機構の解明:新規病態合併モデル動物の作成とその解析
			14	柴田 隼人	即天堂大学医学部精神医学教室	アルツハイマー病の症例-対照研究(遺伝子)について
			15	三浦 正巳	都老研・老化ガノム機能	GABA性の抑制低下とうつ病様行動異常
			16	渡邊 裕	東京歯科大学オーラル・ディズ・口腔外科学講座	阻害は認知症予防に効果があるか~脳磁図による検討~
			17	川西 克弥	東京歯科大学 歯学部 口腔神経科学・発育学 総合歯学部学外研	阻害機能が脳梗塞発症後の経過に及ぼす影響
			18	内田 さえ	東京都老人総合研究所	ニコチン受容体の長期刺激が大脳皮質血管拡張反応に及ぼす影響
			19	及川 伸二	三重大学・医・環境分子医学	虚血再灌流サル海馬における/酸化損傷タンパク質のプロテオミクス解析
			20	中島 円	即天堂大学 脳神経外科	脳内leucine-rich alpha-2-glycoproteinの局在と機能解析
社会福祉	逸藤 英俊	国立長寿医療センター 包括診療部	21	金 高剛	大阪府立大学大学院 博士後期課程	認知症における住民啓発への取組み
			22	薄田 道	社会福祉法人中田市社会福祉協議会 中田市自立支援センター	「地域でできる認知症ケア」第一報
			23	佐々木 心彩	日本大学文理学部	認知症ケアに対する意識と認知症介護の成功体験との関係
			24	松井(山口)由実	大正大学非常勤講師	ひとり暮らしの認知症の人が地域で暮らしたけるための支援
			25	浅川 典子	埼玉医科大学保健医療学部	一人暮らし認知症高齢者に対するケアマネジャーの支援に関する研究
			26	野田 和恵	神戸大学大学院保健学研究科	認知に問題のある高齢者の家電使用を伴う日常生活調査
			27	富加見 佳代	株式会社フジケア	グループホームに夫婦で入居して夫の突然の死に対する妻への支援の一考察
			28	下山 久之	名古屋文理大学短期大学部	認知症ケアにおける視察式評価法活用の意義と課題
			29	富山 陽子	あかゆら小規模多機能型居宅介護支援事業支所	小規模多機能型ケアマネジメンツのメリットを実感して
			30	村山 憲男	即天堂東京江東高齢者医療センター	家族介護者向けアルツハイマー病重症度評価票作成の試み

プログラム概要

6月18日（木曜日）

8:00 受付開始 会議センター 1階 ロビー

6月19日（金曜日）

8:00 受付開始 会議センター 4階 413会議室前

9:00 開会挨拶

9:10 口演発表 I 「ストレス」

10:10 口演発表 II 「脳・神経」

11:00 コーヒーブレイク

11:10 特別講演 1

「The Beneficial Effects of Long-Term Cranberry Supplementation on Aging」

12:00 昼食 理事会

13:30 口演発表 III 「細胞個体老化」

14:50 コーヒーブレイク

15:00 日韓合同シンポジウム

6月20日（土曜日）

8:00 受付開始 会議センター 4階 413会議室前

9:00 口演発表 IV 「傷害・カロリー制限」

10:00 コーヒーブレイク

10:30 ポスター発表 (会場 展示ホール A)

12:30 昼食 評議委員会

14:00 特別講演 2 「水素分子による抗酸化治療法・抗酸化予防法の開発」

14:45 シンポジウム 「老化制御のメカニズムから対策まで」

16:45 総会・奨励賞受賞式

演題番号に下線がある発表が奨励賞対象者

6月19日（木曜日）

会場：パシフィコ横浜

8:00 受付開始

9:00 開会挨拶 石井直明（東海大学医学部）

9:10～10:10 口演発表 I 「ストレス」

座長 佐々木徹・新海正（都老人研）

OS-01

老化促進モデルマウス SAMP1 免疫系の酸化障害に対する感受性について
(第2報)

高橋明夢、細川友秀

京都教育大学・理学科・生命科学

OS-02

活性酸素の脳内分布と生成機序に関する研究

佐々木徹¹、加賀美信幸^{1,2}、茂木翔一^{1,3}、青崎敏彦⁴、金子孝夫¹

都老研・¹レドックス制御、⁴神経回路動態、²東京医薬専門学校・生命工学技術、³東京理大院・放射線生命科学

OS-03

自然発症矮小ラットの寿命延長に対する皮下脂肪の影響

新海正¹、金子孝夫¹、佐々木徹¹、田原正一¹、野本茂樹²、野本恵美²、
倉本和直³、近藤昊⁴

¹都老人研 レドックス、²都老人研 運動自律、³都老人研 動物施設、⁴人間総合科学大 人間科学

OS-04

新しいドライアイモデルマウス：酸化ストレスによる涙腺機能への影響

内野裕一^{1,2}、宮沢正樹¹、谷河麻耶¹、尾内宏美¹、安田佳代¹、切無沢美香¹
石井直明¹、坪田一男²

¹東海大学医学部分子生命科学 ²慶應義塾大学医学部眼科学教室

OS-05

VC 欠乏状態におけるビタミンCトランスポーター (SVCT) の動態解析

天野晶子^{1,2}、島田信子¹、相垣敏郎²、丸山直記¹、石神昭人^{1,3}

¹都・老人研 老化制御、²首都大・院 細胞遺伝、³東邦大・薬・生化学

OS-06

CuZn-SOD 欠損マウスにおける皮膚の菲薄化およびコラーゲン形成異常

村上一馬¹、稲垣潤^{1,2}、斎藤充³、池田泰隆^{1,2}、津田千鶴¹、野田義博¹
川上哲^{1,2,4}、白澤卓二^{1,2,5}、清水孝彦^{1,2,4}

¹都老人研、²アンチエイジングサイエンス、³慈恵医大・整形外科、⁴東農工院
農・応生化、⁵順大院医・加齢制御

10:10~11:00 口演発表 II 「脳・神経」

座長 内田さえ・三浦正巳 (都老人研)

OS-07 (合同ポスター No. 12)

N-アセチルグルコサミン転移酵素IIIによるβアミロイド産生の抑制

萬谷博、赤阪-萬谷啓子、櫻井洋子、齊藤祐子、村山繁雄、遠藤玉夫
都老人研

OS-08 (合同ポスター No. 18)

ニコチン受容体の長期刺激が大脳皮質血管拡張反応に及ぼす影響

内田さえ¹、堀田晴美¹、川島紘一郎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武蔵野大学 薬学研究所

OS-09 (合同ポスター No. 19)

虚血再灌流サル海馬における酸化損傷タンパク質のプロテオミクス解析

及川 伸二¹、山田 智子¹、小林 果^{1,2}、古川 絢子³、山嶋 哲盛⁴

¹三重大院・医・環境分子医学、²学振特別研究員 DC、³愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理、⁴金沢大院・医・再生脳外科学

OS-10

セサミン代謝物は ERK1/2 の活性化を介して PC12 細胞の神経細胞分化を誘導する

浜田奈々子¹、藤田泰典¹、田中亜莉沙¹、直井 信¹、野澤義則¹、伊藤雅史¹

小野佳子²、北川義徳²、富森菜美乃²、木曾良信²

¹岐阜県国際バイオ研究所、²サントリー健康科学研究所²

OS-11 (合同ポスター No. 15)

GABA 性の抑制低下とうつ病様行動異常

三浦正巳¹、富田滋²、間宮隆吉³、坂巻大岳²、増田正雄¹、丹羽美苗³

亀山勉⁴、小林淳哉²、井脇有香²、今井早希²、石川明²、阿部訓也⁵

吉村崇²、鍋島俊隆³、海老原史樹文²、青崎敏彦¹

¹都老研・老化ゲノム機能、²名古屋大・農、³名城大・薬、⁴ジャパン精神薬理研、理研・⁵バイオリソースセンター

11:00~11:10 コーヒーブレイク

11:10~12:00 特別講演 1

座長 下川功 (長崎大)

The Beneficial Effects of Long-Term Cranberry Supplementation on Aging
Sige Zou

National Institute on Aging

12:00~13:30 昼食

12:10 理事会 (413会議室)

13:30~14:50 口演発表 III「細胞個体老化」

座長 磯部健一 (名古屋大)・高橋良哉 (東邦大)

OS-12

染色体安定分配に必須な動原体タンパク質 CENP-A と細胞老化機構の機能的
関連

前原佳代子

久留米大学 分生研 細胞工学

OS-13

細胞老化に伴う中心体異常の解析

大島 晋

埼玉医科大学・中央研究施設・形態部門

OS-14

老化に伴う B 細胞発生、分化の変化；骨髄内骨髄移植による老化 B 細胞の若
返りの可能性 II.

磯部健一¹、樋田大輔^{1,2}、西尾尚美¹、伊藤佐知子¹

名古屋大学医学部¹免疫学、²整形外科²

OS-15

老化促進モデルマウス (SAMP1) を用いた還元型コエンザイム Q10 の抗老化作
用の解明：genome wide transcript profiling 解析

樋口京一¹、Constance Schmelzer²、澤下仁子¹、久保博司³、巖 景民¹

張 蓓茹¹、森 政之¹、細江和典³、北野光昭³、Frank Döring²

¹ 信州大学医学系研究科加齢生物学分野、² Dept. Mol. Nutrition, Inst.
Human Nutrition & Food Sci. Christian-Albrechts-Univ. of Kiel, Germany,

³ カネカ フロンティアバイオ・メディカル研究所

OS-16

AIN93G 飼育による老化促進モデルマウス (SAM) R1 系における脂肪蓄積

東邦大・薬・生化学

高橋良哉、田中(福井)ゆか

OS-17

Myeloablation 後の B 細胞造血の回復は加齢による造血微小環境の機能低下
により遅延する

壺井 功¹、原田智紀¹、平林容子²、菅野 純²、井上 達³

相澤 信¹

¹ 日大医・機能形態学、国立医衛研・² 毒性部・³ 安全性生物試験研究センター

OS-18

マウス腹腔マクロファージ食食機能の加齢変化 (第 2 報)

西岡敬介、細川友秀

京都教育大学・理学科・生命科学

OS-19

メダカは生涯を通じて高いテロメラーゼ活性を有しているにもかかわらず加齢に伴いテロメア長が短縮する

畠山仁^{1,2}・山崎啓美¹・仲村賢一²・泉山一下村七生貴²・土田修一¹

石川直²・田久保海誉²

¹日獣大・比較細胞生物, ²都老人研・老年病のゲノム

15:00~17:30 日韓合同シンポジウム

座長 Eun Seong Hwang (University of Seoul)・

Masashi Tanaka(Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)

K-01

Does longevity-associated haplogroup D4a protect against deletions of mitochondrial genome?

Masashi Tanaka

Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

K-02

p-Erk1/2 phosphorylates Sp1 on serine⁵⁹ and regulates cellular senescence via transcription of p21^{Sdi1/Cip1/Waf1}

Hong Seok Kim and In Kyoung Lim

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Ajou University School of Medicine

K-03

Mitochondrial oxidative stress and Reproductive aging

Takamasa Ishii and Naoaki Ishii

Department of Molecular Life Science, Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine

K-04

Pharmacologic interventions to probe mechanisms that extend longevity in *Drosophila*

Kyung-Jin Min¹, Byung-Sup Lee², Kyu-Sun Lee³, Kwon Yu³, Se-Yoon Um⁴, Hyun-Jin Jeon⁴, Dae-Sung Hwangbo⁵, Daniel E.L. Promislow⁵, Marc Tatar⁶

¹Department of Natural Medical Sciences, Inha University, Incheon, Korea,

²Department of Biological Sciences, Inha University, Incheon, Korea, ³Aging

Research Center, KRIBB, Daejeon, Korea, ⁴Insan Daejin Highschool, Goyang,

Korea, ⁵Department of Genetics, University of Georgia, Athens, GA USA,

⁶Department of Ecology and Evolutionary Biology, Brown University, Providence, RI USA

K-05

Histone deacetylase SIRT6 regulates chromatin structure and aging pathways

Eriko Michishita, Katrin F. Chua

Stanford University, School of medicine, California, USA

K-06

γ -secretase mediates oxidative stress-induced expression of β -secretase resulting in A β production of Alzheimer's disease

Dong-Gyu Jo

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University

6月20日(土曜日)

9:00~10:00 口演発表 IV「傷害・カロリー制限」

座長 樋上賀一(東京理科大)・千葉卓哉(長崎大)

OS-20

創傷治癒における自己組織結合抗体の役割と年齢変化

西尾尚美、伊藤佐知子、磯部健一

名古屋大学医学部免疫学

OS-21

DNA 損傷応答因子 Chk2 欠損による早期老化症モデルマウスの寿命延長

松本 恵¹、鈴木今日子^{1,2}、大田久美子¹、新飯田俊平¹、本山昇^{1,2}

¹国立長寿医療センター・研、²名大院・医・基礎老化科学

OS-22

DNA 損傷誘導性アポトーシスにおける Chk1 の限定分解を介したアポトーシスシグナル制御

沖田直之¹、吉村美幸²、渡辺和史¹、坂上徹¹、近江恵理²、田沼靖一²

樋上賀一¹

¹東京理科大学薬学部分子病理薬物代謝学研究室 ²東京理科大学薬学部生化学研究室

OS-23

カロリー制限に伴うラット白色脂肪組織でのプロテオーム解析

小島由美子¹、沖田直之¹、山内亜希子¹、渡邊恭子¹、中村 愛²、戸田年総²

樋上賀一¹

¹東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、²東京都老人研 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

OS-24

断続的飢餓による寿命延長におけるストレス応答性 MAP キナーゼ KGB-1 の役割

宇野雅晴、本城咲季子、西田栄介

京都大学大学院 生命科学研究科

OS-25

ほ乳類におけるカロリー制限のメカニズム：寿命遺伝子モデルからの洞察

下川 功

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

10:00~10:30 コーヒーブレイク (会場移動)

10:30~12:30 ポスター発表 (会場は展示ホールA)

12:30~14:00 昼食 12:45 評議委員会(413会議室)

14:00~14:45 特別講演 2

座長 丸山直記 (都老人研)

水素分子による抗酸化治療法・抗酸化予防法の開発

太田成男

日本医科大学大学院加齢科学系細胞生物学分野

14:45~16:45 シンポジウム「老化制御のメカニズムから対策まで」

座長 石神昭人 (東邦大)・丸山光生 (長寿研)

線虫 *C. elegans* における食餌制限による寿命延長の分子機構

本城咲季子、山本拓也、宇野雅晴、西田栄介

京都大学大学院 生命科学研究所 シグナル伝達学分野

カロリー制限による抗老化作用の分子メカニズム：代謝・老化・寿命調節における中枢の役割

千葉卓哉、下川 功

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科探索病理学

東海大学東京病院抗加齢ドック 3 年間の成果：準備から運営そして健康改善効果について

西崎泰弘¹、桑平一郎¹、久保明¹、谷野隆三郎¹、川田浩志²、猪子英俊²

石井直明²

¹東海大学医学部附属東京病院、²東海大学医学部ライフケアセンター

長寿遺伝子の探索—百寿者から超百寿者調査へ—

広瀬信義・新井康通、小島俊男¹

慶應義塾大学医学部内科 (老年内科)、¹理研

16:45 総会・奨励賞授賞式

分科会ポスター発表（展示ホール A）

10:30~11:30 奇数番号 発表・討論

11:30~12:30 偶数番号 発表・討論

P-01

酸化ストレスによる Hsp90 複合体型 Lamin A/C 量の変化

中村 愛¹、森澤 拓¹、大海 忍²、高村千鶴子²、福田宏之²、戸田年総¹

¹都老人研・老化ゲノムバイオマーカー ²東大医科研・疾患プロテオミクス
ラボラトリ

P-02（合同ポスター No. 11）

AD マウスモデル脳での B アミロイド検出を可能にした蛍光プローブ

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-03

Tet-*mev-1* コンディショナルトランスジェニックマウスにおける眼球の加齢
変化

尾内宏美^{1,2}、宮沢正樹²、石井恭正²、内野裕一^{2,3}、安田佳代²

切無沢美香²、石井直明²

¹東海大学医学部眼科学、²東海大学医学部基礎医学系分子生命科学、³慶応大
学医学部眼科学

P-04

産卵鶏における組織中アスコルビン酸および SMP30 レベルに及ぼす誘導換羽
の影響

丸山直記¹、ニンイーソウ²、近藤嘉高¹、石神昭人¹、八代田真人²、大谷滋²

¹東京都老人総合研究所、²岐阜大学応用生物科学部

P-05

線虫 *C. elegans* における SOD-1 欠失は、細胞内 ROS 局在の変化と遺伝子発現
の機能的補完を引き起こす

築瀬澄乃^{1,2}、小野寺章²、P. テデスコ³、T. E. ジョンソン³、石井直明²

¹大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科、²東海大学医学部分子生命
科学、³Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado at
Boulder

P-06

ヒト SMP30/GNL 生理機能の解明-デヒドロアスコルビン酸分解活性の検討-

相澤真悟^{1,2}、半田節子¹、相垣敏郎²、丸山直記¹、石神昭人^{1,3}

¹都老人研・老化制御、²首都大・細胞遺伝、³東邦大薬・生化

P-07

高濃度水素溶解水の飲用による脳での活性酸素の増加抑制効果

佐藤安訓¹、佐々木徹²、高橋良哉¹、丸山直記³、石神昭人^{1,3}

¹東邦大・薬・生化学、²都老人研・レドックス制御、³都老人研・老化制御

P-08

サリチル酸のラジカル捕捉反応を用いた組織ヒドロキシラジカルの測定

茂木翔一^{1,2}、加賀美信幸¹、金子孝夫¹、小島周二²、佐々木徹¹

¹都老研・レドックス制御、²東京理大院・放射線生命科学

P-09

線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた酸化ストレス高感受性変異体 *oxy-4* の解析

藤井道彦、鹿谷一樹、鮎沢大

横浜市立大学 生命ナノシステム科学研究科

P-10

加齢性神経変性疾患における封入体形成への aggresome の関与

千葉陽一、島田厚良、武井史郎、河村則子、石井さなえ、古川絢子

細川昌則

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 病理

P-11

固相抽出法と HPLC-ECD 法の組合せによる血清中 8-OHdG の測定

小出哲^{1,2}、木下裕梨²、伊藤成史²、木村純²、横山憲二¹、軽部征夫^{1,3}

¹産業技術総合研究所バイオ技術産業化センター、²(株)タニタ、³東京工科大学

P-12

F 型 apoA-II マウスは老化アミロイドーシスを発症しない：新規アミロイドーシス抵抗性マウスとその抵抗メカニズム

澤下仁子、張 蓓茹、森 政之、樋口京一

信州大学大学院 医学系研究科 加齢生物学分野

P-13

前脳基底部刺激はニコチン受容体の活性化を介して大脳皮質で NGF 分泌を促すが、この反応は老齢ラットで消失する

堀田晴美、鍵谷方子、近藤真啓、内田さえ

東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

P-14

新規神経保護因子の β -アミロイドによる誘導

東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析チーム

五味不二也、内田洋子

P-15

Neuroprotective role of senescence marker protein 30 in MPTP induced Parkinson's disease model

Hyun Soo Kim, Hee Ra Park and Jaewon Lee.

Pusan National University

P-16

Suppressive effects of resveratrol on the neural progenitor cell proliferation and adult hippocampal neurogenesis

Hee Ra Park, Eun Ji Gong, Mi Eun Kim, Young Ju Park and Jaewon Lee.

Pusan National University

P-17

卵巣支配自律神経の刺激がラット卵巣からのエストラジオール分泌に及ぼす影響

鍵谷方子^{1,2}、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人間総合科学大学 人間科学部

P-18

軽い機械的な皮膚刺激は、無髄求心性 C 線維の興奮によって引き起こされる体性-心臓交感神経性 C 反射を抑制する

渡辺信博、内田さえ、堀田晴美

東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

P-19

MuSK は神経筋シナプスの維持に重要である一研究モデル動物の確立

森秀一，久保幸穂，秋好沢諭，山田茂，宮崎剛，重本和宏

東京都老人総合研究所老化ゲノムバイオマーカー

P-20

糸球体上皮細胞の主要シアロタンパク質 podocalyxin： ラットにおける加齢変化

大寺恵子、高橋良哉

東邦大・薬・生化学

P-21

高脂肪食負荷による老化促進モデルマウス SAMP8 の肥満

田中(福井)ゆか、高橋良哉

東邦大・薬・生化学

P-22

Thymic structural changes in immune aging

Mohammad Nizam uddin, Naomi Nishio, Sachiko Ito and Ken-ichi Isobe

Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine

P-23

寿命方程式による生存曲線・死亡率曲線の線虫 *C. elegans* での定量的分析評価

須田 斎

東海大学生物科学研究科生物科学専攻

P-24

Screen of the genes controlling lifespan in *Drosophila melanogaster*

Joong-Jean Park

Korea University College of Medicine, Department of Physiology

P-25

The Mitochondrion: a Possible Center for Lifespan

Cheol-Koo Lee

Division of Biotechnology, College of Life Sciences & Biotechnology, Korea University

P-26

Mitochondrial quality maintenance through metabolic modulation

Department of Life Science, University of Seoul

Hyun Tae Kang and Eun Seong Hwang

P-27

老齢マウスで見いだされた抑制型補助刺激シグナル受容体 (PD-1) 陽性 CD4⁺ T 細胞の性質

猪股光司、嶋田有紀子、林 昌美、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

P-28

D-アスパラギン酸含有蛋白質のスクリーニング法の開発

木野内忠稔¹、加藤くみ子²、藤井紀子¹

¹京都大学・原子炉実験所、²国立医薬品食品衛生研究所・薬品部

P-29

DXA 法による実験動物の大腿骨測定

田中 慎・辻尾 祐志

国立長寿医療センター加齢動物育成室

P-30

Survival of Common Marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*)

Shin TANAKA, Masashi TSUJIO, Ryoichi SAITO

Animal Facility for Aging Research (AFAR), National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG)

P-31

Diets modulate frequencies of subsets of progenitor's stem cells in mouse bone marrow

Trindade LS¹, Nagai K², Yamaza H¹, Chiba T¹, Shimokawa I¹

¹Investigative Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences ²Transfusion Service, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

P-32

A Potential Therapeutic Role of GSK-3 β -Nrf2 Signaling Pathway in Alzheimer's Disease

Jung-Hee Jang

College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

P-33

Effects of secretory phospholipase A2 on cellular senescence

Jae-Ryong Kim

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

P-34

Enhancement of p53-mediated base excision repair (BER) under the redox modulation in the presence of antioxidant selenomethionine (SeMet)

Young R. Seo

Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyung Hee University

P-35

脂肪細胞の分化成熟過程における p53 の代謝関連遺伝子発現への影響

松島慎吾、三上健太郎、沖田直之、樋上賀一

東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室

P-36

Physiological function of cellular senescence gene, TARSH

Takeshi Wakoh¹, Masataka Sugimoto¹, Kunihiko Terauchi², Jun-ichi Shimada² and Mitsuo Maruyama¹

¹Dept. Mech. Aging, NILS, NCGG, ² Dept. Chest Surg, Kyoto Pref Univ.

P-37

カロリー制限時の白色脂肪組織における Srebp1 支配的遺伝子発現変動の網羅的解析

仲條 良和¹、沖田 直之¹⁾、伊藤 麻希子²、鈴木 智典²、宮崎 智²

山座 治義、千葉 卓哉³、下川 功³、樋上 賀一¹

¹東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、²東京理科大学大学院 薬学研究科 生命情報科学研究室 ³長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 探索病理学

P-38

脂肪特異的 PPAR γ ノックアウトマウス脂肪組織における長期カロリー制限にともなう遺伝子発現プロフィール

岡崎達哉¹、沖田直之¹、山座治義²、千葉卓哉²、下川 功²、樋上 賀一¹

¹東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 探索病理学

P-39

カロリー制限による代謝の変化における neuropeptide Y の重要性

千葉卓哉¹、小松利光¹、林 洋子¹、山座治義¹、樋上賀一²、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東京理科大学大学院薬学研究科分子病理・薬物代謝学

P-40

肝蛋白質発現の年齢軸変動プロファイル

倉地須美子、Tatiana Bolotova、藤田弥佳、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

第32回日本基礎老化学会大会

発表抄録

Abstracts

***The 32nd Annual Meeting of
The Japan Society for Biomedical Gerontology***

特別講演 1

The Beneficial Effects of Long-Term Cranberry Supplementation on Aging

Laboratory of Experimental Gerontology, National Institute on Aging

Min Zhu, Thomas Alberico, Jingping Hu, and Sige Zou* (* presenter)

Consumption of fruits has been long known to have numerous beneficial effects on human health. Cranberry is one of the popular fruits, which has anti-microbial infection, anti-inflammation and anti-carcinogenesis functions. However, not much is known about the effects of cranberry consumption on aging and aging-related changes. Here we will present a multi-species study to address these questions. To evaluate the effect of cranberry supplementation on aging, we have measured lifespan of flies fed a highly concentrated and water soluble cranberry extract for their adult lifetime. We have found that the cranberry extract significantly increases lifespan of flies, suggesting that cranberry has anti-aging effect. To investigate the potential anti-aging effects of cranberry in higher organisms, male Fisher-344 rats of 6-month old have been fed a cranberry-containing diet for 16 months. We have evaluated the effects of a long-term cranberry supplementation on the age-related changes in endocrine pancreas in terms of insulin secretion and beta-cell mass. We have found that cranberry delays the age-related decline of fasting plasma insulin and increases beta-cell mass compared to the control rats. This suggests that cranberry can maintain the capacity of beta-cell mass to compensate for changes in functional demand for insulin with increasing age. Taken together, our multi-species study reveals the anti-aging effects of cranberry supplementation and further supports the health benefits of cranberry consumption in human.

This research was supported in part by the Intramural Research Program of the NIH, National Institute on Aging and by the Cranberry Institute.

Keywords: Aging, lifespan, Cranberry, beta-cell mass, insulin release

特別講演 2

水素分子による抗酸化治療法・抗酸化予防法の開発

日本医科大学大学院加齢科学系細胞生物学分野

太田成男

水素分子(H₂)は、細胞内の・OH を選択的に還元し、酸化ストレスに対して効果的に細胞を保護することを明らかにした。水素分子は、生体膜を速やかに通過し細胞小器官にも速やかに到達する。

水素ガスを吸入させると水素分子は体内に吸収され、血液中の水素濃度を上昇させた。そして、虚血再灌流により発生する強い酸化ストレスから、脳、肝臓、心臓を保護した。臓器移植に伴う酸化ストレスに対しても効果的であった（米国ピッツバーグ中尾ら）。さらに、水素分子を溶解した生理的食塩水（水素生食）の静脈注射の効果が報告されている（中国上海 Sun ら）。

水素分子を体内に取り入れる方法としては、水素分子を溶解した水（水素水）を飲ませることが最も容易である。水素は大気圧中で 0.8mM 程度まで溶解する。水素水を飲ませると、血液中の水素濃度が上昇し、肝臓などの臓器でも水素濃度の上昇が観察されるので、水素分子は体内に取り込まれることがわかる。水素水の飲用効果は様々な動物実験より明らかにされた。長期身体拘束による認知機能低下、動脈硬化、シスプラチン（抗がん剤）による腎障害が抑制された。パーキンソンモデルに対しては治療効果が見られた（名古屋大大野ら）。また、ビタミン C 合成欠損マウスでは水素水の飲用により脳の活性酸素産生が抑制される（東邦大石神ら）。

以上の結果は動物実験により得られた結果で、臨床試験の報告はまだ一報（梶山ら）であるが、今後臨床試験によって水素水の効果がより明らかにされることが期待される。虚血再灌流などの急性の酸化ストレスに対しては、水素ガスの吸入あるいは水素生食の点滴、慢性の酸化ストレスには水素水の飲用が有望であると期待される。

（文献）<http://hra-japan.org/paper.htm> 参照

Keywords: antioxidant; dehydrogen; ischemia/reperfusion; oxidative stress; preventive medicine.

シンポジウム

S-01 線虫 *C. elegans* における食餌制限による寿命延長の分子機構

本城咲季子、山本拓也、宇野雅晴、西田栄介
京都大学大学院 生命科学研究所 シグナル伝達学分野

酵母からげっ歯類まで幅広い種において、食餌制限によって寿命が延長される。食餌制限の手法は、慢性的に摂取カロリーを制限するカロリー制限と、飢餓と自由摂食を繰り返させる断続的飢餓の二種類に大きく分けることが出来る。我々は、線虫の寿命が断続的飢餓によって約60%延長される事を見出し、無脊椎モデル生物における断続的飢餓のアクセシ系を確立した。我々は既知の寿命制御遺伝子やエネルギー状態によって活性を制御されている遺伝子の食餌制限における役割を解析した。その結果、過栄養状態で Rheb の発現を阻害すると寿命の延長が観察された。この時、カロリー制限による寿命延長に必要な転写因子、*pha-4* の発現が上昇していた。一方、Rheb/TOR 経路を阻害すると、断続的飢餓による寿命延長は抑制された。マイクロアレイを用いて飢餓による遺伝子発現の変化を解析した結果、Rheb/TOR 経路が、インスリン様シグナルのエフェクターである転写因子 *daf-16* を介して、重要な役割を果たしている事がわかった。さらに、インスリン様シグナル経路のアゴニストである *ins-7* の発現が Rheb/TOR の活性の低下により上昇していた。また、長寿であるインスリン/IGF レセプター *daf-2* 変異体、その下流で働く転写因子の *daf-16*、*hsf-1* の各変異体では断続的飢餓による寿命延長が部分的に抑制された。これらの結果から、Rheb/TOR シグナルは断続的飢餓において、部分的にインスリン様シグナルを介して寿命を制御することがわかった。すなわち、Rheb/TOR シグナル伝達経路が、過栄養状態では *pha-4* の抑制を介して老化を促進するが、断続的飢餓においてはインスリン様シグナルの低下を介して老化を抑制しており、シグナルの文脈に応じて寿命を正にも負にも制御する事を示した。

東海大学東京病院抗加齢ドック3年間の成果： 準備から運営そして健康改善効果について

S-03

西崎泰弘 1)、桑平一郎 1)、久保明 1)、谷野隆三郎 1)、川田浩志 2)、猪子英俊 2)、石井直明 2)
東海大学医学部付風東京病院 1)、東海大学医学部ライフケアセンター 2)

東海大学医学部付風東京病院では、2006年6月より大学病院としては先駆的に「抗加齢ドック」を開院した。我々はこれに先行し、一般ドック受診者516名にアンケート調査を行った。その結果、87.6%が抗加齢に興味を持ち、4.7%がすでに実践していると答えた。血清脂質、動脈硬化度、酸化・抗酸化マーカー、各種ホルモン、体組成分析など約80項目を採用し、価格は12万円と8万円台に設定した。抗加齢専門医、サプリメントアドバイザー、スポーツ医学専門医、管理栄養師が検査結果の評価と紙上アドバイスをを行うとともに、抗加齢専門医が30分間の個別面接指導を行う体制を整えた。2009年1月時点における受診者は480名で、男女比は5.6:4.3、平均年齢62.5才、47%が一般ドックを併用し、13%が反復受診者であった。受診動機としては、43%がマスコミを、また14%がホームページからの情報により受診した。サプリメント常用者は61%、運動習慣は73%が持ち、全体に健康意識が高かった。受診後調査では、86%が満足と答えたが、21%が面談時間を短いとし、健康意識の高さが短かさを感じさせた可能性が考えられた。約2年時点の反復受診者25名のデータ解析では、adiponectin と HDL-C が有意に上昇しており、さらに DHEA-S の上昇傾向とフリーテストステロンの上昇が示された。この事より、詳細な現状分析にもとづく多方面からの指導的介入によって、動脈硬化の進展が遅延できる可能性が示されるとともに、加齢による低下が明らかなホルモン系においても、一定の効果が発揮できる可能性が示された。

Keywords : 抗加齢ドック、指導的介入、adiponectin

S-02 カロリー制限による抗老化作用の分子メカニズム： 代謝・老化・寿命調節における中枢の役割

千葉卓哉、下川 功
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科探索病理学

酵母や線虫などの下等生物から、齧歯類などの高等生物に至るまで、食餌エネルギーを自由摂食の60-70%程度に制限するカロリー制限 (Caloric Restriction; CR) は、老化および老化病態の発症を遅延させる、最も確実な介入法である。アカゲザルなどの霊長類をもちいた研究からもその抗老化効果が示されてきており、CR の効果は進化の過程で種を越えて保存されてきていることが示唆されている。したがってヒトにおいても CR によって活性化される抗老化機構が備わっている可能性がある。しかし、ヒトでのいわゆるダイエットでの体重減少による生活習慣病等の罹患率の減少と、実験動物における CR の効果では、エネルギー制限レベルの違いなどから見て単純に比較することはできない。CR による寿命延長機構の本態はまだ不明な点が多いが、インスリン/IGF-1 シグナル、脂肪組織由来因子および神経内分泌因子の関与が強く示唆されている。また、視床下部は摂食や代謝などの制御に深く関わっており、レプチン受容体など上記のホルモン様因子の受容体の多くを発現している。これまでの研究から CR によって血中レプチンレベルが低下し、視床下部弓状核において neuropeptide Y (NPY) を発現する神経細胞群が活性化されることが示唆された。この NPY の発現亢進が引き金となり、末梢における様々な代謝の変化が引き起こされる可能性が示唆され、NPY が CR の抗老化作用において中心的な役割を持つことが示唆される。現在、NPY ノックアウトマウスを CR 下で飼育し、寿命やストレス耐性等を指標として、仮説の検証を行っている。本講演では、これまでに明らかにしてきた CR による神経内分泌系の変化から見た、その抗老化メカニズムについての考察を行う。

長寿遺伝子の探索

—百寿者から超百寿者調査へ—

S-04

広瀬信義・新井康通、小島俊男¹⁾
慶應義塾大学医学部内科 (老年内科)、理研²⁾

健康長寿モデルと考えられている百寿者は急増しており2008年には3万6人となった。百寿者の医学的特徴は、1) 糖尿病が少ない、2) 動脈硬化が少ない、3) 炎症反応亢進、4) 低栄養、5) 高アディポネクチン血症である。これらの所見から、1) 老化炎症仮説、2) 防御因子の存在、仮説を提唱した。縦断調査の結果虚弱の有無およびアディポカインの profile が予後に関連する事が判明した。脂肪組織の機能を保つことが長寿に重要であることが示唆された。一般化しつつある100歳老人よりもむしろ105歳 (超百寿者) が“選ばれた人”、つまり健康長寿モデルと考えられた。超百寿者の遺伝子探索を検討することにより長寿遺伝子、抗老化物質の同定が出来るものと考えられる。現在計画されている長寿遺伝子研究は、1) 欧米の百寿者5000人を集めてGWASを行い日本の超百寿者と比較する。2) WellDery (慢性疾患がなく服薬をしていない80歳以上の人) を対象にGWASを行う。3) EU では90歳以上の同胞を集めて行う連鎖解析などがある。海外の状況をまとめると1) 大規模な共同研究が実施計画されている、2) 長寿遺伝子同定を目指して激しく競争が行われている。我々もGWASを行っており、その結果いままでも長寿に関連すると思われるのは異なる遺伝子が現れてきた。これらの遺伝子が実際に寿命に関与するかを実験動物 (線虫など) で確認しどのような機序で長寿に結びつかの研究が重要となる。数年以内にGWASの結果が明らかになると予想している。今後ヒトの長寿科学と基礎老化科学が一体となりヒトの健康長寿の解明を目指すことを希望したい。

Key word: centenarian, semisupercentenarian, longevity gene, GWAS

日韓合同シンポジウム

K-01 Does longevity-associated haplogroup D4a protect against deletions of mitochondrial genome?

Masashi Tanaka

Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Mitochondrial genome polymorphisms contribute longevity and susceptibility to various age-related diseases. We previously reported that mitochondrial haplogroup D (mt5178C>A) is enriched in Japanese centenarians. We now extended our research to semi-supercentenarians (SSC, aged above 105 years). We analyzed complete mitochondrial DNA (mtDNA) sequences from 112 Japanese SSC, and compared with previously published data from 96 subjects in each of three non-disease phenotypes (centenarians, healthy non-obese males, obese young males) and four disease phenotypes (diabetics with and without angiopathy, and Alzheimer's and Parkinson's disease patients). We confirmed the correlations observed in a previous study showing enrichment of a hierarchy of haplogroups in the D clade for longevity. For the extreme longevity phenotype we detected enrichment of haplogroup D4a in centenarians and SSC. Haplogroup D4a is characterized by a non-synonymous mutation 14979C>T causing Ile78Thr in cytochrome *b* of ubiquinol-cytochrome *c* oxidoreductase (complex III). Haplogroup D4a is also associated with a synonymous mutation 8473T>C, which disrupts the 1st 13-bp direct repeat (8470-8482, ACCTCCCTCACCA to ACCCCCCTCACCA) flanking the 4977-bp common mtDNA deletion. Further study is needed to determine whether these mutations 14979C>T and 8473T>C confer resistance against oxidative stress and suppress age-associated accumulation of deletions in the mitochondrial genome.

References:

1. Bilal E et al. *PLoS ONE* 3: e2421, 2008.
2. Fuku N et al. *Am J Hum Genet* 80: 407-415, 2007
3. Alexe et al. *Hum Genet* 121:347-356, 2007.
4. Tanaka M et al. *Genome Res* 14:1832-1850, 2004.
5. Tanaka M et al. *Lancet* 351:185-186, 1998.

K-03 Mitochondrial oxidative stress and Reproductive aging

Takamasa Ishii and Naoki Ishii

Department of Molecular Life Science, Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine

The human's mean life expectancy has dramatically increased and then the demographic transition model (DTM) falls into the stage four or five in population pyramid in industrialized countries. Therefore the increasing birth ratio and workforce in the middle aged or senior aged are desired in these countries. We have been interested in a "free-radical theory" of aging by Dr. Denham Harman in the mid-1950s and have demonstrated that mitochondrial oxidative stress which is caused by an amino acid mutation (G71E) in SDHC subunit of Complex II results in a short life span in *C. elegans*. And we have also demonstrated that the SDHC V69E mutation in mouse embryo cells results in the overproduction of mitochondrial oxidative stress and then leads to an excessive apoptosis and tumorigenesis. Recently, we have examined the influence of mitochondrial oxidative stress on reproductive aging using *Tet-mev-1* conditional transgenic mouse which can control the production quantity of superoxide anion from mitochondria with the SDHC V69E mutation. In the result, we found that the sperm activity and the ovulation rate are reduced and the reproductive period is shortened in these mice. We also found an excessive apoptosis in several neonatal tissues that result in the growth retardation.

In this talk, we will discuss a new subject and future directions in mitochondrial oxidative stress researches on physiology aging using the *Tet-mev-1* transgenic mice.

Keywords; mitochondria, superoxide anion, oxidative stress, apoptosis, reproductive aging

K-02 p-Erk1/2 phosphorylates Sp1 on serine⁵⁹ and regulates cellular senescence via transcription of p21^{Sd1/Cip1/Waf1}

Hong Seok Kim and In Kyoung Lim

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Ajou University School of Medicine, Suwon, 443-721, Korea

Expression of p21^{Sd1} at the downstream of p53 is essential for induction of cellular senescence, although cancer cell senescence can also occur in p53 null condition. We report herein that senescence-associated p-Erk1/2 (SA-pErk1/2) enhanced p21^{Sd1} transcription by phosphorylating Sp1 on serine⁵⁹ at the downstream of PKC- α . Reactive oxygen species (ROS), which was increased in cellular senescence, significantly activated both PKC- α and PKC- β . However, PKC α , but not PKC β , regulated ROS generation and cell proliferation in senescent cells along with activation of cdk2, proven by siRNAs. PKC α -siRNA also reduced SA-pErk1/2 expression in old HDF cells, accompanied with changes of senescence phenotypes to young cell-like. Regulation of SA-pErk1/2 was also confirmed by using catalytically active PKC- α and its DN-mutant construct. These findings strongly suggest a new pathway to regulate senescence phenotypes by ROS via Sp1 phosphorylation between PKC- α and SA-pErk1/2: Employing GST-Sp1 mutants and MEK inhibitor analyses, we found that SA-pErk1/2 regulated Sp1 phosphorylation on serine⁵⁹ residue *in vivo*, but not threonine, in cellular senescence, which regulated transcription of p21^{Sd1} expression. In summary, PKC- α which was activated in senescent cells by ROS strongly activated Erk1/2, and the SA-pErk1/2 in turn phosphorylated Sp1 on serine⁵⁹ residue. Sp1-enhanced transcription of p21^{Sd1} resulted in regulation of cellular senescence in primary human diploid fibroblast cells.

Keyword : PKC, senescence, ROS, Erk1/2, Sp1

K-04 Pharmacologic interventions to probe mechanisms that extend longevity in *Drosophila*

Kyung-Jin Min¹, Byung-Sup Lee², Kyu-Sun Lee³, Kwon Yu³, Se-Yoon Um⁴, Hyun-Jin Jeon⁴, Dae-Sung Hwangbo⁵, Daniel E.L. Promislow⁵, Marc Tatar⁶

¹Department of Natural Medical Sciences, Inha University Incheon, Korea, ²Department of Biological Sciences, Inha University Incheon, Korea, ³Aging Research Center, KRIBB, Daejeon, Korea, ⁴Insan Daejin Highschool, Goyang, Korea, ⁵Department of Genetics, University of Georgia, Athens, GA USA, ⁶Department of Ecology and Evolutionary Biology, Brown University, Providence, RI USA

Diet restriction has been shown to extend lifespan and retard aging process in various species including yeasts, nematodes, fruit flies, rodents and possibly human primates. However, the application of diet restriction to humans seems to be dim due to the degree and length of restriction required. An alternative approach to gain the similar anti-aging effects to diet restriction without actual decrease in food intake is pharmacological intervention. Here we show that metformin, a FDA approved anti-diabetic drug and curcumin, the principal curcuminoid of the popular Indian curry spice turmeric, can significantly extend lifespan in *Drosophila melanogaster*. The possible genetic and molecular mechanisms of life span extension by those compounds will be discussed.

K-05 Histone deacetylase SIRT6 regulates chromatin structure and aging pathways

Eriko Michishita, Katrin F. Chua
Stanford university, School of medicine, California, USA

Sir2 is a NAD-dependent histone deacetylase and regulates chromatin silencing and replicative aging in yeast. Intriguingly, Sir2 is evolutionally conserved and several of its family members (SIRT6) promote longevity in multiple organisms. There are seven mammalian SIRT6s, and of these, SIRT6 has been most clearly detected associated with chromatin. However, prior to the work presented here, little was known about the molecular mechanism or basic enzymatic function of SIRT6 in aging.

Here we show that SIRT6 is a histone deacetylase with specificity for a particular substrate, lysine 9 of histone H3 (H3K9), and is required for a proper maintenance of telomere chromatin integrity. SIRT6 depletion leads to hyperacetylation of H3K9 at telomeric chromatin and genomic instability such as chromosomal end-to-end fusions. Further, SIRT6 depletion leads to impaired telomere association of WRN, which is mutated in Werner Syndrome, a premature aging disorder. Moreover, SIRT6 depleted human fibroblast cells undergo premature senescence in a telomere-dependent manner.

In related studies, we also found that SIRT6 functions at genomic loci in addition to telomeres. SIRT6 interacts with the NF- κ B subunit RELA and deacetylates H3K9 at NF- κ B target gene promoters. As a result, SIRT6 prevents excessive NF- κ B dependent gene expression, which has been linked to aging. Previously, SIRT6-deficient mice were shown to suffer from aging-like phenotypes and shortened lifespan; we now show that inhibition of NF- κ B can rescue the early lethality and aging like phenotypes of these mice.

Together, our findings suggest that SIRT6 controls both cellular senescence and organismal lifespan in mammals by regulating chromosome stability and modulating gene expression.

Keywords: SIRT6, Sir2, WRN, NF- κ B, histone deacetylase, telomere, aging

K-06 γ -secretase mediates oxidative stress-induced expression of β -secretase resulting in A β production of Alzheimer's disease

Dong-Gyu Jo
College of Pharmacy, Sungkyunkwan University

Sequential proteolytic cleavages of the β -amyloid precursor protein (APP) by β -secretase (BACE1) and γ -secretase generate the amyloid β -peptide (A β) believed responsible for damage and death of neurons that occurs in Alzheimer's disease (AD). The causes of A β accumulation in sporadic AD remain unclear, but may include age-related increases in oxidative stress BACE1, an enzyme responsible for the production of A β , is increased by oxidative stress and is elevated in the brains of patients with sporadic AD. Here we show that oxidative stress fails to induce BACE1 expression in presenilin-1 (γ -secretase)-deficient cells and in normal cells treated with γ -secretase inhibitors. Oxidative stress-induced β -secretase activity and sAPP β levels were suppressed by γ -secretase inhibitors. Moreover, there is a positive correlation between γ - and β -secretase activities in brain tissue samples from AD patients, and the elevated BACE1 level in the brains of 3xTgAD mice is reduced by treatment with a γ -secretase inhibitor. Our findings suggest that γ -secretase mediates oxidative stress-induced expression of BACE1 resulting in excessive A β production in AD.

Keywords: Alzheimer, A β , γ -secretase, BACE1, oxidative stress, aging

口演発表

OS-01 老化促進モデルマウス SAMP1 免疫系の酸化障害に対する感受性について(第 2 報)

高橋明夢、細川友秀
京都教育大学・理学科・生命科学

【目的】促進老化を示す SAMP1 マウスでは、加齢に伴う早期の免疫機能低下が見られる。本研究では、昨年に続いて早期の抗体産生機能低下と活性酸素種による酸化障害の関係を調べるため SAMP1 マウスから脾臓細胞を得て、さまざまな濃度の過酸化水素水添加培養における抗体産生反応を測定し、C3H/He マウスの場合と比較した。

【材料と方法】通常環境飼育による C3H/HeJc マウスの 3-16 ヶ月齢と SAMP1/Kuc マウスの 3-12 ヶ月齢を使用した。マウスから個体ごとに脾臓細胞を得て 5% FCS を含む RPMI1640 培地に懸濁した。ポリクローナル IgM 抗体産生反応を刺激するため 5 µg/ml の LPS を加え、さらに様々な濃度でパラコート、または過酸化水素水を加えて 37 °C、5% CO₂ の CO₂ インキュベータ内で 1 週間培養した。そして、各培養上清中に分泌された IgM 抗体濃度を ELISA で測定し、酸化障害を評価した。

【結果と考察】3 ヶ月齢の C3H/He マウス脾臓細胞の IgM 抗体産生は、パラコート濃度が 10⁷ ~10⁹ M で無添加対照群と差がなく、10⁴ M で有意に低下した。また、過酸化水素水濃度が 10⁹ ~10⁷ M で無添加対照群と差がなく、10⁴ M で有意に低下した。6 ヶ月齢以降の C3H/He マウスでは、より低濃度のパラコートと過酸化水素水に対して感受性を示した。SAMP1 マウスでは、3 ヶ月齢で低濃度のパラコートと過酸化水素水に対する感受性を示し、C3H/He マウスに比べ若齢から酸化障害を受けやすくなることが示された。

SAMP1 マウスではマクロファージの一酸化窒素(NO)産生機能が加齢に伴い亢進するという以前の結果と合わせて、SAMP1 免疫系の促進老化とマクロファージの炎症性機能亢進との関係が示唆される。

Keywords SAMP1、マクロファージ、酸化障害

OS-03 自然発症矮小ラットの寿命延長に対する皮下脂肪の影響

新海正¹、金子孝夫¹、佐々木徹¹、田原正一¹、野本茂樹¹、野本恵美¹、倉本和直²、近藤英³ (¹都老人研 レドックス、²都老人研 運動自律、³都老人研 動物施設、⁴人間総合科学大 人間科学)

【目的】自然発症矮小ラット(Spontaneous Dwarf Rat; SDR)は成長ホルモンの分泌機能が低下し小型となる。このラットは老化による下垂体や乳腺の腫瘍ならびに慢性腎症の発症が軽減され、そのため長寿となる可能性が示唆されることを前回大会で発表した。今回、寿命の延長に関し新たな見地から探求するために、熱の放散を妨げる皮下脂肪に着目し、生体内での代謝による酸化的ストレスとの関係について検討した。

【方法】実験には雄のSDRとその対照群である雄のSprague Dawley (SD) ラットを用いた。ラットの深部体温を測定するために、送信器を腹腔内の埋め込み、テレメーターによりデータ解析をした。また、X線CTスキャナーを用い、体内の脂肪を全脂肪と皮下脂肪に分けて計測した。さらに、代謝に関与している各種ホルモン(成長ホルモン、インスリン、インスリン様成長因子、甲状腺ホルモン)をラジオイムノアッセイ法により測定した。

【結果および考察】深部体温には、SDR、SDラット共に昼間は「低い体温」、夜間は「高い体温」という日内リズムが認められたが、1日のいずれの時刻でもSDRのほうがSDラットよりも約0.7°C体温が低く、SDRは小型で低体温ラットであることが明らかになった。代謝に関与するホルモンの血中量はSDRで減少しており、代謝機能の低下が認められた。また、SDRの皮下脂肪量は体全体の約25%を占めているのに対し、SDラットでは約10%を占めているにすぎず、SDRの皮下脂肪はかなりの厚さで体全体を覆っていることがわかった。これらのことは、SDRの代謝機能低下により体内の熱の産生量が減少し、その結果生じる体温の激減を皮下脂肪の保温効果により緩和していることを示している。このSDRの代謝機能の低下が酸化的ストレスの発生を抑え、そのため長寿ラットとなった可能性が示唆される。

演題番号に下線がある発表が奨励賞対象者

OS-02 活性酸素の脳内分布と生成機序に関する研究

佐々木徹¹、加賀美信幸^{1,2}、茂木翔一^{1,3}、青崎敏彦¹、金子孝夫¹、都老研¹、レドックス制御、⁴神経回路動態、²東京医薬専門学校・生命工学技術、³東京理大院・放射線生命科学

【目的】我々は、脳のスーパーオキシド(O₂⁻)レベルが加齢に伴い直線的に亢進することを明らかにした(Aging Cell, 2008)。本研究は、(1)脳内のO₂⁻の局在、(2)O₂⁻生成とエネルギー代謝の関係、(3)O₂⁻生成機序の解明を目的として、以下の検討を行った。

【方法】新規に開発した「光-放射線可視化法」(Brain Res, 2006)を用い、定常状態と低酸素-再酸素処理下の脳生切片のO₂⁻依存性化学発光を、高空間分解能で撮像、解析した。脳生切片に高カリウム(K⁺)処理を行い、O₂⁻生成に対するエネルギー代謝亢進の影響を検討した。キサントキシダーゼ阻害剤、NADPH オキシダーゼ阻害剤、ミトコンドリア脱共役剤、脱共役蛋白阻害剤のO₂⁻生成に対する影響を検討した。

【結果および考察】生体の活性酸素レベルを類推するために最適なK⁺濃度を決定した。脳切片のO₂⁻レベルは領域ごとに異なり、灰白質(海馬、線条体)において顕著であった。再酸素時の脳O₂⁻レベルは、K⁺によるエネルギー代謝の賦活に伴い増加した。一方、定常状態のO₂⁻レベルには顕著な変化を認められなかった。このことから、活性酸素生成とエネルギー代謝は単純な正の関係にはないことが示唆された。脳切片のO₂⁻レベルはミトコンドリア電子伝達系阻害剤で一過性に亢進した。これら電子伝達系阻害剤、脱共役剤にはO₂⁻レベルを低下させる効果も認められた。逆に、脱共役蛋白阻害剤はO₂⁻レベルを増加させた。これ以外の薬剤には有意な効果は認められなかった。O₂⁻生成機序を解明するためには、さらに検討する必要がある。

Keywords 酸化ストレス、活性酸素、エネルギー代謝、脳

OS-04 新しいドライアイモデルマウス:酸化ストレスによる涙腺機能への影響

内野裕一^{1,2}、宮沢正樹¹、谷河麻耶¹、尾内宏美¹、安田佳代¹、切無沢美香¹、石井直明¹、坪田一男²

1. 東海大学医学部分子生命科学 2. 慶應義塾大学医学部眼科学教室

【目的】ミトコンドリア電子伝達系に存在する complex II のサブユニットの一つSDHCに、Tet On/Off systemを用いて point mutation を起こさせた conditional transgenic マウス(Tet-mev-1マウス)では各臓器で活性酸素量(O₂⁻)の増加が確認されている。

今回我々は Tet-mev-1 マウスの涙腺における活性酸素量と涙腺組織および機能の変化について検討したので報告する。

【方法】Tet-mev-1マウスに対して wild type(WT)として C57BL/6j マウスを使用し、各 3 ヶ月齢オスを対象として比較検討した。まず Tet-mev-1 マウス(n=7)と WT マウス(n=7)から涙腺を摘出して活性酸素量(O₂⁻)を測定した。次に Tet-mev-1 マウス(n=8)と WT マウス(n=14)の無麻酔下における涙液産生量を 0.5 µl のマイクロチューブを用いて 3 分間×3 回にて測定、その平均値を算出した。

組織染色として HE 染色とリンパ球サブユニットを判定するために CD4, CD8, CD19, F4/80 による免疫染色を施行した。

【結果】涙腺における活性酸素量(O₂⁻)は WT マウスと比較して Tet-mev-1 マウスが有意に多く、また涙液産生量は有意に減少していた。HE 染色では Tet-mev-1 マウスの涙腺で単核球の浸潤が存在し炎症反応を示していたが、WT マウスの涙腺ではこのような炎症反応を認めなかった。また CD4, CD8, CD19, F4/80 による免疫染色では Tet-mev-1 マウスの涙腺で炎症反応と一致した各種陽性細胞を認めたが、WT マウスの涙腺では認めなかった。

【結論】ミトコンドリアから過剰発生した活性酸素により涙腺ではリンパ球を中心とした炎症反応を認め、涙液分泌減少が確認された。Tet-mev-1 マウスは活性酸素とドライアイの関係を解明するドライアイモデルマウスとして非常に有用である。

Keywords 活性酸素、ドライアイ、炎症、ミトコンドリア

OS-05 VC 欠乏状態におけるビタミン C トランスポーター (SVCT) の動態解析

天野晶子^{1),2)}、島田信子¹⁾、相垣敏郎²⁾、丸山直記¹⁾、石神昭人^{1),3)}
1) 都・老人研 老化制御、2) 首都大・院 細胞遺伝、3) 東邦大・薬・生化学

【目的】我々は以前に加齢に伴うラット肝臓や腎臓でのビタミン C (VC) 量の減少を報告しており、その一因として加齢に伴う VC 取り込み能力の低下を考えた。生体内で大半を占める還元型 VC は Sodium-dependent Vitamin C Transporter (SVCT) 1 及び 2 により細胞内へ輸送されるが、その詳しい調節機構は分かっていない。本研究では、VC 欠乏により SVCT1, 2 の発現が変化するか解析を行った。

【方法】野生型 (WT) マウス及び VC 合成不全 SMP30/gluconolactonase ノックアウトマウス (KO) を 4 週齢で離乳後、VC 投与群と非投与群の 4 群に分けて飼育した。4 週間後、様々な臓器中 VC 量を HPLC-電気化学検出器で、また SVCT1, 2 及び酸化型 VC を輸送する Glucose transporter (GLUT) 1, 3, 4 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法により測定した。VC は DSM ニュートリションジャパンより供与された。

【結果と考察】KO-非投与群の肝臓では、SVCT2 mRNA の発現量が他 3 群に比べ有意に増加した。一方、GLUT1, 3, 4 mRNA 発現に顕著な差は認められなかった。更に、WT 及び KO-VC 非投与群由来初代培養肝実質細胞を用いて、肝臓における細胞内への VC 取り込み量、そして SVCT1, 2 及び GLUT1, 3, 4 mRNA の発現量を測定した。その結果、VC 取り込み量は KO-VC 非投与群が有意に多く、SVCT2 mRNA の発現量も増加していた。従って肝臓での VC 欠乏は、VC に対する親和性の高い SVCT2 mRNA の発現量を増加させ、細胞内への VC 取り込み量を増加させると考えられる。

Keywords : SMP30、ビタミン C、SVCT、GLUT

OS-07 N-アセチルグルコサミン転移酵素 III による β アミロイド産生の抑制

○萬谷博、赤阪-萬谷啓子、櫻井洋子、齊藤祐子、村山繁雄、遠藤玉夫、都老人研

アルツハイマー病 (AD) の特徴である老人斑は、amyloid precursor protein (APP) より生じる β -amyloid ($A\beta$) の蓄積により形成される。 $A\beta$ は AD の発症に深く関わり、家族性 AD では APP 遺伝子の変異により $A\beta$ の産生量が顕著に増加することが示されている。我々はこれまでに、野生型および家族性変異型 APP における N 型糖鎖の構造を解析し、変異型 APP では野生型に比べ bisecting GlcNAc と呼ばれる構造を持つ糖鎖が 8-9 倍に増加していることを明らかにした (*Glycoconj. J.*, 25, 775-786, 2008)。そこで今回、bisecting GlcNAc を合成する糖転移酵素 GnT-III と APP 代謝との関連について検討した。

まず、AD 脳における GnT-III の発現量をリアルタイム PCR により解析した。その結果、AD 脳では健常脳と比較して GnT-III mRNA の量が症状の進行に伴って有為に増加していた。次に、マウス神経芽細胞株 Neuro2a を用いて GnT-III の強制発現による $A\beta$ 産生への影響を調べた。GnT-III 強制発現細胞ではコントロール細胞に比べ $A\beta$ 40 と $A\beta$ 42 の産生量がいずれも約 4 割減少した。そこで、 $A\beta$ 産生量低下の原因を明らかにするため、各セクレーターゼへの影響を調べた。その結果、GnT-III の強制発現により α -セクレーターゼが活性化することが示された。以上より、GnT-III は α -セクレーターゼを活性化することで $A\beta$ の産生を抑制することが明らかとなった。AD 脳で見られる GnT-III mRNA の増加は、 $A\beta$ の産生を抑えるための防御反応であると考えられる。

Keywords: Alzheimer's disease, amyloid precursor protein, GnT-III

OS-06 CuZn-SOD 欠損マウスにおける皮膚の菲薄化およびコラーゲン形成異常

村上一馬¹⁾、稲垣 潤^{1,2)}、斎藤 充³⁾、池田泰隆^{1,2)}、津田千鶴¹⁾、野田義博¹⁾、川上 哲^{1,2,4)}、白澤卓二^{1,2,5)}、清水孝彦^{1,2,4)}
(¹⁾ 都老人研、²⁾ アンチエイジングサイエンス、³⁾ 慈恵医大・整形外科、⁴⁾ 東農工院農・応生、⁵⁾ 順大院医・加齢制御)

【目的】我々は、これまで細胞質内のスーパーオキシドを除去するスーパーオキシドディスムターゼ (CuZn-SOD) 欠損マウスが示すヒトの様々な老化様症状に着目してきた。本研究では、ヒトの老齢期に見られる皮膚の菲薄化症状について、本マウスを用いて調べた。【方法・結果】 CuZn-SOD 欠損マウスの背中の皮膚の厚みをヘマトキシリン・エオジン染色法によって調べたところ、16週齢の表皮・真皮層および脂肪層において、同週齢の野生型マウスより顕著な菲薄化が認められ、86週齢ではそれらがさらに進行した。一方、生後2日目の皮膚は薄くなっていない。これらの結果より、皮膚の菲薄化は形成不全によるものではなく、加齢依存的に進行している可能性が示唆された。

次に、皮膚組織のアザンおよびエラスチン染色、ならびにヒドロキシプロリン含量の HPLC 解析をそれぞれ行った。その結果、菲薄化を示した16週齢の欠損マウスにおいて、コラーゲンおよびエラスチンの形成不全が認められた。

ところで、コラーゲン形成にはビタミン C が重要な役割を果たしていることが知られている。そこで、細胞膜への透過性を高めたビタミン C 誘導体を背中に塗布することによって、皮膚の菲薄化に対する治療効果を調べた。20週齢の欠損マウスに1ヶ月間、毎日塗布したところ、皮膚の菲薄化、ならびにコラーゲンおよびエラスチンの形成不全は対照群に比べて有意に改善された。以上より、CuZn-SOD 欠損マウスはコラーゲン形成異常を介して皮膚の菲薄化を示すことが明らかになった。さらに、ビタミン C 誘導体の塗布によるこれらの症状の緩和に成功した¹⁾。1) Murakami, K. et al. *BBRC*, 2009, in press.

【Keywords】 Skin, Ageing, Vitamin C, Collagen, Elastin, SOD

OS-08 ニコチン受容体の長期刺激が大脳皮質血管拡張反応に及ぼす影響

内田さえ¹⁾、堀田晴美¹⁾、川島絃一郎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⁾ 武蔵野大学 薬学研究所

【目的】大脳皮質のニコチン受容体 (nAChR) の数は加齢に伴い著しく減少する一方、nAChR の長期刺激 (喫煙習慣や長期ニコチン投与など) で増加することが知られている。我々は脳内 nAChR の活性化が大脳皮質血管拡張反応を引き起こすこと、この反応が老齢ラットで著しく減弱することを既に報告したが、nAChR の長期刺激の影響は明らかでない。本研究は、nAChR の長期刺激が大脳皮質血管拡張反応に及ぼす影響を調べた。

【方法】成熟ラットにニコチン 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (長期ニコチン投与群) あるいは生理食塩水 (対照群) を浸透圧ポンプで 14 日間持続皮下投与した。実験日に麻酔下で、0.3-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のニコチン静脈内ボラスで誘発される大脳皮質血流反応をレーザー Doppler 血流計で観察した。

【結果】対照群、長期ニコチン投与群のいずれにおいても血流増加が起こすニコチン i.v. の用量閾値は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であり、反応の大きさも両群間で差はなかった。しかし、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のニコチン i.v. による血流増加反応の大きさは対照群と比べ長期ニコチン投与群で小さかった。nAChR を介さない高炭酸ガス吸入による血流増加反応の大きさは両群で同程度であった。

【結論と考察】以上の結果から、nAChR の長期刺激は nAChR 活性化による大脳皮質血管拡張反応を減弱させることが明らかとなった。nAChR 機能活性の変化は nAChR 数の変化と必ずしも一致しないため、受容体数だけでなく受容体機能活性の変化についても調べることの重要性が示唆された。

Keywords: chronic nicotine, nicotinic receptors; cortical cerebral blood flow, vasodilation; aging

OS-09

虚血再灌流サル海馬における酸化損傷タンパク質のプロテオミクス解析

○及川 伸二¹⁾、山田 智子¹⁾、小林 果²⁾、古川 絢子³⁾、山嶋 哲盛⁴⁾

¹⁾三重大院・医・環境分子医学、²⁾学振特別研究員 DC、³⁾愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・病理、⁴⁾金沢大院・医・再生脳外科学

本研究では、記憶や学習機能に関与し、またアルツハイマー型認知症の病変部の1つである海馬において、酸化ストレスによる神経細胞死の過程で損傷されるタンパク質を明らかにした。方法は、酸化ストレス暴露として完全一過性脳虚血を行ったサルのCA1領域を用いて機能プロテオミクス解析(2D Oxyblot法)を行い、カルボニル化タンパク質(酸化損傷タンパク質)量の経時変化を網羅的に解析した。また、MALDI-TOF/TOFを用いてタンパク質を同定した。その結果、神経細胞死が起こる5日目までにheat shock protein (Hsp) 70-1、dihydropyrimidinase-like 2 (DRP2) isoform 2、glial fibrillary acidic protein (GFAP)、 β -アクトンのカルボニル量が顕著に増加した。特にHsp70-1は神経細胞死に先立って3日目に非常に強くカルボニル化されていた。また、469番目のアルギニンにカルボニル化が起きていることを世界で初めて明らかにした。Hsp70は酸化ストレスによって誘導され神経細胞死に対して保護的に働くことが知られており、さらにHsp70ファミリーの1つであるHsc70の469番目のアルギニン→システイン変異体はシャペロン機能やタンパク質としての安定性が低下することが報告されている。従って、Hsp70の469番目のアルギニンの酸化損傷は、活性酸素によるCA1領域の神経細胞死に非常に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Key Word: サル海馬、神経細胞死、Hsp70、酸化損傷、プロテオミクス

OS-11 GABA 性の抑制低下とうつ病様行動異常

三浦正巳¹⁾、富田滋²⁾、間宮隆吉³⁾、坂巻大岳⁴⁾、増田正雄¹⁾、丹羽美苗⁵⁾、亀山勉⁶⁾、小林淳哉⁷⁾、井脇有香⁸⁾、今井早希⁹⁾、石川明¹⁰⁾、阿部剛也¹¹⁾、吉村崇¹²⁾、鍋島俊隆¹³⁾、海老原史樹文¹⁴⁾、宍崎敏彦¹⁵⁾、都老研・老化ゲノム機能¹⁶⁾、名古屋大・農¹⁷⁾、名城大・薬¹⁸⁾、ジャパン精神薬理研¹⁹⁾、理研・バイオリソースセンター²⁰⁾

うつ病は、認知症と共に、高齢者で問題になる疾患である。高齢者におけるうつ病は、喪失感や孤独感といった心理的要因と、生物学的要因から起こると考えられているが、未だに明確な結論は得られていない。現在のところ、多くの精神疾患のように、複数の遺伝子のvariantとそれらの相互作用がうつ病の下地にあると考えられている。そのため、うつ病と関連する遺伝子の探索と、それらの遺伝子を評価するための実験動物が求められている。

今回、我々は、うつ病様行動や抗うつ薬の評価に用いられる尾懸垂テスト(TST)と強制水泳テスト(FST)に異常を示す遺伝子改変マウスを電気生理学的に解析する機会を得たので報告する。このマウスはTSTとFSTにおける無動時間が著名に短縮していた。アルコール摂取テストや、立ち直り反射に対するムシモールの影響からGABA系の異常が示唆された。そこで海馬CA1の錐体細胞からGABA_A電流を測定したところムシモールへの応答が小さいことが確かめられた。また微小電流解析によればGABA放出における変化は認められなかったが、組織学的には介在ニューロンの減少があった。これらの結果からGABA系の変化が行動異常の一因と推測され、海馬のGABA系の変化と精神疾患との関係が示された。

このマウスは概日リズムや不安様行動にも軽い異常を示すことから、統合失調症などとの関連も示唆されている。精神疾患の基序を研究するうえで興味深い動物といえる。

Keywords: 尾懸垂テスト、強制水泳テスト、GABA、うつ病

OS-10

セサミン代謝物は ERK1/2 の活性化を介して PC12 細胞の神経細胞分化を誘導する

浜田奈々子¹⁾、藤田泰典¹⁾、田中亜莉沙¹⁾、直井 信¹⁾、野澤義則¹⁾、伊藤雅史¹⁾、小野佳子²⁾、北川義徳²⁾、冨森菜美乃²⁾、木曾良信²⁾、岐阜県国際バイオ研究所¹⁾、サントリー健康科学研究所²⁾

【目的】ゴマに含まれる主要なリグナン(lignans)であるセサミンおよびその異性体エピセサミンは、生体内で様々な誘導体へと代謝される。今回、ラット褐色細胞腫PC12細胞を用い、セサミン、エピセサミンおよびそれらの代謝物の神経細胞分化誘導能を検討した。

【方法】PC12細胞を8種類の化合物の存在下で培養後、細胞体直径より長い神経突起を形成した細胞を分化細胞と判定した。神経分化マーカーの発現変化、シグナル伝達の活性化はウェスタンブロットにより、シナプトフィジンの局在は蛍光免疫染色により評価した。

【結果】セサミン、エピセサミンの1次代謝物SC-1、EC-1が最も強い神経分化誘導能を示した。SC-1処理によりPC12細胞は神経分化マーカーの発現誘導を伴い神経細胞様へ分化した。SC-1はERK1/2のリン酸化を促進し、SC-1による分化誘導はMEK1/2阻害剤により抑制された。SC-1によるTrkA受容体のリン酸化は見られず、またTrkA阻害剤K252aはSC-1による分化誘導に影響しなかった。さらに、SC-1はERK1/2の活性化、神経分化マーカーの発現誘導をきたしNGFによる分化誘導を促進し、高濃度NGF共存下では、神経突起ネットワーク形成および神経突起先端部へのシナプトフィジン蓄積を増強した。以上の結果から、SC-1はTrkA受容体の下流でERK1/2を活性化することにより神経細胞分化を誘導するとともに、NGFによる分化誘導および神経突起ネットワーク形成を増強することが示された。

【結語】セサミン代謝物は単独またはNGFの機能を促進することで神経細胞の分化を促進することが示唆された。

Keywords: セサミン・PC12細胞・NGF・ERK1/2・神経細胞分化

OS-12

染色体安定分配に必須な動原体タンパク質 CENP-A と細胞老化機構の機能的関連

前原佳代子
久留米大学 分生研 細胞工学

初代培養細胞は、一定の回数分裂を繰り返した後に2度と分裂をせず、その後数ヶ月生き続ける。また、活性化がん遺伝子、酸化ストレスなど各種のストレスを加えることによって増殖期にある初代細胞は非可逆的な分裂停止にいたる。この現象は細胞老化と呼ばれ、細胞周期を制御するp16/RBやp53の活性化が老化の誘導に関わる。増殖期の細胞は、分裂期に娘細胞へ染色体を安定分配し遺伝情報を継承するが、染色体の安定分配に必須の役割を果たす動原体タンパク質と細胞老化の機能的関連は明らかでない。これまでにヒト初代培養細胞では老化の過程で動原体タンパク質のCENP-Aが低下すること、またRNA干渉によりCENP-Aを低下させたヒト正常細胞は速やかに増殖を停止すること、この増殖停止はp16やp21の上昇、老化関連ヘテロクロマチン構造(SAHF)形成の促進、SA- β -gal活性の上昇を伴うことを報告してきた。今回は、老化した細胞で観察される動原体構造の変化と、CENP-Aの低下による増殖停止をp53の不活性化で抑制した場合の表現型の解析を中心に報告する。p53の不活性化は、CENP-Aの低下による正常細胞の増殖停止を阻止し、且つ染色体分配異常の頻度を増す。細胞老化は癌抑制機構と考えられているが、その一方でCENP-A低下など動原体機能低下に伴う染色体の異常を生じやすい背景を持つことが推測される。

Keywords: 細胞老化、動原体、CENP-A、p53

OS-13 細胞老化に伴う中心体異常の解析

大島 晋

埼玉医科大学・中央研究施設・形態部門

【背景】個体の老化に伴って染色体異常性 (aneuploidy) などの染色体異常が増加することが知られているが、その機序は明らかでない。昨年までの本学会において、ヒト線維芽細胞の *in vitro* 老化に伴い染色体不分離などを含む異常な mitosis が増加すること、および中心体数増加などの分裂装置異常が特に多倍体細胞で高頻度に見られることを報告してきた。今回は、数種の異なるヒト線維芽細胞株を用い、分裂期細胞における中心体数異常と染色体配列異常との関連、およびそれらの異常と DNA ploidy との関連について解析した。

【方法】4種のヒト線維芽細胞株 HUC-F2, IMR-90, TIG-1, TIG-3 を継代培養し、各継代齢の細胞について紡錘体微小管および中心体を α -tubulin 抗体および抗 centrin-2 抗体で染色した後 DAPI による核染色を行った。染色後レーザーキャニングサイトメーターで核 DNA 量を測定し、継代培養に伴う分裂期細胞の異常と DNA ploidy との関連を解析した。

【結果と考察】何れの細胞株においても分裂限界が近づくにつれて中心体数の増加 (>2) を示す分裂期細胞の頻度が増加し、特に 4C を超える DNA 量を持つ細胞 (多倍体細胞) では約半数或いはそれ以上の分裂期細胞に中心体数増加が見られた。最も中心体数増加の頻度が高かった TIG-3 細胞では、多倍体細胞の約 9 割、2 倍体細胞の約 4 分の 1 に中心体数増加がみられた。この中心体数増加は分裂中期細胞における染色体配列異常 (chromosome misalignment) と強く関連し、何れの細胞株においても染色体配列異常を示す分裂中期細胞の約 9 割で中心体数増加がみられた。以上の結果は、細胞老化に伴って生じる中心体複製異常が染色体分離異常を誘発し、老化に伴って発生する染色体不安定性の原因となっている可能性を示唆している。

Keywords: senescence, centrosome aberration, chromosomal instability

老化に伴う B 細胞発生、分化の変化

OS-14 骨髄内骨髄移植による老化 B 細胞の若返りの可能性 II.

磯部健一¹、樋田大輔^{1,2}、西尾尚美¹、伊藤佐知子¹
名古屋大学医学部免疫学¹、整形外科²

目的

老化にともなう特異的抗体産生能の低下が高齢者の肺炎をはじめ、感染防御能の低下を招いている B 細胞は主として骨髄で分化し、未熟 B 細胞が末梢血に供給される。老化に伴ってこの未熟 B 細胞の数が減少する。B 細胞は脾臓、リンパ節で分化するため、この部位での老化による変化のため、抗体の結合力が老化によって低下する。私達は老化マウスの骨髄内に直接若いマウスの骨髄を移植する手法で免疫 B 細胞が若いマウスの細胞表面マーカーを持つことを昨年この学会で報告した。今年にはさらに免疫応答が若返るか否かを検討したので報告する。

方法と結果

C57BL/6 マウスの 20-24 月齢マウスを放射線照射し、2 か月齢マウスの骨髄を移入した。T 非依存性抗原 TNP-FICOLL を注射し、注射前後に血清を採取し、ELISA で抗体産生を測定した。また、ELISPOT assay を行った。その結果、老化マウスでは TNP 特異的抗体産生が低下していた。2 か月齢マウスの骨髄を骨髄移入した老化マウスではこの応答が回復した。

考察

骨髄のストローマ細胞が老化マウスの B 細胞発生を若齢マウスに戻すことで抗体産生能が回復したと思われる。

OS-15 老化促進モデルマウス(SAMP1)を用いた 還元型コエンザイム Q₁₀ の抗老化作用の解明: genome wide transcript profiling 解析

樋口京一¹、Constance Schmelzer²、澤下仁子¹、久保博司³、巖 泉民¹、張 蓓茹¹、森 政之¹、細江和典³、北野光昭³、Frank Döring²
¹ 信州大学医学系研究科加齢生物学分野、² Dept. Mol. Nutrition, Inst. Human Nutrition & Food Sci. Christian-Albrechts-Univ. of Kiel, Germany、³ カネカ フロンティアバイオ・メディカル研究所

【目的】我々は、還元型コエンザイム Q₁₀ (CoQH₂) の投与が老化促進モデルマウス (SAMP1) の促進老化を抑制することを報告してきた (Yan et al. *Exp Gerontol* 41: 130-140 2006)。本研究では、このような老化抑制効果のメカニズムを解明するため、CoQH₂ 補給によって発現頻度が変化する遺伝子群の検出 (genome wide transcript profiling 解析) を試みた。

【方法】SAMP1 雌マウスに通常飼料 (CE-2)、酸化型 CoQ₁₀ (CoQ) あるいは CoQH₂ 混合飼料 (0.5% w/w) を自由摂取させ (3 群)、摂食量と体重、及び老化度評点を測定した。また、投与開始 6、14 ヶ月後の主要臓器 (肝、心、腎、脳) における CoQ 含有量と遺伝子発現頻度を DNA マイクロアレイ (Affymetrix Mouse Genome 430 2.0) を用いて検討した (各群、各年齢、各臓器につき n=3、Genomatrix BiblioSphere で解析)。

【結果・考察】摂食量は 3 群間に有意な差はなく、平均摂食量からの CoQ 摂取量は約 500 mg/kg BW/day と比較的高濃度の投与であった。体重は CoQH₂、CoQ 両群で CE-2 群に比較して有意に軽かったが、老化度評点は、CoQH₂ 群のみで有意に低く (生後 16-68 週齢)、老化抑制効果を示した。Genome wide transcript profiling 解析の結果は、CoQ に比較して CoQH₂ の効果が大きく、臓器としては肝臓への影響が最も強いことが明らかになった。肝臓での発現頻度が最も変化した上位 50 の遺伝子の機能を解析した結果、PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor- α) によって調節されるコレステロール合成、脂質同化、リポ蛋白質代謝や免疫関連遺伝子が含まれることが明らかになった。これらの結果は、CoQH₂ の老化抑制効果の一部は PPAR- α を介することを示している。

Key words: コエンザイム Q₁₀、SAMP1、老化抑制、遺伝子解析

OS-16 AIN93G 飼育による老化促進モデルマウス (SAM)R1 系における脂肪蓄積

高橋良哉、田中(福井)ゆか
東邦大・薬・生化学

【目的】老化促進モデルマウス (SAM) には促進老化型 P 系と正常老化型 R 系の 2 つの系統が存在する。本大会では、正常老化型 SAMR1 はカゼインをタンパク源とする AIN93G 飼育により脂肪肝を引き起こしやすいことを見出したので報告する。

【方法】4 系統の雄マウス (SAMR1, SAMP8, C57BL, DBA) を CRF-1 と AIN93G の 2 種類の飼料で 3 ヶ月間飼育した。肝組織切片の脂肪染色は Oil Red O 染色により行なった。

【結果・考察】SAMP8、C57BL、DBA の体重増加に飼料の違いによる差は認められなかったが、SAMR1 の場合は CRF-1 に比べ AIN93G で体重増加の割合が高い傾向にあった。副睾丸上部脂肪、腸管脂肪、褐色脂肪の重量は、SAMR1 では CRF-1 に比べ AIN93G で約 2 倍に増加していたが、SAMP8、C57BL、DBA では有意差はなかった。皮下脂肪の重量についてはいずれの系統でも飼料による差は認められなかった。肝重量は SAMR1 のみで有意に増加していた。肝組織切片の Oil Red O 染色により AIN93G を飼料とした SAMR1 の肝には顕著な脂肪蓄積が起きていることが分かった。AIN93G 飼育による SAMR1 の肝臓および脂肪組織への脂肪蓄積の原因は明らかでないが、カゼインの消化、吸収、代謝に関わる酵素や因子の何らかの異常によると考えられる。今後、更に検討を加え、原因を明らかにしていきたい。

Keywords: SAM, AIN93G, fatty liver

OS-17 Myeloablation 後のB細胞造血の回復は加齢による造血微小環境の機能低下により遅延する

壺井 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・機能形態学¹、国立医衛研・毒性部²・安全性生物試験研究センター³

加齢に伴う造血微小環境の機能低下が B 細胞造血に与える影響を検討するため、マウスに myeloablation 目的で 5-fluorouracil (5-FU) を投与し、骨髄中の顆粒球-マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) 数と B 細胞前駆細胞 (CFU-preB) 数の回復過程、およびストローマ細胞から産生される各種サイトカインの遺伝子発現の変動を測定した。マウスは加齢に伴い造血微小環境の機能低下を認める老化促進モデルマウス (SAM) を用い、造血微小環境の機能低下を認めない若齢マウスをコントロールとした。加齢マウスでは、若齢マウスと比較し、骨髄中の CFU-GM 数の回復は差を認めなかったが、CFU-preB 数の回復は著明に遅延した。サイトカインは顆粒球系の造血刺激因子である GM-CSF、IL-6、B 細胞造血刺激因子である IL-7、SDF-1、B 細胞造血抑制因子である TGF- β 、TNF- α について検討した。投与後 7 日目まではこれらのサイトカインがすべて増加し、若齢および加齢マウスで差を認めなかった。投与後 7 日以降は、若齢マウスでは SDF-1 および TNF- α は投与前の発現量に戻ったのに対し、加齢マウスでは SDF-1 発現の低下、および TNF- α 発現の増強を認めた。これらの結果から、加齢に伴う B 細胞造血の回復低下は、造血刺激因子の産生低下のみならず、抑制因子の産生亢進による調節機能低下によると考えられた。

Keywords: aging, B-lymphopoiesis, myeloablation, hematopoietic microenvironment

OS-19 メダカは生涯を通じて高いテロメラーゼ活性を有しているにもかかわらず加齢に伴いテロメア長が短縮する

畠山仁^{1,2)}・山崎啓美¹⁾・仲村賢一²⁾・泉山一下村七生貴²⁾・土田修一¹⁾・石川直²⁾・田久保海蒼²⁾

(¹)日獣大・比較細胞生物、(²)都老人研・老年病のゲノム)

【目的】魚類の成長と老化におけるテロメア長およびテロメラーゼ活性の動態をメダカで確認する。

【材料と方法】材料はメダカを用い、実験室飼育における基礎データ (生存率・体長および体重に関して成長率・形態観察・老化徴候) を調べ、テロメア長の測定はサザンブロット法にて、テロメラーゼ活性は TRAP 法にて行った。

【結果と考察】メダカは加齢によるテロメア長の短縮が心臓、脳以外でみられ、さらに同個体では臓器間のテロメアの相関が多く臓器で認められた。これはヒトと類似した結果である。またメダカは生涯テロメラーゼ活性を有し、ヒトの腫瘍系細胞 Siha 細胞より 2~4 倍の活性が認められた。メダカのテロメア短縮は成熟後より成長期で激しく、体長伸長も同様であった。よってテロメアと体長は逆相関の関係であることが確認できた。メダカは生涯高いテロメラーゼ活性を持っているが、一方で加齢に伴いテロメアを短縮させていた。この相反する結果から仮説的結論を導くと、メダカはテロメラーゼ活性によって継続的な成長をするが、テロメア長の維持に関しては活性が不十分であることが考えられる。したがって、テロメア長が短縮し、老化することが示唆される。テロメア・テロメラーゼ研究で先行するヒトでは、テロメア長に個体差があり、長さは約 7-15kbp、同個体の臓器間で高い相関が見られ、さらに脳のテロメア長は加齢に伴い変化せず、長寿との関連を示唆している。本研究のメダカの結果は、ヒトと類似しており、テロメア・テロメラーゼ研究において、メダカはモデル動物として有用であると考えられる。

OS-18 マウス腹腔マクロファージ食食機能の加齢変化 (第 2 報)

西岡敬介、細川友秀
京都教育大学・理学科・生命科学

【目的】老化促進モデルマウスである SAMPI マウスのマクロファージ(M ϕ)機能については、あまり調べられていない。促進老化と M ϕ 機能の関係を調べることを目的とし、本研究では M ϕ の食食機能の加齢変化を C3H/He マウスと SAMPI マウスで比較した。

【材料と方法】通常環境飼育の 3-20 ヶ月齢 C3H/HeSic マウスと 3-15 ヶ月齢の SAMPI/Kuc マウスを使用。個体ごとに腹腔細胞を 5% FCS 含 RPMI1640 培養液で回収し、96-well プレートの各 well に 2x10⁵ ずつ注し、一晚接着させた後、非接着細胞を洗浄除去した。各濃度のマウス抗羊赤血球 IgG 抗体で処理した羊赤血球、または非処理羊赤血球を各 well に加えて M ϕ に食食させた後、非食食赤血球を洗浄除去し、食食された赤血球のみを dimethylsulfoxide で溶出した。各 well のヘモグロビンの吸光度を 415 nm で測定し、食食機能を評価した。

【結果と考察】C3H/He マウス M ϕ は、調べたすべての月齢で抗体処理羊赤血球を非処理羊赤血球の 2 倍強食食した。その食食作用は 12 ヶ月齢以降で加齢に伴い高まる傾向であった。SAMPI マウス M ϕ は C3H/He マウスと異なり、月齢によっては非処理羊赤血球と抗体処理羊赤血球の食食に有意差がなく、非処理羊赤血球の食食作用が高い傾向が見られた。また、その食食作用は C3H/He マウスよりも若齢から加齢に伴い高まる傾向であった。

今回の結果から、M ϕ の食食作用は個体の加齢とともに亢進すると考えられる。SAMPI マウスでは C3H/He マウスに比べ若齢から抗体産生機能が低下を示す。抗体産生機能の低下が若齢から見られることと抗体に依存しない M ϕ の食食作用が高い傾向であることは密接に関係すると考えられる。

Keywords SAMPI、マクロファージ、食食機能、加齢変化

OS-20 創傷治癒における自己組織結合抗体の役割と年齢変化

西尾尚美、伊藤佐知子、磯部健一
名古屋大学医学部免疫学

目的

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が創傷部位に遊走し、組織破壊物を食食した後、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。我々は老化における創傷治癒の遅延に好中球が関与すること、脾臓摘出により、創傷治癒が遅延することを報告してきた。今回、脾臓摘出により、破壊自己組織に抗体が沈着し、そのことが、創傷治癒を促すこと、自己抗原の LC/MS/MS による解析を報告する。

方法と結果

脾臓摘出マウス、非摘出マウスを作製し、パンチバイオプシーにより C57BL/6 マウスの背中に創傷を作製した。脾臓摘出により、創傷治癒は遅延した。創傷組織に対し、自己抗体が反応したため、自己抗体で免疫沈降し、SDS ページで流し、バンドを切り出して、LC/MS/MS で自己抗原を同定した。その結果 Myosin IIA, carbamoyl-phosphate synthase, argininosuccinate synthase, actin and alpha-actinin-4 が得られた。これらの抗原に対する抗体の反応性の変化を年齢で追った。

考察

血中の抗体が創傷部位の自己組織蛋白に結合し、マクロファージがそれを食食することが、創傷治癒に関与すると思われる。

Key words: wound healing, antibody, LC/MS/MS

OS-21

DNA 損傷応答因子 Chk2 欠損による早期老化症モデルマウスの寿命延長

松本 恵¹、鈴木今日子^{1,2}、大田久美子¹、新飯田俊平¹、本山昇^{1,2}
¹国立長寿医療センター・研、²名大院・医・基礎老化科学

老化症状や老年病疾患が若い内からみられる早期老化症患者や早期老化症モデルマウス由来の細胞では、DNA 損傷が蓄積していることが報告されている。さらには、一般の高齢者由来の細胞においても、DNA 損傷の蓄積が報告されており、DNA 損傷が老化と密接に関連していると考えられる。ゲノム DNA が損傷を受けると、損傷を監視・修復またはアポトーシスや細胞老化が誘引される DNA 損傷応答機構 (DDR) が活性化されることにより、細胞はゲノムの安定性を維持している。そこで、本研究では加齢に伴う DNA 損傷の蓄積による DDR の活性化と老化との関連性を明らかにすることを目的に解析を行った。

早期老化症の一つであるハッチンソンギルフォードプロジェリア症候群 (Hutchinson-Gilford progeria syndrome: HGPS) のモデルマウスである Zmpste24 ノックアウト (KO) マウスは、DNA 損傷の蓄積、p53 の活性化および細胞老化が誘導され早期老化症を呈し約 5 ヶ月で死亡する。そこで Zmpste24 KO マウスの早期老化症発症における DDR の関与を明らかにするために、DDR の制御因子である Chk2 のノックアウトマウス (Chk2 KO) と交配した。Zmpste24/Chk2 DKO マウスは、平均寿命及び最長寿命が約 40 日延長し老化様症状の発症が遅延したことから、DDR によるアポトーシス・細胞老化が老化の一因であることが示唆された。

Keywords ; 早期老化症、DNA 損傷応答

OS-23

カロリー制限に伴うラット白色脂肪組織でのプロテオーム解析

小島由美子¹⁾、沖田直之¹⁾、山内亜希子¹⁾、渡邊恭子¹⁾、中村 愛²⁾、戸田年穂²⁾、樋上賀一¹⁾

1) 東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、
2) 東京都老人研 老化ゲノムバイオマーカー研究チーム

【背景・目的】白色脂肪組織は単なるエネルギー貯蔵組織ではなく、様々なアディポカイン分泌を介して、インシュリン感受性や代謝改善に主要な役割を果たすことが知られている。一方、カロリー制限 (caloric restriction: CR) による抗老化・寿命延長作用において、白色脂肪組織が重要な働きをする可能性が示唆されている。本研究では、CR に伴い経時的に発現が変動するタンパク質をプロテオーム解析により探索することで、代謝改善・寿命延長に関連する因子を同定することを目的とする。

【方法】12 週齢 Wistar 系ラットを自由摂食 (ad libitum: AL) 群及び CR 群に分け、CR 群には、AL 群の 70% 量のエサを与え、それぞれ 2, 4, 8, 12 週間後に屠殺し、主要臓器を摘出した。次に、精巣上体周囲白色脂肪組織からタンパク質を抽出し、二次元電気泳動、SYPRO-Ruby ゲル染色を行なった。その後、二次元電気泳動画像解析ソフト (Progenesis) を用いて、同週齢及び経時的に AL 群及び CR 群間で発現が変動するタンパク質の探索を行なった。

【結果・考察】二次元電気泳動により得た画像について解析した結果、CR を 12 週間行なった群において、発現が増加するスポットを 8 つ、発現が減少するスポットを 6 つ確認した。現在、発現に差異の見られたスポットを SDS-PAGE ゲルから切り出し、MALDI-TOF 型質量分析計 (AXIMA-CFR) を用いてタンパク質の同定を行っている。

Keywords : caloric restriction (CR)、白色脂肪組織、プロテオーム解析

OS-22

DNA 損傷誘導性アポトーシスにおける Chk1 の限定分解を介したアポトーシスシグナル制御

沖田直之¹⁾、吉村美幸²⁾、渡辺和史¹⁾、坂上徹¹⁾、近江恵理²⁾、田沼一²⁾、樋上賀一¹⁾

1) 東京理科大学薬学部分子病理薬物代謝学研究室

2) 東京理科大学薬学部生化学研究室

【背景、目的】Chk1 は、DNA 損傷時に ATR や ATM によって制御を受けることで、細胞周期チェックポイントの活性化に関与するセリンスレオニンキナーゼである。Chk1 の基質としては p53 や Histone H3 が知られており、これらの因子のリン酸化を通して、細胞周期制御因子の転写を調節していることが明らかとなっている。最近、我々は DNA 損傷誘導性アポトーシス時に caspase 依存的に Chk1 が限定分解されることを見出した。本研究では、アポトーシス時における Chk1 の限定分解メカニズム、及び Chk1 限定分解の生理的役割の解明を通して、細胞の生死決定機構を理解することを目的とした。

【方法、結果】まず、リコンビナント caspase を用いて、Chk1 の限定分解責任プロテアーゼの同定を試みたところ、caspase-3 及び 7 によって限定分解された。また、限定分解産物のキナーゼ活性は、完全長の活性と比較して顕著に亢進していた。次に、アポトーシス時における Chk1 の下流シグナルを解析した結果、Chk1 の限定分解とともに H3 Thr11 及び p53 Ser20 のリン酸化の亢進がみられた。また、siRNA によって Chk1 をノックダウンした U2OS 細胞にアポトーシスを誘導したところ、これらのリン酸化は減少することが判明した。

【考察、展望】Chk1 は caspase-3 及び 7 による限定分解を介して、p53 や Histone H3 のリン酸化を亢進することから、ある種 (アポトーシス制御因子?) の遺伝子の転写制御に寄与している可能性が示唆された。

Keywords ; Chk1、アポトーシス、タンパク質限定分解、caspase

OS-24

断続的飢餓による寿命延長におけるストレス応答性 MAP キナーゼ KGB-1 経路の役割

宇野雅晴、本城咲季子、西田栄介
京都大学大学院 生命科学研究所

食餌制限を行うと酵母から哺乳類に至る真核生物において寿命が延長されることや、老化に伴う慢性疾患の発症の予防になることが知られている。最近我々は、線虫を用い、食餌制限の一つの方法である断続的飢餓が寿命を大幅に延長することを明らかにした。本研究では、断続的飢餓による寿命延長におけるストレス応答性 MAP キナーゼ JNK の関与について調べた。線虫には JNK-1、KGB-1、KGB-2 の 3 つの JNK が存在する。それら 3 つの各遺伝子の単独欠失変異体に対して断続的飢餓を行ったところ、JNK-1 及び KGB-2 の欠失変異体では断続的飢餓により野生型と同程度の寿命の延長が観察されたのに対し、KGB-1 欠失変異体では断続的飢餓による寿命の延長が顕著に抑制された。重金属ストレス反応において KGB-1 の上流の MAPKK として MEK-1、MAPKKK として MLK-1 が報告されていたので、MEK-1 と MLK-1 が断続的飢餓による寿命延長に関与するか検討を行った。その結果、MEK-1 および MLK-1 の欠失変異体において断続的飢餓による寿命延長が抑制された。MLK-1 欠失変異体では断続的飢餓による寿命延長の抑制の程度が弱かったため、重複して働く MAPKKK の関与が考えられた。そこで、他の MAPKKK の変異体を用い検討した結果、NSY-1 (ASK1 ホモログ) 欠失変異体においても断続的飢餓による寿命延長が抑制された。以上の結果から MAPKKK として MLK-1 と NSY-1、MAPKK として MEK-1、MAPK として KGB-1 からなる KGB-1 シグナル伝達経路が断続的飢餓による寿命延長に関与していることを明らかにした。現在、その作用機構について解析中である。

Keywords ; 食餌制限、寿命延長、MAP キナーゼ

OS-25 ほ乳類におけるカロリー制限のメカニズム：
寿命遺伝子モデルからの洞察

下川 功
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

抄録

カロリー制限の寿命延長効果が 1935 年に報告されて以来、多くの研究グループがそのメカニズムを解析してきた。一方、この 20 年間に線虫や酵母などの単純な生物ばかりではなくラットやマウスにおいても単一の遺伝子の発現変化によって、寿命が延長することが示されてきた。このような寿命遺伝子は、エネルギー摂取と蓄積状況のセンシングに関連するもの、およびミトコンドリアの機能に関連するものの 2 群に大別できる。エネルギーセンシング群では、成長ホルモン(GH)-IGF1 もしくはインスリンシグナル系の分子をコードする遺伝子が多い。これらの遺伝子発現の変化はカロリー制限と類似するものとめられる。一方、酸化ストレス-傷害仮説を指示するデータが多いにもかかわらず、酸化ストレスに対する防御機構を増強する遺伝子は予想外に少ない。注目される遺伝子は、mC1k-1 と Surf-1 である。いずれもミトコンドリア呼吸鎖の機能を部分的に抑制する。カロリー制限によるミトコンドリア機能の制御についてさらに検討が必要であるが、寿命遺伝子モデルはカロリー制限の抗加齢メカニズムに少なくとも 2 つの主要な経路があることを示唆している。

Keywords: calorie restriction, mechanism, longevity gene

ポスター発表

P-01 酸化ストレスによる Hsp90 複合体型 Lamin A/C 量の変化

中村 愛¹、森澤 拓¹、大海 忍²、高村千鶴子²、福田宏之²、戸田年総¹
¹都老人研・老化ゲノムバイオマーカー
²東大医科研・疾患プロテオミクスラボラトリー

【目的】酸化ストレスは加齢に伴う脳機能低下の要因の一つである。我々はドパミン代謝能を持つヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y 細胞を用いて 6-hydroxydopamine (6-OHDA) による酸化ストレス負荷を受けると elongation factor 2、lamin A/C、heterogeneous nuclear ribonucleoprotein H3、および T-complex protein 1 のリン酸化状態が変化することをプロテオーム解析により見出した。その中でも lamin A/C は早老症 Hutchinson-Gilford 症候群の原因遺伝子 LMNA の産物であるので、今回は lamin A/C に焦点を絞り、blue-native 電気泳動 (BN-PAGE) 法により生理的な条件下での Lamin A/C の挙動を検討した。

【方法】SH-SY5Y 細胞に 6-OHDA を添加して培養し、経時的に細胞を採取した。細胞内蛋白質を BN-PAGE 用の sample buffer で抽出後、BN-PAGE を行った。lamin A/C の変化は Western blotting により検討した。BN-PAGE の lane を切り取り還元 SDS 化し、二次元目の SDS-PAGE を行い蛋白質複合体の構成成分を分離し、それらの蛋白質スポットをインゲル消化し AXIMA-CFR 質量分析計を用いて MS 測定しペプチドマスフィンガープリンティングにより蛋白質を同定した。

【結果】1-D BN-PAGE 後の Western blotting の結果、lamin A/C 抗体陽性のバンド (300 kDa) は酸化ストレス負荷により増加することがわかった。2-D BN/SDS-PAGE により、300 kDa バンドの主たる蛋白質は Hsp90 であることが明らかになった。細胞全体の lamin A/C の発現量の酸化ストレス負荷による変化は認められず、Hsp90 結合型の lamin A/C がストレス応答により増加することがわかった。

Keywords blue-native PAGE, lamin A/C, oxidative stress, proteomics, SH-SY5Y, 6-OHDA

P-03 Tet-mev-1 コンディショナルトランスジェニックマウスにおける眼球の加齢変化

尾内宏美^{1,2}、宮沢正樹²、石井恭正²、内野裕一^{2,3}、安田佳代²、切無沢美香²、石井直明²

1) 東海大学医学部眼科学、2) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学、3) 慶応大学医学部眼科学

近年、眼球における加齢性黄斑変性症等の網膜疾患やドライアイ等の角膜疾患に代表される眼疾患と酸化ストレスとの関連が示唆されている。我々はミトコンドリア電子伝達系複合体 II のシトクローム b 大サブユニット (SDHC) にアミノ酸変異 (V69E) を有することでミトコンドリアより活性酸素を過剰産生し、更にその産生量を任意に制御可能な Tet-mev-1 コンディショナル・トランスジェニックマウス (以下 Tet-mev-1 マウス) の作出に成功した。そこで、このマウスの眼球を解析することによりミトコンドリア活性酸素に起因した細胞内酸化ストレスと眼疾患発症の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

昨年度本学会で、3ヶ月齢の Tet-mev-1 マウスにおける眼球の活性酸素発生量は、同時期の Wild Type マウスと比較して有意に増加しており、8-OHdG による免疫組織染色では 3ヶ月齢では差が認められなかったものの、6ヶ月齢の Tet-mev-1 マウスでは Wild Type と比較して角膜上皮への蓄積が認められたことを発表した。

形態学的解析では、10ヶ月齢の Tet-mev-1 マウスで角膜厚の減少が認められており、これは Wild Type の 22~33ヶ月齢に相当することを明らかにした。網膜に関しては明らかな差は認められなかった。さらに今回は、12ヶ月齢の Tet-mev-1 マウスでは角膜内皮細胞数が同時期の Wild Type マウスと比較して減少が認められ、これは Wild Type の 24ヶ月齢に相当しており、Tet-mev-1 マウスで細胞間接着の早期減少を示唆する結果を得た。これらがアポトーシスによる結果なのではないかと考え、アポトーシスの検出を試みたが、現在のところ検出されていない。現在これらの減少が、炎症性サイトカインや幹細胞の老化等と関連しているかどうか、負荷実験を含めた更なる解析を行っており、加齢における眼疾患へのミトコンドリアの活性酸素の影響について考察する。

Keywords : 眼疾患、活性酸素、酸化ストレス、Tet-mev-1 トランスジェニックマウス

演題番号に下線がある発表が奨励賞対象者

P-02 AD マウスモデル脳での β アミロイド検出を可能にした蛍光プローブ

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

大脳皮質における β アミロイドの沈着 (AB 斑) は、アルツハイマー病 (AD) の最初期病変である。AD 治療には、AB 斑を消失させる薬物の開発が急務であり、その評価の際には、Tg マウスモデル脳 (ex vivo または in vivo) での、高感度かつ迅速な AB 斑の検出が必要となる。しかし、ヒト AB 斑の PET tracer として用いられている Pittsburgh Compound-B は、Tg マウスモデル (APP Tg や PS1/APP Tg) 脳に沈着する AB 斑を検出することができず、マウスモデル用の蛍光プローブの開発が待たれている。我々は、核染色に用いる膜透過性蛍光色素 Hoechst 33342 が、核のみならず、APP Tg マウス脳に沈着した AB 斑を ex vivo で検出できることを見いだしたので、報告する。19-21 ヶ月令マウス (Tg2576 および野生型) 脳を 4% PFA にて還流固定し、凍結切片を作製した。ヒト剖検脳からは未固定凍結切片を作製した。AB の沈着は、ヒト A β 11-28 抗体またはヒト A β 1-16 抗体による蛍光免疫組織化学によって判定した。Hoechst 33342 は、核以外に、19-21 ヶ月令 Tg2576 マウス脳実質に分布する AB 斑と血管周囲の AB を染色したが、19-21 ヶ月令の野生型マウス脳では核のみを染色した。アルツハイマー病剖検脳での Hoechst 33342 の AB 染色性は、Tg マウスに比しかなり弱く、また、神経原線維変化やリボフスチン顆粒は染色しなかった。以上の結果は、Hoechst 33342 が Tg マウス脳内の AB 斑を ex vivo で検出できること示し、さらに、新たなマウス用 in vivo AB プローブの開発にヒントを与えることを示唆した。

Keywords: β -amyloid, Transgenic mouse, Hoechst 33342

P-04 産卵鶏における組織中アスコルビン酸および SMP30 レベルに及ぼす誘導換羽の影響

丸山直記¹、ニンイーソウ²、近藤嘉高¹、石神昭人¹、八代田真人¹、大谷滋²

¹東京都老人総合研究所、²岐阜大学応用生物科学部

産卵鶏は 20 週齢頃から卵を産み始め、数日間連続して産卵し 1 日休むという産卵周期を繰り返しながら約 1 年間卵を産み続け、産卵後期になると産卵機能が衰え産卵率が低下する。その時期に絶食または低エネルギー飼料給与により人為的に換羽を誘導させると休産し、その後の産卵再開時には再び産卵機能が回復する。この休産換羽時には体重が減少するとともに卵巣・卵管は萎縮し、その後復活する。その過程は組織の萎縮と再増殖であり、酸化防止機能を持つアスコルビン酸やその生成に関わる蛋白質である SMP30 の組織中レベルが変化している可能性が考えられる。そのため本研究ではこれまで調査されていない産卵鶏における SMP30 の存在と種々の組織におけるアスコルビン酸 (AA) および SMP30 レベルに及ぼす換羽処理の影響について明らかにしようとした。試験には 60 週齢の産卵鶏を用いた。導入した供試鶏を 4 週間の予備期間後、2 週間の絶食処理または 4 週間の低エネルギー飼料給与処理により休産換羽させ、対照区にはそのまま通常の飼料を給与した。60 週齢と処理開始 0, 2, 4 および 12 週目に種々の組織中の AA および SMP30 濃度を測定した。肝細胞および近位尿管上皮細胞での SMP30 の存在を確認した。換羽処理により対照区で観察される様な加齢に伴う SMP30 レベルの低下が抑制された。AA 濃度には換羽処理の影響は認められないが、休産期の卵管中 AA 濃度は他の時期よりも高い値であった。

SMP30、アスコルビン酸、換羽、産卵鶏

P-05 **線虫 *C. elegans*におけるSOD-1欠失は、細胞内ROS局在の変化と遺伝子発現の機能的補完を引き起こす**

築瀬澄乃^{1,2}, 小野寺章², P. テデスコ³, T. E. ジョンソン³, 石井直明²

¹大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科, ²東海大学医学部分子生命科学, ³Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado at Boulder

スーパーオキシド・ディスムターゼ (SOD) は、スーパーオキシド・ラジカル (O_2^-) を触媒的に除去する酵素であり、生理的老化の間に、生体をさまざまな酸化ストレスから防御する重要な働きを担っていると考えられている。ここで我々は、線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) における銅亜鉛結合型 SOD をコードしている *sod-1* 遺伝子を欠失している変異体において、細胞質の O_2^- 量だけでなく、ミトコンドリアの O_2^- 産生量が増加していることを示すデータを提示する。興味あることに、銅亜鉛結合型 SOD もしくは SOD-1 蛋白質の活性は主に細胞質に局在することが報告されてきたが、以上の実験結果は、この銅亜鉛結合型 SOD がミトコンドリアにおける O_2^- を無毒化するのにも役立っていることを示唆している。

我々はまた、これらの *sod-1* 欠失変異株において、他の SOD 特異的アインザイムの一種の銅亜鉛結合型 SOD をコードする *sod-5* 遺伝子の発現誘導が観察されたことより、欠失した *sod-1* 遺伝子の代替として機能的に補完している可能性の高いことを見出した。また、この *sod-5* 遺伝子のプロモーター領域に DAF-16 結合要素配列 (DBE) が存在することも、*C. elegans* の遺伝子配列データベースからの情報を基に塩基配列解析を行うことによって確認した。したがって、これら *sod-1* 欠失変異株における *sod-5* 遺伝子の補完的発現は、生物の寿命決定やストレス抵抗性を決める細胞内信号伝達経路の一つであるインシュリン様 (Ins/IGF-1) 信号伝達経路によって制御されている可能性が極めて高いことが結論づけられた。Ins/IGF-1 信号伝達経路は、多くの動物に共通する機構であることから、生物の老化や寿命決定には SOD のような抗酸化系が非常に大きく関わっており、その働きを維持するための代替的な発現制御機構として機能していることを示している。

P-07 **高濃度水素溶解水の飲用による脳での活性酸素の増加抑制効果**

佐藤安訓¹, 佐々木徹², 高橋良哉¹, 丸山直記³, 石神昭人^{1,3}

¹東邦大・薬・生化学, ²都老人研・レドックス制御, ³都老人研・老化制御

【目的】水素ガスは神経細胞から生ずる活性酸素、特に毒性の強いヒドロキシラジカルの増加を抑制することが報告されている¹⁾。しかし、体内で水素ガスがどのように活性酸素の増加を抑制するのか、その詳細はわかっていない。ビタミン C (VC) を合成できない SMP30/GNL 遺伝子破壊マウス (SMP30/GNL-KO) マウスは、VC 欠乏により脳での活性酸素が増加する。本研究では、水素ガスを飽和状態 (0.6 mM) まで溶かした水素溶解水の飲用が VC 欠乏 SMP30/GNL-KO マウスの脳での活性酸素の増加を抑制できるか検討した。

【方法】SMP30/GNL-KO マウスを生後 30 日で離乳後、水素溶解水投与群、VC 水投与群、水投与群の 3 群に分けて 1 ヶ月間飼育した。脳での活性酸素の検出には、スーパーオキシドアニオンラジカル (O_2^-) に反応する化学発光試薬ルシゲニンを用いた。化学発光量は高感度 CCD カメラでリアルタイムに撮影を行い、15 分ごとの積算画像を数値化し定量した。VC 量は HPLC-電気化学検出器を用いて測定した。

【結果と考察】水素溶解水投与群は水投与群に比べて O_2^- が 27% も減少した。この時、水素溶解水および水投与群の脳での VC 量は、両群とも VC 水投与群に比べて 6% 以下であった。このように、高濃度水素溶解水の飲用は脳での活性酸素の増加を抑制することが分かった²⁾。水素は酷い酸化ストレスがかかる条件下で有効な抗酸化物質であると考えられる。

1) Ohsawa et al., Nat Med 13, 688-694 (2007)

2) Sato et al., Biochem Biophys Res Commun 375, 346-350 (2008)

Key word: ビタミン C, 活性酸素, 水素水, SMP30/GNL

P-06 **ヒト SMP30/GNL 生理機能の解明 - デヒドロアスコルビン酸分解活性の検討 -**

○相澤真悟^{1,2}, 半田節子¹, 相垣敏郎², 丸山直記¹, 石神昭人^{1,3}
¹都老人研・老化制御, ²首都大・細胞遺伝, ³東邦大薬・生化学

【目的】加齢指標タンパク質 30 (SMP30) は、ビタミン C (VC; L-アスコルビン酸) の生合成に必須の酵素グルコノラクターゼ (GNL) である。多くの哺乳類は体内で VC を合成できるが、ヒトは合成できない。ヒトでも SMP30/GNL は多くの臓器で発現している。しかし、その生理機能は未だ明らかでない。私たちはウシ肝臓の SMP30/GNL が酸化型 VC であるデヒドロアスコルビン酸 (DHA) を分解する報告に注目した。本研究では、ヒト SMP30/GNL の生理機能を明らかにするため、ヒト SMP30/GNL 組換えタンパク質を作製、精製して DHA を分解する活性を有するか検討を行った。

【方法】6×His タグ融合ヒト SMP30/GNL 組換えタンパク質 (His-hSMP30/GNL) は hSMP30/GNL 遺伝子を導入した大腸菌により発現誘導し、Ni-NTA アガロースカラムを用いて精製した。DHA 分解活性は DHA を基質として DHA 消失速度を測定した。DHA の定量は還元剤 (TCEP) により DHA を VC に還元した後、HPLC-電気化学検出器を用いて測定した。

【結果】His-hSMP30/GNL に DHA を分解する活性を調べた結果、DHA 分解活性が検出された。一方、ヒト SMP30 を発現させていない大腸菌ライセートを用いて DHA 分解活性を測定したところ、DHA 分解活性は全く検出されなかった。これらの結果から、ヒト SMP30 には DHA を分解する活性があることが分かった。

Keywords : SMP30, デヒドロアスコルビン酸

P-08 **サリチル酸のラジカル捕捉反応を用いた組織ヒドロキシラジカルの測定**

茂木翔一^{1,2}, 加賀美倍幸¹, 金子幸夫¹, 小島周二², 佐々木徹¹
¹都老人研・レドックス制御, ²東京理大院・放射線生命科学

【目的】我々は、活性酸素の代謝の最上流に位置するスーパーオキシド (O_2^-) の生成量が増加に伴い脳で直線的に亢進することを示した (Aging Cell, 2008)。しかし、酸化修飾物質からみた酸化傷害の加齢変化は二相性で、 O_2^- の生成量の変化とは一致しない。そこで、酸化修飾物質の生成に最終段階で直接関与するヒドロキシラジカル (OH) の組織濃度を評価する分析系を確立し、その検証実験を行った。

【方法】サリチル酸 (SA) とその酸化修飾物である 2,3-および 2,5-dihydroxybenzoic acid (DHBA) を分析するための HPLC システムを構築した。¹⁴N(d,n)¹⁵O 反応で製造した [¹⁵O] 酸素ガスを xanthine oxidase を含む反応系に導き、Fe²⁺ 存在下で標的分子 (SA) と反応させ、その反応生成物を radio-HPLC で確認した。雄性マウスに SA を腹腔内投与して、各組織の SA 酸化修飾物質の分析を行った。

【結果および考察】SA を UV 吸収で、2,3-および 2,5-DHBA を電気化学検出器で、分析する系を確立した。 [¹⁵O] OH と標的分子との想定反応物である [¹⁵O] 2,3-および 2,5-DHBA を確認した。この生成物は酵素および Fe²⁺ 非存在下では検出されなかった。このことから、SA と反応した標識ラジカル種は、 [¹⁵O] O_2^- → [¹⁵O] $O_2^{\cdot-}$ → [¹⁵O] H₂O₂ → [¹⁵O] OH を経由して生成したと推定した。この結果は、SA 分子が $\cdot OH$ で水酸化されることを酸素原子側から証明した。SA を投与した動物の組織 DHBA 濃度を測定することができた。さらに、組織移行性の高い SA のアセチル化体 (acetyl-SA) を用いることで測定精度向上を図った。今後、酸化ストレスモデルにおける検証を行う予定である。

Keywords : 酸化ストレス, 活性酸素, 酸化修飾

P-09

線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いた酸化ストレス高感受性変異体 *oxy-4* の解析

藤井道彦、鹿谷一樹、鮎沢大
横浜市立大学 生命ナノシステム科学研究科

活性酸素は老化を促進する主要因子の一つと考えられているが、生体内での活性酸素の生成や消去の分子機構には不明な点が多い。そこで、活性酸素の生成や消去に関与する遺伝子を同定するために、モデル生物 *Caenorhabditis elegans* を用いた遺伝学的解析を行っている。

C. elegans より、酸化ストレス（高濃度酸素、パラコート）に高感受性な変異体 *oxy-4* (*qa5001*) を単離した。*oxy-4* は酸化ストレスに高感受性であるが、UV や高温ストレスには逆に抵抗性を示した。*oxy-4* の原因遺伝子を遺伝学的手法で同定したところ、それは [FeFe]-hydrogenase 様のタンパク質をコードすることが明らかになった。[FeFe]-hydrogenase は、 $H_2 \rightleftharpoons 2H^+ + 2e^-$ の反応を触媒する酵素で、一部の嫌気性生物の嫌気呼吸に関与する (H^+ を電子受容体とする)。しかし、最近のゲノム解析より、水素を生成しない好気性生物も [FeFe]-hydrogenase に似た [FeFe]-hydrogenase 様遺伝子を持つことが明らかになった。好気性生物の [FeFe]-hydrogenase 様遺伝子は、水素生成反応は触媒しないと考えられるが、その役割はあまり分かっていない。我々の結果は、嫌気性生物の呼吸に重要な役割を果たす [FeFe]-hydrogenase のホモログが、酸素呼吸を行う生物では、酸素代謝に重要な役割を果たしていることを示唆している。

Keywords: *C. elegans*, oxidative stress, [FeFe]-hydrogenase

P-11

固相抽出法と HPLC-ECD 法の組合せによる血清中 8-OHdG の測定

○小出 哲^{1,2}、木下 裕梨²、伊藤 成史²、木村 純²、横山 憲二¹、軽部 征夫^{1,3}
産業技術総合研究所バイオ技術産業化センター¹、(株)タニタ²、東京工科大学³

8-OHdG は代表的な酸化ストレスマーカーであり、尿中、血清中に排出される。尿中や血清中の 8-OHdG 濃度の増加は、ガン、糖尿病、アルツハイマー病などによって引き起こされると考えられ、多くの報告がなされている。しかし、血中 8-OHdG の測定に関する報告は極めて少なく、ELISA 法による測定では精度に問題があり、また HPLC カラムスイッチング法では濃縮が必要であった。

我々は、これまでに固相抽出法と HPLC-ECD (電気化学検出) 法を組合せることにより、尿中 8-OHdG を再現性良く、高精度に、また簡便に測定することに成功しており、8-OHdG 前処理キットとして製品化している (製品番号: US-001、タニタ製)。今回は、この前処理キットを用いて血清中の 8-OHdG の測定を試みた。まず、市販のコントロール血清 (ノーマル、アブノーマルの 2 種) について、前処理キットを用い固相抽出を行ったところ、血清中のタンパク質や干渉物質を十分に取り除くことができ、8-OHdG を高精度に測定することができた (n=10、CV 値: 10%以下)。また、コントロール血清を用いたときの希釈直線性を調べたところ、0.01 ng/mL までの測定が可能であることがわかった (電気化学検出器: クーロケム III (esa 社製) を使用)。現在、ヒト血清に含まれる 8-OHdG 濃度について調べており、その結果を本学会で報告する予定である。

Keywords: ヒト血清、固相抽出、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG)、高速液体クロマトグラフィー (HPLC)、電気化学検出器 (ECD)

P-10

加齢性神経変性疾患における封入体形成への aggregates の関与

千葉 陽一、島田 厚良、武井 史郎、河村 則子、石井 さなえ、古川 絢子、細川 昌則
愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所 病理

[背景と目的] Parkinson 病や Lewy 小体型認知症 (DLB) でみられる Lewy 小体 (LB) が aggregate に関連した構造である、とする考えが近年提唱されている。Aggregate は proteolytic stress が加わった際に中心体付近に形成される細胞保護的な構造である。一方、同じ α -synucleinopathy に属する多系統萎縮症 (MSA) の特異的病変である glial cytoplasmic inclusion (GCI) は LB と同様 α -synuclein (α -syn)、ubiquitin に陽性であるが、その形成機序は不明である。本研究では GCI が aggregate に関連する構造であるか否かにつき検討した。[対象と方法] MSA 5 例と正常コントロール 5 例、疾患コントロール (DLB) 5 例の橋のホルマリン固定パラフィン切片を用い、aggregate に局在することが知られている γ -tubulin、histone deacetylase 6 (HDAC6)、proteasome に対する抗体で免疫染色を行った。また、これらの蛋白と α -syn との共局在を蛍光二重免疫染色により確認した。さらに、 γ -tubulin、HDAC6 の局在を免疫電顕により検討した。[結果] GCI の多くは γ -tubulin、HDAC6、proteasome 陽性で、これらは α -syn とともに高率に共局在した。免疫電顕では、 γ -tubulin、HDAC6 の免疫反応産物が GCI 中の線維構造に沿ってみられた。[考察] GCI には aggregate に局在する複数の蛋白が高率に局在しており、GCI 形成には aggregate 形成と共通の機構が関与している可能性が示唆される。[謝辞] 貴重な症例をご提供いただいた九大神経病理の岩城徹先生、佐々木健介先生、藤田保健衛生大病理の黒田誠先生に深謝致します。

[Key Words] aggregate, inclusion body, neurodegenerative disease, α -synuclein

P-12

F 型 apoA-II マウスは老化アミロイドーシスを発症しない: 新規アミロイドーシス抵抗性マウスとその抵抗メカニズム

澤下仁子、張 蓓茹、森 政之、樋口京一
信州大学大学院 医学系研究科 加齢生物学分野

[目的] これまで、C 型 apoA-II (*Apoa2^C*) マウスは老化アミロイドーシス高発症性で、B 型 apoA-II (*Apoa2^B*) マウスは発症抵抗性であることを示してきた。これら apoA-II の一次構造比較から、5 番目のアミノ酸組成と発症の関連性を推測してきたが、一方で、*in vitro* 解析から、5 番目は線維形成に必須ではないことも示唆してきた。本研究では、5 番目が C 型 apoA-II と同一の F 型 apoA-II (*Apoa2^F*) を持つマウスが発症抵抗性であることを明らかにし、その血液性状解析と、apoA-II の合成部分ペプチドを用いた重合反応の解析から、発症抵抗メカニズムの解明を試みた。

[方法] アミロイドーシス誘発実験 Mus spretus (マウスの亜種、*Apoa2^F*) を C57BL/6J (*Apoa2^C*) や R1.P1-*Apoa2^C* (*Apoa2^C*) と戻し交配し、*Apoa2^F* 導入コンジュニックマウス 2 系統を作製した。2 ヶ月齢時に AApoAII 線維を投与し、3、6、9 ヶ月後の線維沈着程度を評価した。発症抵抗メカニズムの解析 1) 2 ヶ月齢時の血清総コレステロール (T-Chol) と HDL-コレステロール (HDL-Chol) 量、HDL 粒子サイズを分析した。2) 高発症 *Apoa2^C* マウスの C 型 apoA-II と F 型 apoA-II のアミノ酸組成の相違に着目した合成ペプチドを用いて重合反応を行い、生成物の形態を電子顕微鏡で観察した。

[結果・考察] *Apoa2^F* マウスは *Apoa2^B* マウスよりも軽度ではあるが経時的に線維沈着が増加し、*Apoa2^F* マウスは投与 9 ヶ月後も全く沈着しなかった。他の 1 系統も同様の結果だった。これらマウスの T-Chol や HDL-Chol 量、HDL 粒子サイズに有意差はなく、発症抵抗性 *Apoa2^F* マウスのプロファイルとは異なっていた。*in vitro* 解析により、C 型 apoA-II の 9、16、62 番が 1 カ所でも F 型置換体であると重合反応は進行せず、線維形成量は激減していた。以上の結果から、*Apoa2^F* マウスは、apoA-II の 5 番アミノ酸が C 型 apoA-II と同組成であっても、他の 3 カ所の置換により線維形成が強力に抑制され、その結果、発症抵抗性を示すと考えられた。Key words: マウス老化アミロイドーシス、apoA-II、重合反応、HDL 性状

P-13 前脳基底部刺激はニコチン受容体の活性化を介して大脳皮質で NGF 分泌を促すが、この反応は老齢ラットで消失する

堀田晴美、鍵谷方子、近藤真啓、内田さえ
東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

【目的】 前脳基底部から大脳皮質へ投射するコリン作動性入力に神経成長因子 (NGF) の局所分泌調節に及ぼす役割を、成熟 (4-6 ヶ月齢) および老齢 (29-31 ヶ月齢) ラットで調べた。

【方法】 麻酔したラットのマイネルト基底核を電気刺激した。頭頂葉皮質血流を測定するとともに、微小灌流プローブを用いて採取した頭頂葉皮質細胞外液サンプル中の NGF レベルを ELISA で測定した。

【結果】 成熟および老齢ラットにおいてマイネルト基底核の刺激 (100 分間) は、刺激中に血流をそれぞれ 55% と 25% 増加させた。成熟ラットでは NGF レベルが刺激終了 200-500 分後に 68% 増加したが、老齢ラットでは増加しなかった。大脳皮質 NGF 様免疫活性の細胞局在は、マイネルト基底核刺激の有無で差がなかった。NGF 増加反応はニコチン受容体遮断薬で消失したが、ムスカリン受容体遮断薬では影響されなかった。いずれの薬物も血流反応を減弱させた。

【結論と考察】 以上より、新皮質へのコリン作動性入力は、ニコチン受容体を介して皮質ニューロンからの NGF 分泌を促すと結論づけられる。さらに老齢ラットでこの反応が欠如していた事実は、皮質ニコチン受容体活性の低下を示唆する。NGF は、コリン作動性神経の生存や機能維持に重要である。本結果から、認知症患者に見られる若い神経細胞脱落の予防法として、老化による NGF 分泌反応低下を防ぐ方法の開発が有用であることが期待できる。

Keywords: 神経成長因子 (NGF)、マイネルト基底核、ニコチン受容体、電気刺激、老齢ラット

P-15 Neuroprotective role of senescence marker protein 30 in MPTP induced Parkinson's disease model

Hyun Soo Kim, Hee Ra Park and Jaewon Lee.
College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Parkinson's disease (PD) is an age-related neurodegenerative disease characterized by selective nigrostriatal dopaminergic neuronal impairments. Although the pathogenesis of PD is not completely revealed, environmental and genetic factors are believed to play important roles. Oxidative stress associated with mitochondrial dysfunction contributes to the pathogenesis of PD. Senescence marker protein 30 (SMP30) has been known to be decreased with aging and lately it has been reported that SMP30 depletion in the brain lead to the increased oxidative stress. Therefore, SMP30 knockout (SMP30 KO) mice model is useful for studying age-related neurodegenerative disorder. To elucidate the role of SMP30 in PD, MPTP was administrated into the wild type mice (WT) and the SMP30 KO mice. We found that SMP30-KO mice were more susceptible to MPTP showing more severe impairment in motor coordination and tyrosine hydroxylase-positive dopaminergic neurons in nigrostriatal pathway. In addition, MPTP-induced microglial activation in SMP30 KO brain was significantly higher due to the severe dopaminergic neuronal loss and atrophic morphology. However, the astrocytic activation was decreased in the MPTP treated SMP30 KO mice compared to the WT, suggesting the potent role of SMP30 in astrocyte activation. Taken together, these findings demonstrate that the brain depletion of SMP30 cause dopaminergic neuron more susceptible to MPTP-induced neurotoxicity, and suggest the potent roles of SMP30 in the glial activation in response to neuronal impairment.

Keywords : Aging; Parkinson's Diseases; Dopaminergic Neuron; Senescence Marker Protein 30; Astrocyte

P-14 新規神経保護因子の β -アミロイドによる誘導

五味不二也、内田洋子
東京都老人総合研究所・老年病のゲノム解析チーム

β -アミロイド (A β) はアルツハイマー病の原因物質であり、培養系における神経毒性から、認知症の発症に重要な役割をはたしていると考えられている。しかし、A β 毒性の分子機構としてこれまでにあげられているものは、酸化ストレスなど共通の機構であることが多く、アルツハイマー病の複雑な病態を説明できていない。そこで、アルツハイマー病に特異的な A β 毒性機構があるのかどうかを含め、A β がどのような遺伝子群の発現を変化させるのかを、網羅的に解析した。約 22,000 の遺伝子のうち A β で発現誘導される遺伝子候補は 23 あった。

AB1-42 により発現誘導される遺伝子候補の一つを Northern hybridization により発現変化の確認をしたところ 2.8 倍増加していた。

この遺伝子に Myc-tag をつけ培養神経細胞に強制発現させたところこのタンパクを発現している細胞では 50% 酸素による細胞死が抑制されていた。

他の刺激による細胞死に対する効果、50% 酸素による遺伝子発現誘導の有無等についても検討する。

Keywords β アミロイド、神経細胞死、

P-16 Suppressive effects of resveratrol on the neural progenitor cell proliferation and adult hippocampal neurogenesis

Hee Ra Park, Eun Ji Gong, Mi Eun Kim, Young Ju Park and Jaewon Lee.
College of Pharmacy, Pusan National University, Busan 609-735, Korea

Due to lack of regenerative capacity of mature neuron, impairment and damage of central nervous system are critical and incurable in adult brain. It has been reported that the nervous system contains populations of proliferative cells called "neural progenitor cells (NPC)" that are capable of dividing, migrating and differentiating into neurons and glia. Thus, there is a growing hope in the possible therapeutic potential for ischemic, traumatic, and degenerative brain diseases. The current study investigated the therapeutic potential of resveratrol in regulating neurogenesis of NPC. Resveratrol was not effective to stimulate the proliferation of mouse multi-potent NPC and high concentrations were even cytotoxic. We found that resveratrol decreased the levels of phosphorylated extracellular signal regulated kinases (ERKs) which are to be involved in the regulation of neuronal plasticity cell proliferation. Interestingly, administration of resveratrol to adult mice resulted in a significant decrease in the number of newly-generated cells in the dentate gyrus of hippocampus, indicating that resveratrol impairs adult hippocampal neurogenesis. The natural polyphenol resveratrol has been shown to extend lifespan, and offer prospect against age-related diseases such as cancer, diabetes, and neurodegenerative diseases. However, our findings suggest that the beneficial resveratrol could have negative effects on the proliferation of NPC, thus be harmful in developmental and adult hippocampal neurogenesis.

Keywords : Aging; Neural Stem Cell; Neurogenesis; Learning & Memory

P-17 卵巣支配自律神経の刺激がラット卵巣からの
エストロジオール分泌に及ぼす影響

鎌谷方子^{1,2)}、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⁾人間総合科学大学 人間科学部

【目的】加齢に伴う卵巣からのエストロゲン分泌の低下は、加齢に伴う骨粗鬆症や脳血管障害の増加に関与するといわれている。我々はこれまで老齢ラットにおいて、卵巣支配自律神経の形態と血流調節機能が、成熟ラットと同レベルに維持されることを明らかにした。エストロゲン分泌調節には、視床下部-下垂体系のほか、卵巣支配の自律神経が関与する可能性があるが、明らかにされていない。そこで卵巣支配の自律神経を刺激し、ラット卵巣からのエストロゲン分泌に及ぼす効果を調べた。【方法】麻酔した成熟雌ラットにおいて、卵巣静脈血および一般動脈血を採取し、血漿中のエストロジオール濃度を EIA 法で測定した。両濃度の差と血漿流速からエストロジオールの卵巣からの分泌速度を算出した。卵巣に分布する上卵巣神経と卵巣動脈神経叢をそれぞれ分離し、高頻度 (20 Hz) で電気刺激した。【結果】上卵巣神経刺激中には卵巣エストロジオール分泌速度および卵巣血漿流速が各々刺激前の約 54% および約 75% に低下した。一方、卵巣動脈神経叢刺激中には卵巣エストロジオール分泌速度は有意に変化せず、卵巣血漿流速のみが上卵巣神経刺激中と同程度に低下した。【結論と考察】以上の結果から、上卵巣神経を通して卵巣に至る自律神経は、卵巣からのエストロジオール分泌を抑制的に調節することが明らかとなった。今回の結果から、卵巣支配の自律神経の過度な興奮は、血流のみならずエストロジオール分泌に対しても卵巣機能に抑制的に働くことが示された。

Keywords : 卵巣, エストロジオール分泌, 自律神経, 電気刺激

P-19 MuSK は神経筋シナプスの維持に重要である
～研究モデル動物の確立～

森秀一¹⁾、久保幸穂²⁾、秋好沢諭¹⁾、山田茂¹⁾、宮崎剛¹⁾、重本和宏¹⁾

1) 東京都老人総合研究所老化ゲノムバイオマーカー

【目的】加齢に伴い、神経筋シナプスではシナプス後膜嚢の顕著な減少、シナプス全体構造の単純化という形態変化が認められる。高齢者における筋機能の低下にはシナプス維持機構の変化が関与すると考えられる。そこでシナプス形成に必須の分子である MuSK (Muscle-specific kinase) が、成体の神経筋シナプスの維持にも必要であると考え研究動物モデルを作成して検討した。

【方法】MuSK-KO マウスは致死となるため、補体成分欠損マウスに MuSK タンパクを抗原として免疫注射した。また、コントロールとして PBS を同様に注射した。2-3 回免疫後に筋電図を測定し、その後に筋を採取して神経筋シナプスの形態解析を行った。

【結果】MuSK を免疫することで、MuSK 抗体価の上昇とともにマウスの体重と筋力の顕著な減少が認められた。さらに、反復神経刺激による筋活動電位の漸減反応が認められ、筋が易疲労状態にあると示された。また、神経筋シナプスに存在する AChR を染色して共焦点顕微鏡で観察すると AChR 凝集の散乱が認められた。さらに走査型電子顕微鏡の観察では、老化動物に見られるようなシナプス後間隙の単純化が認められた。

【考察】MuSK が神経筋シナプスの構造維持にも必須の分子であり、その障害は筋機能にも影響を及ぼしていると考えられた。補体欠損マウスを用いることで、抗原抗体複合体による補体活性化を介した組織破壊機構を完全に排除することができる。そして、自己抗体は直接 MuSK の機能阻害を介していると考えられる。MuSK は多くの未知分子と複合体を形成して機能しているため、この動物モデルは MuSK 複合体によるシナプス維持機構を解明する上で有用である。

Keywords : 神経筋シナプス, MuSK, AChR

P-18 軽い機械的な皮膚刺激は、無髄求心性 C 線維の興奮によって引き起こされる体性-心臓交感神経性 C 反射を抑制する

渡辺信博、内田さえ、堀田晴美

東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム

【目的】高齢者の多くは様々な痛みを慢性的に抱えている。我々は、高齢者の痛みを軽減する非薬物的方法の開発に向け、軽い機械的な皮膚刺激が鎮痛効果をもたらす可能性とその機序を、麻酔ラットの心臓交感神経における反射性放電の解析によって調べた。

【方法】心臓交感神経から多放電活動を記録し、脛骨神経の有髄 A および無髄 C 求心性線維を単発電気刺激することで体性-心臓交感神経性 A および C 反射を誘発した。皮膚刺激には軟らかいエラストマー製の「ブラシ」(直径 1.1 cm の正円上に約 400 本の微小突起を持つ)を用い、0.1 N (約 12 g) の力で 10 分間、大腿内側面の皮膚を持続的にタッチした。【結果】電気刺激を受ける脛骨神経の同側へのタッチでは、C 反射がタッチ前の大きさの約 50% まで抑制されたが、A 反射は変化しなかった。C 反射の抑制は、タッチ期間中に始まり、タッチ終了後も 10 分間以上持続した。対側へのタッチでは、C 反射は抑制されなかった。オピオイド受容体拮抗薬ナロキソンは、C 反射抑制の持続時間を 10 分間に短縮させたが、早期の C 反射抑制効果は残存した。【結論と考察】以上の結果は、軽い機械的な皮膚刺激が一次求心性 C 線維によって運ばれる侵害情報の伝達を抑制することを示す。またその抑制が、脊髄分節性神経回路でのオピオイドおよび非オピオイド抑制性伝達物質放出によってもたらされることを示唆する。本研究により、皮膚に適切な刺激を加えることで、臨床的に特に重要な耐え難い痛みを特異的に抑制できる可能性が示された。

Keywords : 体性心臓交感神経反射, 皮膚刺激, オピオイド, 非オピオイド, 麻酔ラット

P-20 糸球体上皮細胞の主要シアロタンパク質
podocalyxin: ラットにおける加齢変化

東邦大・薬・生化学

大寺恵子、高橋良哉

【目的】アルブミン尿症は、アルブミンの糸球体基底膜の透過性亢進あるいは近位尿管再吸収能低下により引き起こされると考えられている。これまでに私達は、アルブミン尿症の加齢に伴う発症と食餌制限による改善機構を探る一環として、アルブミン再吸収レセプターである megalin や cubilin の量や細胞局在を調べ、両レセプターの量や局在の変化がアルブミン尿症の発症や改善に関わっている可能性を示唆した。本大会では、糸球体上皮の陰性荷電の大部分を担い、足突起やろ過間隙の構造維持に重要な役割を果たしているシアロ糖タンパク質である podocalyxin 量の加齢変化を調べたので報告する。

【方法】ラット腎 podocalyxin 量は、若齢 (3 mo)、中齢 (10 mo)、老齢 (31 mo) の腎ホモジネートについて podocalyxin の N 末側の cytoplasmic domain と C 末端ポリペプチド鎖の認識抗体を用いたウエスタンブロットにより解析した。

【結果と考察】特異性の異なる 2 種類の podocalyxin に対する抗体の反応性から、ラット腎には C 末端の一部を欠落した podocalyxin の存在が示唆された。未変性体と C 末端欠落体の量はどちら場合も若齢に比べ中高齢で低い傾向にあったが、全 podocalyxin に対する C 末端欠落体の割合は加齢でほぼ一定であった。現在、腎糸球体における podocalyxin 結合シアロ糖鎖構造、megalina/cubilina 発現量の加齢変化およびそれらに対する食餌制限の影響について調べている。

Keywords : albuminuria, podocalyxin, glomerulus

P-21 高脂肪食負荷による老化促進モデルマウス
SAMP8の肥満

田中(福井)ゆか、高橋良哉
東邦大・薬・生化学

【目的】加齢に伴う肥満等の生活習慣病が社会問題となっている。本研究では、食事起因する老化関連疾患研究における老化促進モデルマウス (SAM) の有用性について明らかにするために、高脂肪食が SAMP8 系の成長や脂肪蓄積に与える影響を調べた。

【方法】促進老化型 (SAMP8)、正常老化型 (SAMR1)、糖尿病モデル (KKAY) および野生型 (C57BL/6J, DBA2) の 5 系統のマウスを用い、15% ラードをコントロール餌 (CRF1) に添加した高脂肪食を約 3 ヶ月間与え、体重変化および各組織重量、血清パラメータについて調べた。

【結果・考察】高脂肪食による体重増加に系統差が認められ、SAMP8 が最も高い増加を示した。血糖値については、SAMP8 で高脂肪食摂取による著しい上昇が認められたが、KKAY と異なり血清インスリン量の変化はわずかであった。また、脂肪蓄積量に関しては、SAMP8 は皮下脂肪が、SAMR1 は内臓脂肪が多く蓄積する傾向が認められた。肝重量の増加および肝脂肪の蓄積に関しては、KKAY の他に SAMP8 でも認められた。さらに、HPLC による肝臓組織中遊離脂肪酸量の分析の結果、高脂肪食負荷後の脂肪酸種の分布に系統差が認められた。以上のように、高脂肪食負荷による肥満にマウス系統差が認められた。特に SAMP8 の高脂肪食に対する感受性は、KKAY を除く他の系統と比べて高いことがわかった。SAMP8 の脂質の消化・吸収を含めた脂質代謝系に何らかの異常があるものと考えられる。

Keywords: SAM, high-fat diet, obesity

P-23 寿命方程式による生存曲線・死亡率曲線の線虫 *C. elegans* での定量的分析評価

須田 斎
東海大学生物科学研究科生物科学専攻

個体の生存が確率論的であることを仮定して導いた「寿命方程式」の妥当性を、実験モデル動物「線虫 *C. elegans*」を用いて、その生存曲線および死亡率曲線を定量的に解析して検証を試みている。寿命の原因が1つであれば、1成分で解析できるはずであるが、様々な変異体で生存曲線を分析している内に多成分 (heterogeneity) として解析できる例が多く見つかった。よく知られるように野生株でもその環境条件によって生存曲線は大きく変化する。このように複雑に振舞う生存曲線に対して成分解析を行い、それぞれの成分にどのような生物学的な意味があるのか、その意味付けを行うことが本研究の目標である。

そこで、まず *egl-1* 変異体での例を用いて成分解析の妥当性を検証した。この変異体は、アポトーシスに関連する遺伝子が欠損しており、それが原因で正常に成長せず体内で幼虫が孵化することにより主に死亡する。しかし低い割合で野生株のように純粋に老化で死亡する個体もいる。1つの病気を指標に表現型として明確に2成分からなるような遺伝的に100%同一でコホートな集団において、どのようにその生存曲線や死亡率曲線は分析できるのだろうか。この例では単純な Gompertz 則からは著しく外れている。そこで Gompertz 則を多成分系へ発展させた heterogeneity モデルを用いた解析と寿命方程式による解析とで分析評価し、比較検討を行った。その結果、我々のモデルの有用性・有意性・妥当性について確認できたのでその詳細を報告する。

Keywords: 寿命方程式; heterogeneity; 確率論的

P-22 Thymic structural changes in immune aging

Mohammad Nizam uddin, Naomi Nishio, Sachiko Ito and Ken-ichi Isobe
Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Introduction

D-Galactose (D-gal) can cause the accumulation of ROS, or stimulate free radical production indirectly by the formation of advanced glycation endproducts (AGE) in vivo, finally resulting in oxidative stress. The injection of D-galactose could induce neurological impairments in rodents. To establish the D-galactose treated mice as aged mice from the immunological point of view, we investigated the structural and phenotypical changes of immune status in thymus

Methods and Results

C57BL/6J female (8 weeks aged) mice were given D-galactose at 50 mg/kg daily subcutaneously for 60 days. Disruption of the cortico-medullary junction observed in thymus as D-galactose treated mice showed unorganized distribution of k5 (present in medullary thymic epithelial cells) and k8 (present in cortical thymic epithelial cells) protein compared to control mice, which have distinctive boundary between cortex and medulla. However, % of double positive CD4/ CD8 and single positive CD4 or CD8 was not so different between D-galactose treated and control mice.

Discussion

D-galactose induced the disruption of thymic epithelial cells. The fine changes caused by D-galactose treatment are now analyzing by electron microscopy.

Key words: immune aging, D-galactose

P-24 Screen of the genes controlling lifespan in *Drosophila melanogaster*

Joong-Jean Park
Korea University College of Medicine
Department of Physiology

Abstract

Recent studies suggest that genetic modulation is important in determining animal lifespan. To identify genes controlling lifespan, we examined 29,790 *Drosophila* EP lines expressing Gal4, which induces overexpression or antisense-RNA of the gene adjacent to an EP element. The primary screen was carried out by using Hsp70 Gal4. The Gal4/EP heterozygotes in which the EP was under the control of Hsp70 Gal4 were raised at 29 °C and their lifespan was measured. Seventy-five EP lines that showed extended lifespan were selected from the screen. The primary lifespan-extended candidates were retested under tet-on Gal4 system at 25 °C on doxycycline-containing food. Finally, 35 genes associated with increased lifespan were identified. Many of the genes support previous hypotheses on aging while others suggest new mechanisms. We also found that inhibition of the JNK pathway in fat cells or neurons, or overexpression of Akt or PDK in fat cells but not in neurons, significantly extended *Drosophila* lifespan.

Keywords

Aging, *Drosophila*, genes, lifespan

P-25 The Mitochondrion: a Possible Center for Lifespan

Cheol-Koo Lee, Ph. D.
Division of Biotechnology, College of Life Sciences & Biotechnology,
Korea University, Seoul, Korea

The aging process has been suggested in several different faces including the accumulation of random damages or a "program". The aging process could be retarded by calorie restriction (CR) and some genetic modifications. The proposed mechanisms from the CR and genetic studies commonly suggest an evolutionally conserved pathway related to the sense of the available food source. My laboratory works on the mechanism of CR at the cellular and organismal levels. Recently we found the importance of mitochondrial function in the budding yeast cell model using the global transcriptome measurements after the gradual glucose reduction in culture media. The data indicates a possible link of mitochondrial function between the metabolic rate and the lifespan. I will discuss our recent efforts to dissolve the link between the calorie intake and the lifespan using genomics-scale experimental platforms.

Keywords : Aging, calorie restriction, mitochondria, transcriptome

P-27 老齢マウスで見いだされた抑制型補助刺激シグナル受容体(PD-1)陽性 CD4⁺ T 細胞の性質

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

【背景・目的】T 細胞は加齢に伴って機能低下を起こすが、その機序は良く分かっていない。T 細胞の機能発現は、T 細胞受容体 (TCR) を介した抗原刺激シグナルと補助刺激シグナル受容体を介したシグナルによって制御されている。我々はこれまでの解析から、老齢マウスの T 細胞では抑制型補助刺激シグナル受容体である PD-1 が高発現していることを見だし、昨年の本大会で報告した。そこで今回は、加齢に伴う T 細胞の機能低下と PD-1 の発現との関係を明らかにする第一歩として、PD-1 陽性 T 細胞の性質を調べた。

【方法】解析に用いた CD4⁺ T 細胞は、マウス脾細胞から磁気細胞分離システムを用いて調製した。T 細胞サブセットの解析と補助刺激シグナル受容体分子の解析は、フローサイトメーターで行った。

【結果・考察】PD-1 陽性 CD4⁺ T 細胞は加齢に依存して増加した。PD-1 は主にエフェクター・メモリータイプの T 細胞 (CD44^{hi}, CD62L^{lo}) に発現しており、ナイーブタイプの T 細胞 (CD44^{lo}, CD62L^{hi}) には殆ど発現していないことが明らかになった。若齢マウスの T 細胞では刺激に伴って PD-1 を発現する細胞が増加したが、刺激を除去すると減少し、刺激前の発現状態に近づいた。一方、老齢マウスの T 細胞では無刺激条件下で既に PD-1 の発現が認められ、刺激に伴う増加や刺激の除去による減少はごく僅かであった。以上の結果から、エフェクター・メモリータイプの T 細胞に恒常的に発現する PD-1 が老齢時 T 細胞の機能低下に関与することが推察される。

Keywords: T 細胞、ナイーブ T 細胞、メモリー T 細胞、抑制型補助刺激シグナル受容体、PD-1、マウス

P-26 Mitochondrial quality maintenance through metabolic modulation

Hyun Tae Kang and Eun Seong Hwang
Department of Life Science, University of Seoul, Seoul, Republic of Korea

Dysfunctional mitochondria are major source of the high level ROS in aging cells *in vivo* and *in vitro* and failure in removing damaged mitochondria has been proposed a mechanism for cellular senescence. Previously, we found that ongoing application of nicotinamide (NAM) increases replicative lifespan of primary human fibroblasts and keratinocytes while causing a decrease in mitochondrial respiration and ROS production. In current study, we determined how NAM induces these changes. In the fibroblasts, NAM treatment induced a decrease in mitochondrial mass which was blocked by the treatment of monensin, indicating an accelerated autophagic degradation. Mitochondria also experienced a morphological change from long filamentous networks to rings and the residual mitochondria were marked by the elevated membrane potential and far reduced oxidative damage on the resident proteins. NAM exerted these effects through an increase in cellular [NAD⁺] since inhibition of the cellular conversion of NAM to NAD⁺ blocked these changes. Furthermore, treatment of siRNA to GAPDH or SIRT1 attenuated the decrease of mitochondria mass suggesting an NAD⁺- and GAPDH- or SIRT1-dependent regulation of mitochondrial status. Taken together, our findings suggest that upregulation of SIRT1 and GAPDH activity by means of metabolic modulation may possibly prolong healthy life span of human cells through reduction of the oxidative damage burden of mitochondria.

P-28 D-アスパラギン酸含有蛋白質のスクリーニング法の開発

木野内忠稔¹、加藤くみ子²、藤井紀子¹

1: 京都大学・原子炉実験所、2: 国立医薬品食品衛生研究所・薬品部

【目的】フォールディング病における原因蛋白質、例えば、βアミロイド蛋白質やプリオン蛋白質などに、D 型の Asp 残基が発見され、蛋白質の変性や発症との因果関係が指摘されている。酸化ストレスによって、非酵素的に Asp 残基のラセミ化 (D 化) が進行することから、実際にはもっと多くの蛋白質で D 化が起きているものと強く予想されている。しかしながら、現在までに有効なスクリーニング法は存在せず、蛋白質の変性過程における D 化の影響については、有益な情報を得られないでいた。そこで D-Asp 含有蛋白質をそのカルボキシル末端でのみ分解する D-aspartyl endopeptidase (DAEP)を用いて、網羅的なスクリーニング法の開発を行った。

【方法と結果】DAEP 処理した組織抽出液と未処理のものを別々に 2 次元ゲル電気泳動し、泳動パターン之差として D-Asp 含有蛋白質を同定することを試みた。実際にマウスの大脳抽出液を解析したところ、ミエリン塩基性蛋白質 (MBP) やチューブリン関連蛋白質 (チューブリン β1 鎖) が同定された。すでに MBP では D-Asp の存在が報告されていることから、本法の確からしさが確認できたと考えている。本法の問題点として、特定の Asp 残基において高度に D 化していない限り、対照ゲルとの差として D-Asp 含有蛋白質を検出できないことから、現在、DAEP による分解断片に新たに生じた N 末端を蛍光標識することによって検出感度を上げることを試みている。

Keywords : 酸化ストレス、フォールディング病、ラセミ化、D-アミノ酸

P-29 DXA 法による実験動物の大腿骨測定

田中 慎・辻尾 祐志
国立長寿医療センター加齢動物育成室

31回本学会において、SMP 30 KOマウスの骨解析で報告したように、dual x-ray absorptiometry (DXA)法は2つの異なるエネルギーのX線を利用した骨塩定量法であり、非侵襲性である簡便さや被曝線量が低いことから診療や研究において広く用いられている。しかし、in situで計測された骨とさらし骨標本の骨塩量にどの程度の差があるのかは知られておらず、そこに着目した基礎的研究は皆無である。そこで我々は動物実験の利点を生かし、in situからさらし骨標本に至るまで同一個体における骨塩量を計測し、その変遷について検討した。供試動物には当センターaging farmにて加齢育成中に自然死した約12月齢の雄のC57BL/6CrlSlcマウスを用いた。右大腿骨の骨塩量測定はすべてアロカ株式会社製DCS600EX-III Rで行った。測定条件は、1) in situのDXA、2) 股関節から外した状態のDXA、3) 大腿骨周囲に付着する皮膚および筋肉を除去した状態のDXA、4) さらし骨標本のsingle x-ray absorptiometry (SXA)、とした。結果として、大腿骨の骨塩量はin situで計測された数値が最も大きくさらし骨とした場合が最も小さくなった。in situの骨塩量と比較した時、骨周囲組織を除去した状態とさらし骨において有意な低値を示した($p < 0.01$)。以上のことから、DXAによる骨塩定量は骨周囲の軟部組織の影響を受けることが明らかとなった。また、in situとさらし骨の骨塩量間にはかなりの乖離が存在することを研究者は留意しておかねばならないことが提唱された。

P-31 Diets modulate frequencies of subsets of progenitor's stem cells in mouse bone marrow

Trindado LS¹, Nagai K², Yamaza H¹, Chiba T¹, Shimokawa I¹
1) Investigative Pathology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences 2) Transfusion Service, Nagasaki University Hospital of Medicine and Dentistry

Stem cells (SC) in the bone marrow (BM) consist of different subsets. Aging affect frequencies of SC subsets, leading to dysfunction in some organs. Very small embryonic like (VSEL) SCs, a recently characterized subset of SC, express embryonic markers and differentiate into cells derived from all three germ layers. VSEL-SCs, which reside in the BM at an early stage of development, have been postulated to decrease in number with aging and lose potential of regeneration. We investigated the effect of calorie restriction (CR) and high fat diet feedings on aging-dependent changes on frequencies of Hematopoietic (H)SC (Lin- CD45+, Sca-1+, ckit+) and VSEL-SC (Lin- CD45- Sca-1+) in mouse BM by FACs. The frequency of HSC was increased between 6- and 26-months of ages; the increase rate was less in CR mice as compared with control mice fed ad libitum (AL). The frequency of VSEL-SC was decreased with aging in AL and CR mice in a similar manner. The frequency of HSC and VSEL-SCs in HFD mice at 6-months of age was greater than those in AL and CR mice. The present results suggest that the diets affect mobilization of SCs and thus maintenance of tissue functions during aging.

Keywords: Caloric Restriction, High Fat Diet, Stem Cell, Aging

P-30 Survival of Common Marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*)

Shin TANAKA, Masashi TSUJIO, Ryoichi SAITO
Animal Facility for Aging Research (AFAR),
National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG)

The survival of common marmoset (*Callithrix jacchus jacchus*) had been investigated. A total of 126 males and 165 females come from a breeding colony of Clea Japan, Tokyo were used. The average survival of males was 94.2 months of age (M), while was 67.4 M in females and was significantly ($P < 0.01$) shorter than that in males. However, the longest survival was 259.9 M in males and 262.5 M in females. The 50% survival was 104.1 M in the male and 41.4 M in the female. The difference between the sexes seemed to become small with aging. The acute decrease of survival to 60% in males and to 40% in females around 30M might be explained in part by the loss on the sexual maturity and the first pregnancy. This may be due to an early coupling. This will reflect to the future planning of the reproduction. A 734C female, which recorded the longest survival, gave 34 times of deliveries until 201.7 M with 366C male and gave birth to 72 babies, and 64 of them including artificially nursed individuals were able to wean.

Key words: aging parameter, common marmoset, sex difference, survival.

P-32 A Potential Therapeutic Role of GSK-3 β -Nrf2 Signaling Pathway in Alzheimer's Disease

Jung-Hee Jang
College of Oriental Medicine, Daegu Haany University, South Korea

β -Amyloid peptide (A β) is the major component of senile plaques accumulated in the brains of patients with Alzheimer's disease (AD) and has been reported to cause neuronal cell death via oxidative stress. Therefore, attention has been focused on identifying redox-sensitive transcription factors and their target genes protecting against A β -induced oxidative cell death. Nrf2 plays a pivotal role in the transcriptional regulation of antioxidant proteins and detoxification enzymes and blocks apoptosis caused by a wide array of death signals. Ectopic expression of Nrf2 rescued cells from A β -induced cytotoxicity, apoptosis, intracellular accumulation of reactive oxygen species and oxidative damages. Moreover, Nrf2 overexpression increased the expression of γ -glutamylcysteine ligase (GCL), a rate-limiting enzyme in cellular glutathione biosynthesis and heme oxygenase-1 (HO-1), a key enzyme in heme degradation process. Conversely, knockdown of Nrf2 gene expression with siRNA or dominant negative mutant Nrf2 exacerbated A β -induced oxidative cell death. To further elucidate the upstream regulator for Nrf2 activation, we have focused on glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β). Inhibition of A β -induced GSK-3 β activation by pharmacological inhibitors such as LiCl and PDZD-8 led to nuclear accumulation Nrf2 and transcriptional activation of Nrf2 downstream target genes and protected against A β -mediated oxidative cell death. In another experiment, some dietary and medicinal phytochemicals attenuated A β -induced oxidative cell death via suppression of GSK-3 β and subsequent activation of Nrf2. Taken together, these findings suggest that GSK-3 β -Nrf2 signaling pathway may act as a survival mediator against AD.

Keywords : Alzheimer's disease, β -amyloid, GSK-3 β , Nrf2, oxidative cell death, phytochemicals

P-33

Effects of secretory phospholipase A2 on cellular senescence

Jae-Ryong Kim

Aging-associated Vascular Disease Research Center, Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, Yeungnam University, 705-717 Daegu, Republic of Korea

Secretory PLA₂ (sPLA₂) is involved in various cellular physiological and pathological responses, especially in inflammatory responses. Accumulating evidence suggests that inflammation is an underlying basis for the molecular alterations that link aging and age-related pathological processes. However, the involvement of sPLA₂ in cellular senescence is not clear. In this study, we found that sPLA₂ treatment induces cellular senescence in human dermal fibroblasts (HDFs), as confirmed by increases in senescence-associated β-galactosidase activity, changes in cell morphology, and up-regulation of p53/p21 protein levels. sPLA₂-induced senescence was observed in p16-knockdown HDFs and p16-null mouse fibroblasts, but not in p53-knockdown HDFs and p53-null mouse fibroblasts. Treatment with sPLA₂ increases ROS production, and an antioxidant, N-acetylcysteine, inhibits sPLA₂-induced cellular senescence. These results suggest that sPLA₂ plays a role in cellular senescence in HDFs during inflammatory response by promoting ROS-dependent p53 activation and might therefore contribute to inflammatory disorders associated with aging.

Keywords: Cell aging, secretory PLA₂, inflammation, p53, ROS

P-35

脂肪細胞の分化成熟過程における p53 の代謝関連遺伝子発現への影響

松島慎吾、三上健太郎、沖田直之、橋上賀一
東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室

【背景、目的】背景脂肪細胞はエネルギーの蓄積状況により性質が変化し、その変化に伴って起こる脂質代謝系バランスの欠如が、生活習慣病をはじめとする様々な老化にともなう疾患の発症や寿命に関連すると考えられている。これまで、脂肪細胞の *in vitro* 培養系では、p53 正常マウス由来白色脂肪前駆細胞株 3T3-L1 が頻用されており、脂肪細胞への分化成熟に伴う遺伝子発現変動の報告が多数なされてきた。本研究では、p53 欠損マウス由来白色脂肪前駆細胞株 HW を分化成熟させ、3T3-L1 と比較する事により、脂肪細胞の分化成熟過程における p53 の関与を明らかにした。

【方法】3T3-L1、HW を成熟脂肪細胞へと分化誘導し、分化関連遺伝子及び脂質代謝関連遺伝子発現の経時的変化を RT-PCR 法及び Western Blotting 法により解析した。

【結果と考察】3T3-L1 および HW において、C/EBPβ などのいわゆる脂肪細胞の分化マーカーと位置づけられている遺伝子群には有意な発現の差は観察されなかった。一方、ミトコンドリア・バイオジェネシスに関連する PGC1α や脂肪酸結合タンパク質である aP2 など代謝関連遺伝子の挙動に顕著な差が観察された。以上より、p53 は成熟脂肪細胞の形質に影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後、HW の p53 復帰変異株及び 3T3-L1 の p53 ノックダウン細胞株を樹立し、p53 による脂肪細胞形質変化のメカニズムを解明していく予定である。

Keywords: p53, 3T3-L1, HW, PGC1α, 脂肪細胞の形質変化

Enhancement of p53-mediated base excision repair (BER) under the redox modulation in the presence of antioxidant selenomethionine (SeMet)

Young R. Seo

Department of Pharmacology, School of Medicine, Kyung Hee University

Antioxidant selenium has been known as an important component of selenoprotein modulating reduction/oxidation (redox) status in organisms. Recently, selenium has been also reported to prevent cancer and ageing process in variety of animal studies. Furthermore, SELECT project has been in force from 2002 to a national cancer institute (NCI). However, chemopreventive mechanism of selenium was understudied yet. We investigated that in here the effect of selenium on p53-dependent base excision repair (BER). Our data showed that the BER activity was enhanced by pretreated selenomethionine against base damaging agent MMS in p53 wild-type human cells, implying that selenium might induce p53-dependent BER. We suggest the first time that the activation of p53 and Gadd45a in response to selenium might provide a novel chemopreventive mechanism of selenium protecting cells from the oxidative DNA damage induced by ageing processes as well as by environmental mutagenic stresses. (* This research was partially supported by a grant (R01-2008-000-20708-0) from Korea Science and Engineering Foundation and by a grant (2008-313-E00139) from Korea Research Foundation)

Keywords

p53, Selenomethionine (SeMet), Base Excision Repair (BER)

P-36

Physiological function of cellular senescence gene, TARSH

Takeshi Wakoh¹, Masataka Sugimoto¹, Kunihiko Terauchi², Jun-ichi Shimada² and Omitsuo Maruyama¹
Dept. Mech. Aging, NILS, NCGG., ² Dept. Chest Surg, Kyoto Pref Univ.

We have characterized that murine TARSH (target of NESH-SH3/Abi3bp) as a cellular senescence related gene because of its transiently robust induction in the early phase of murine embryonic fibroblasts (MEFs) replicative senescence and its gene expression was suppressed in human lung carcinoma specimens and thyroid carcinomas. However, little is known about the molecular mechanism underlying the regulation of TARSH in cellular senescence and/or tumorigenesis.

We demonstrated here that TARSH-suppressed MEFs were drastically inhibited their proliferation in a p53-dependent manner. We also found that TARSH expression was necessary for cell cycle progression since its decline preciously represented the accumulation of G0/G1 population with a concomitant activation of a cyclin-dependent kinase inhibitor, p21^{Cip1} whose expression was tightly controlled by p53. Interestingly, reduced TARSH expression induced caspase-3-mediated apoptosis in a p53-dependent manner. Moreover, we noted that TARSH depletion frequently represented aberrant number of centrosomes, which probably causes aneuploidy as the hallmark of the cancer. In this report, to elucidate veiled physiological function of TARSH in replicative senescence and trigger of tumor suppression, we discuss the effect of TARSH deficiency in cell cycle, proliferation, apoptosis, and genome instability followed by tumorigenesis.

Keywords: senescence, tumor suppression, cell cycle, apoptosis

P-37

カロリー制限時の白色脂肪組織における Srebp1 支配的遺伝子発現変動の網羅的解析

仲條 良和¹⁾、沖田 直之¹⁾、伊藤 麻希子²⁾、鈴木 智典²⁾、宮崎 智³⁾、山座 治義³⁾、千葉 卓哉³⁾、下川 功³⁾、樋上 賀一¹⁾

1) 東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、2) 東京理科大学大学院 薬学研究科 生命情報科学研究室、3) 長崎大学大学院 歯歯薬学総合研究科 探索病理学

Srebp-1 (Sterol Regulatory Element Binding Protein 1) は脂質合成に関わる重要な転写因子であり、脂肪組織ではカロリー制限 (Caloric Restriction; CR) によって発現が上昇する。しかし、Srebp-1 ノックアウトマウスは体重、脂肪組織重量ともに野生型マウスと比較して顕著な差は観察されず、また、トランスジェニックマウスでは脂肪萎縮症を引き起こすとの報告があるなど、脂肪組織における Srebp-1 の役割については不明な点も多い。本研究は、野生型 (WT) および Srebp1 ノックアウト (KO) マウスの白色脂肪組織 (WAT) を用いて、CR による Srebp-1 支配的な遺伝子発現変動と CR によるメタボリックシンドロームなどの代謝性疾患予防効果との関係を明らかにすることを目的とする。我々は、DNA マイクロアレイのデータを元に、転写因子結合予測プログラム TFSEARCH を用いて、Srebp 結合配列である SRE (Sterol Regulatory Element) 様配列を転写開始点近傍に持ち、かつ、CR によって発現が上昇する遺伝子群において、WT マウスと KO マウスにおける CR に対する応答の差異を RT-PCR 法により比較した。その結果、TFSEARCH スコアの高い遺伝子群では、WT マウスに比べ KO マウスにおいて、CR による発現上昇が抑制される傾向が観察された。一方、TFSEARCH スコアの低い遺伝子群では、KO マウスにおいても CR による発現上昇が観察された。以上より、*in vivo* における転写制御機構を予測するためのツールとして、TFSEARCH が有用であること、また、CR により Srebp1 支配的に発現が制御される遺伝子群が存在することが示唆された。

Keywords: Srebp-1、カロリー制限、白色脂肪組織

P-39

カロリー制限による代謝の変化における neuropeptide Y の重要性

千葉卓哉¹⁾、小松利光¹⁾、林 洋子¹⁾、山座治義¹⁾、樋上賀一²⁾、下川 功¹⁾、長崎大学大学院 歯歯薬学総合研究科探索病理学、²⁾ 東京理科大学大学院 薬学研究科分子病理・薬物代謝学

【序論】多くの動物種において食餌エネルギーを制限するカロリー制限 (Caloric Restriction; CR) は、老化および老化病態を抑制する最も確実な介入法である。CR による寿命延長のメカニズムはまだ不明な点が多いが、インスリンおよびレプチンシグナル等を介した神経内分泌系因子の関与が強く示唆されている。【方法】今回我々は、レプチン受容体欠損によりインスリン抵抗性を示す肥満モデルラット、Zucker ラット (Slc: Zucker-fa/fa) および対照正常ラット (Slc: Zucker-+/+) を6週齢より CR 下において6ヶ月間飼育し、インスリンおよびレプチンシグナルが正常に機能しない状態における神経内分泌系因子、肝臓における代謝関連因子、およびアディポカイン発現に対する CR の効果を解析した。【結果】CR によって (fa/fa) ラットにおいても (+/+) ラットと同様な代謝関連因子の変化が見られた。CR によって視床下部弓状核における neuropeptide Y (NPY) の発現上昇が、(fa/fa) ラットにおいても見られた。この NPY の発現上昇にはグレリンシグナルが関与していることが示唆された。【考察】視床下部においてインスリンおよびレプチンシグナルが完全には機能していなくとも、グレリンをはじめと他の因子によって NPY の発現上昇がもたらされれば、CR による様々な代謝の変化が引き起こされる可能性が示唆された。このことは CR の抗老化作用に NPY が深く関与している可能性を示唆している。今後は CR における NPY の重要性を明らかにするために、NPY ノックアウトマウス等を CR 下において長期間飼育し、代謝や寿命、ストレス耐性に与える NPY 欠損の影響を詳しく解析する必要がある。

Keywords: カロリー制限、神経内分泌、アディポカイン

P-38

脂肪特異的 PPAR γ ノックアウトマウス脂肪組織における長期カロリー制限にともなう遺伝子発現プロファイル

岡崎道哉¹⁾、沖田直之¹⁾、山座 治義²⁾、千葉 卓哉²⁾、下川 功²⁾、樋上賀一¹⁾

1) 東京理科大学大学院 薬学研究科 分子病理・薬物代謝学研究室、2) 長崎大学大学院 歯歯薬学総合研究科 探索病理学

【目的】長期のカロリー制限 (Caloric Restriction; CR) は、老化を遅延、老化に伴う疾患の発症を抑制し、寿命を延長する。そのメカニズムの一つとして、脂肪組織リモデリングが示唆されているが、詳細は不明である。peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ は脂肪細胞の分化における主要な転写因子であり、そのアゴニストは小型脂肪細胞を増加させ、CR と同様、インスリン感受性を増強する。一方、preliminary なデータではあるが、我々は PPAR- γ 脂肪細胞特異的ノックアウト (FPKO) マウスの寿命が延長することを観察した。本研究では、CR による脂肪組織リモデリング機構と PPAR γ のパラドキシカルな作用の解明を目的に、FPKO マウスを用いて、CR に伴う脂肪組織での遺伝子発現解析を行った。

【方法】オス FPKO 及び野生型 (WT) マウス各々の自由摂食 (Ad Libitum; AL) 群と CR 群を8ヶ月齢で屠殺後、白色脂肪組織 (White adipose tissue; WAT) 及び褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue; BAT) を摘出した。次に、各群の WAT 及び BAT から RNA を抽出し、Sirt ファミリーやミトコンドリア・バイオジェネシス、炎症関連遺伝子など CR の作用に関連すると考えられている遺伝子発現の変化を RT-PCR 法を用いて検討した。

【結果・考察】SREBP1a および c、PGC1 α は、CR により WAT、BAT とも同様に発現が増加した。一方、Sirt3 や Sirt5 など WAT と BAT で異なる発現挙動を示す遺伝子も存在した。ミトコンドリア・バイオジェネシスおよび炎症関連遺伝子を中心として、FPKO の影響は WAT より BAT に強い傾向が見られた。しかし、本実験の結果の一部は過去の報告と異なっており、今後は、さらなる検討が必要である。

Keywords: カロリー制限、PPAR γ 、Sirt、NOS、UCP、炎症

P-40

肝蛋白質発現の年齢軸変動プロファイル

倉地須美子、Tatiana Bolotova、藤田弥佳、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

先に我々は血液凝固因子の年齢軸遺伝子発現変動解析から、最初の年齢軸恒常性調節分子機序「ASE/AIE 型年齢軸遺伝子調節分子機構」を発見し、更に最近この機構のヒト疾患における役割を検証する事により、ヒトでも確かに機能していることを証明した。一方、我々は年齢軸恒常性調節分子機構の統合的解明を目指し、マウス肝臓の核、細胞質及びミトコンドリア画分蛋白質の一生スパン年齢軸に沿った発現変動の網羅的解析を進めてきたので報告する。

1月齢から24月齢に亘るマウス肝臓の核、細胞質及びミトコンドリア画分蛋白質試料を調製し、2次元電気泳動 (pH 4-11) 及び MALDI/TOF/MS (PMF 分析) による網羅的解析により、これまでに夫々 3113、2551、1524 のユニークな蛋白質を同定した。これらの情報を PDQuest ソフトウェア及び GeneSpring 解析ソフトを用いて定量的分析し、一生スパンに亘る個々の蛋白質発現変動プロファイルを網羅的に同定した。更に、これらの情報を加齢・老化、年齢依存性疾患などの研究及び様々な応用開発にとって使いやすく、汎用性の高いデータベースに構築した。蛋白質発現の年齢軸変動プロファイルには、1~24月齢に亘り安定な蛋白質発現を示す主要グループに加え、年齢軸に沿って様々に変動する複雑な発現パターンを示すグループが多数同定された。これらの情報の解析から、ASE/AIE 型調節機構を含め、基本的変動パターンを脱却する比較的少数の分子機構が存在し、それらが個々に、或いは様々な組み合わせで機能し、複雑な年齢軸に沿った恒常性調節を生み出していると推測された。これは、肝遺伝子発現の年齢軸に沿った変動プロファイル解析結果とも概ね一致するが、蛋白質には翻訳後修飾等による様々なアイソマーが存在しているため、年齢軸に沿った発現変動プロファイルは遺伝子発現変動プロファイルよりもはるかに複雑な様相を呈する。蛋白質の核、細胞質及びミトコンドリア分布の年齢軸との関係を含め報告する。

Keywords: 年齢軸恒常性、肝蛋白質、網羅的解析、発現変動、データベース、2次元電気泳動、PMF 分析

第32回日本基礎老化学会大会 賛助団体芳名

第一三共 株式会社
グラクソスミスクライン
帝人ファーマ 株式会社
大鵬薬品工業 株式会社
株式会社 ファンケル

東海大学健康医科学産業推進協議会 (23社加盟 順不同)

オリンパス 株式会社
味の素 株式会社
株式会社 エス・アール・エル
株式会社 島津製作所
株式会社 タニタ
株式会社 ヒューマンウエル
三和酒類 株式会社
株式会社 不二工芸製作所
有限会社 OHG研究所
株式会社 DNAチップ研究所
三菱化学メディエンス 株式会社
日本アムウェイ 合同会社
日本水産 株式会社
メビオール 株式会社
福井コンピュータ 株式会社
株式会社 ソーケンメディカル
株式会社 池田理化
株式会社 ユニットコム
株式会社 ライフイズ
アクシオヘルリックス 株式会社
キリンホールディングス 株式会社
尾崎理化 株式会社
株式会社 カネボウ化粧品

老年学会が展示ホールに併設する企業展示コーナーに東海大学健康医科学産業推進協議会が「東海大学産学連携プロジェクト・健康医科学研究」として出展しています。

複写される方へ

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

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

Notice about photocopying (In the USA)

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

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

基礎老化研究 第33巻 第2号

平成21年（2009）5月29日

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

編集 編集委員会

印刷所 三陽工業株式会社