ISSN 0912-8921

Official Journal of
The Japan Society
for Biomedical Gerontology

36
No.2
2012

BIOMEDICAL GERONTOLOGY
基礎老化研究

日本基礎老化学会第35回大会

2012年7月26日(木)～27日(金)
東邦大学習志野キャンパス
(千葉県船橋市)

プログラム・発表抄録

附 ● 基礎老化学会サーキュラー 第93号

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

基礎老化研究　36巻　第2号(2012年)

日本基礎老化学会会誌

BIOMEDICAL GERONTOLOGY　Vol. 36 No. 2 2012

Official Journal of The Japan Society for Biomedical Gerontology

この雑誌について（投稿される方へ）

「基礎老化研究」(Biomedical Gerontology) は、日本基礎老化学会の会誌で、年4回:2月、5月、8月、11月発行される。内容は、本学会員から投稿された、または、本学会員及び編集委員会より依頼を受けた者からの巻頭言、総説（老化理論を含む)、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ーを使用する(原稿はコンピュータファイルとハードコピーで提出する)。１）第１頁には、原稿の表題、著者名、所属機関、所在地を和文、英文で、また、電話番号、FAX番号、E-mailアドレス記載する。著者が複数の場合は、連絡先の著者を明記する。２）第２頁にも初めに、表題、氏名を書き、その後に本文を書く。３）本文に節を設ける場合、１.、２.、３.、・・・を付けて節を示す。以下の項目は１)、２)、３)・・・、a)、b)、c)・・・とする。原稿のハードコピーはA4用紙を用い、横書きにプリントする。また、イタリック体、ギリシャ文字、記号が正しく出力されていることに注意する。同時に提出するコンピュータファイルは、テキストファイルまたはMSワードファイルで（欧語・数字は半角を用いる)、CDディスクに記録したものとする。図・表および写真は、EPS形式またはJPEG形式に圧縮したもの（使用ソフトを明記する）あるいはAdobe Acrobatで作製したPDFファイルおよびプリントアウトしたものを提出する。雑誌への印刷は白黒またはグレースケールで行う。カラー希望の場合は著者の負担とする。図表の挿入部位はプリントアウトしたものの欄外に示す。尚、本誌１ページは約1,600字に相当する。図の大きさを考慮して、全体の長さを調節すること。原稿（コンピュータファイル）はE-mail に添付して送付することができる。コンピュータファイルについては、印刷所あるいは編集委員会で対応できない場合は、著者に協力を求めることがある。

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

る位置に［ ］で括って表示する。

1．Sun J and Tower J. FLP recombinase-mediated induction of Cu/Zn-superoxide dismutase transgene expression can extend the life span of adult Drosophila melanogaster flies. Mol Cell Biol 19:216-228, 1999.

2．Roth GS, Ingram DK and Cutler RG. Primate models for dietary restriction research. In:Biological Effects of Dietary Restriction, edited by Fishbein L. Berlin: Wiley, 1991, p. 193-204.

3．仲村賢一,下村・泉山七生貴, 田久保海誉 ヒト組織の加齢に伴うテロメア短縮. 基礎老化研究 24:72-76, 2000.

6）図、表、写真：そのまま印刷できるものに限る（手書きのもの受け付けない）。文献から引用する場合は、引用を明記すると共に、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可を取っておくこと（許可証のコピーを原稿と共に提出すること）。白黒またはグレースケールが原則。

7）図、写真にはタイトルと説明文を付ける。

3．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：重本和宏（kazshige@tmig.or.jp）

または、編集幹事：三浦ゆり（miura@tmig.or.jp）

目　次

表表紙：東邦大学習志野キャンパス
裏表紙：ガーベラの一種
写真提供：桑垣伝正 氏

第 35 回 日本基礎老化学会大会

2012 年 7 月 26 日（木)、27 日（金)

東邦大学習志野キャンパス

（千葉県船橋市）

第35回 日本基礎老化学会大会 ご挨拶

第35回 日本基礎老化学会大会
大会長　髙橋良哉 （東邦大学 薬学部）

此度、第35回日本基礎老化学会（JSBG）の大会長に推挙され、7月26日（木）、27日（金）、東邦大学習志野キャンパス（千葉県船橋市）において開催する運びとなりました。

本大会では第1日目に「特別講演」、「若手奨励賞応募演題」、「ハイライトポスター」、「一般演題（ポスター発表）」、2日目に「アジアミニシンポジウム」と一般の方々向けの「JSBG公開講座」を企画しました。

特別講演では、中尾光善先生（熊本大学 発生医学研究所）に「エピジェネティクス機構による細胞制御と病態」のタイトルで最近の話題を提供して頂くと共に“個体差がどのようにして生じるか？”についても触れて頂きます。

一般演題は原則的にすべてポスター発表ですが、若手奨励賞応募者（40歳以下）には口頭発表とポスター発表の両方を行って頂きます。また、一般演題の中からハイライトポスターを理事の先生方のご協力のもとに5演題を選考し、口頭発表をお願いしました。

第2日目は、「アジアミニシンポジウム」と題し、インド、韓国、中国の3カ国から老化研究者を招待し、それぞれの専門領域における各国の老化研究の現状と将来についてお話して頂きます。インドからRamesh Sharma博士（North-Eastern Hill University）、韓国からEun Seong Hwang博士（University of Seoul）、中国からTakashi Ikejima博士（Shenyang Pharmaceutical University）が来日します。本シンポジウムが国際共同研究へと発展するきっかけとなれば幸いです。

一般の方を主な対象とした「JSBG公開講座」は、第2日目の午後に開催します。主テーマを「咀しゃく・栄養・病気 ＝ 高齢者の食生活 ＝」とし、3名の先生方に講演をお願いしました。「咀しゃく（食べる）」は小野塚實先生（咀嚼と脳の研究所）、「栄養（粗食の問題）」は新開省二先生（東京都健康長寿医療センター）、「病気（食にまつわる老化関連疾患）」は白井厚治先生（東邦大学医療センター佐倉病院）にお願いしました。本会員の皆様方も、是非、積極的に参加し、「老化と食」について討論して頂きたいと思います。

本大会が会員の皆様の有益な情報交換の場になることを祈念しております。皆様のご参加を心よりお待ち申し上げております。

2012年5月　吉日

開 催 概 要

大　会　長	：	高橋　良哉（東邦大学 薬学部）
プログラム委員	：	細川　昌則（愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所）
		樋上　賀一（東京理科大学 薬学部）
会　　期	：	2012年7月26日（木）・27日（金）
会　　場	：	東邦大学習志野キャンパス
		〒274-8510　千葉県船橋市三山 2-2-1
		http://www.phar.toho-u.ac.jp/
事　務　局	：	東邦大学 薬学部 生化学教室
		日本基礎老化学会第35回大会事務局　（担当：大寺恵子）
		E-mail: 35jsbg@phar.toho-u.ac.jp、TEL/FAX: 047-472-1546/1562

【プログラム概要】

＜ 前　　日 ＞ 7月25日（水）

理事会

＜ 第1日目 ＞ 7月26日（木）

特別講演
若手奨励賞応募演題（口頭発表、ポスター発表）
ハイライトポスター（口頭発表、ポスター発表）
一般演題（ポスター発表）
評議員会
懇親会（若手奨励賞授賞式）

＜ 第2日目 ＞ 7月27日（金）

アジアミニシンポジウム
若手奨励賞応募演題、ハイライトポスター、一般演題（ポスター掲示）
JSBG 公開講座
総会

【参加費】

＜参加登録費＞

一般会員	8,000円（当日 10,000円）
学生会員	5,000円（当日 6,000円）
非会員	10,000円（当日 12,000円）

＊事前参加登録締切日：**7月10日（火）**

＜懇親会費＞

一般会員・非会員	5,000円
学生会員	2,000円

＊事前参加費との同時振り込みにご協力お願いいたします。

＜払込み先＞

金融機関（種目）：ゆうちょ銀行・郵便局（振替口座）
口座記号番号　：00130-5-763931
口座名称（漢字）：日本基礎老化学会第３５回大会
口座名称（カナ）：ニホンキソロウカガッカイダイサンジュウゴカイタイカイ

参加者・発表者の方へ

【受付】

＜受付日時・場所＞

26日（木）　09:00～15:00　薬学部　C館1階 ロビー　（参加・懇親会）
　　　　　　16:00～18:30　学生食堂PAL 2階　（懇親会のみ）

27日（金）　09:00～11:00　薬学部　C館1階 ロビー　（参加のみ）

＜参加証（ネームカード）＞

事前登録者：「参加証」を受け取り、所属・氏名をご記入ください。

当日参加者：参加費（当日）を受付にてお支払い頂き、「参加証」を受け取り、所属・氏名をご記入ください。

＊会場内では参加証は常に着装ください。

＜懇親会への参加＞

懇親会参加費を事前に払込みの方には、「支払い済みシール」が貼られた参加証をお渡しします。

当日参加の場合は、懇親会費をお支払いの際に参加証に「支払い済みシール」を貼らせて頂きます。

【口頭発表】

口頭発表は、PCプレゼンテーションのみで行います。会場には、Windows 7 に Microsoft PowerPoint 2010 がインストールされた PC を用意します。以下の要領でファイルを作成し、受付にお渡しください。

＜ファイル名＞

演題番号（半角）＋氏名（全角）　（例：Y-01 高橋良哉）

＜ファイル提出＞

USB メモリーにて提出して下さい。Macintosh でファイルを作成した場合は、事前に Windows PC で動作確認を行ってください。

＜受付時間＞

若手奨励賞応募演題（口頭発表）：　26日（木）09:00～09:50

ハイライトポスター（口頭発表）：　26日（木）09:00～13:00

＜発表時間＞

若手奨励賞応募演題（口頭発表）：　発表8分、質疑応答2分

ハイライトポスター（口頭発表）：　発表10分、質疑応答5分

【ポスター発表】

（1）貼付・掲示・移動・撤去・処分

1. 貼付

ポスターの貼付は指定の時間に行って下さい（下表参照）。ハイライトポスター（H-01～H-05）の掲示場所は、26日（木）、27日（金）の2日間とも薬学部C館1階ロビーです。一般演題（P-01～P-21）と若手奨励賞応募演題（Y-01～Y-13）の貼付場所は、26日（木）は学生食堂PAL 2階、27日（金）は、薬学部C館1階（ロビー、C-103、C-104）です。

2. 掲示

ポスターの掲示は、原則、26日（木）、27日（金）の2日間です。

3. 移動

「一般演題（P-01～P-21）」と「若手奨励賞応募演題（Y-01～Y-13）」のポスターを懇親会終了後（20:00以降）、第1日目（26日）のポスター会場（学生食堂PAL 2階）から第2日目（27日）のポスター会場（薬学部C館1階、C-103、C-104）に移動します。ポスター移動作業は、事務局にて行います。

4. 撤去

ポスターの撤去は、第2日目（27日）の13:00以降としますが、「JSBG公開講座」の終了（17:00）まで掲示することも可能です。

5. 処分

ポスターを「処分」されたい場合は「掲示したまま」にして下さい。事務局にて本学会終了後に撤去・処分致します。

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td colspan="2">第1日目（26日）</td><td colspan="2">第2日目（27日）</td></tr>
<tr><td>貼付時間（注1）</td><td>掲示時間（注2）</td><td>（貼付時間）（注3）</td><td>掲示時間（注4）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">若手奨励賞応募演題
Y-01～Y-13
一般演題
P-01～P-21</td><td>16:00～16:30</td><td>16:30～20:00
（18:30頃 授賞式）</td><td>事務局にて
移動・貼付します</td><td>09:00～13:00
（～17:00）</td></tr>
<tr><td colspan="2">学生食堂PAL 2階</td><td colspan="2">薬学部C館、ロビー
C-103, C-104</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ハイライトポスター
H-01～H-05</td><td>09:00～09:50</td><td colspan="3">26日 09:50～27日 13:00（17:00）</td></tr>
<tr><td colspan="4">薬学部C館、ロビー</td></tr>
</table>

注1：学生食堂PALが営業中のため指定した貼付時間より早い時間にはポスターの掲示はできません。
注2：若手奨励賞応募演題（Y-01～Y-13）および一般演題（P-01～P-21）のポスターの掲示は、原則、第1日目は懇親会終了（～20:00）までとします。若手奨励賞授賞式は18:30頃から懇親会で行います。
注3：第1日目の会場（学生食堂PAL）からの第2日目のポスター会場（薬学部C館1階）へのポスターの「移動」と「掲示」は事務局にて行います。
注4：「JSBG公開講座」終了（17:00）まで継続して掲示できます。「処分」を希望の場合は、そのまま掲示したままにして下さい。事務局にて処分します。

（2）ポスター発表の要領

1. ポスターボードのサイズは、横880 mm×縦1500 mm（A0サイズ＜横841 mm×縦1189 mm＞対応）です。演題番号はポスターボードに表示してあります（事務局が用意）。A欄に発表題目、氏名（発表者に○印をつける）、所属、B欄に発表内容を掲示して下さい。
2. 発表者は、ポスター会場に備え付けのマグネットバーを用いてポスターを貼り付けて下さい。
3. 「一般演題（P-01～P-21）」の発表は、グループ1とグループ2に分かれ、2箇所で行います。発表者は、座長の指示に従い順番に発表を行ってください（下表）。
なお、「若手奨励賞応募演題（Y-01～Y-13）」の発表は自由討論形式といたします。

ポスター発表時間（発表5分、質疑応答3分）

時　間	グループ1	グループ2
16:30～17:02	P-01～P-04　（座長：海野けい子）	P-09～P-12　（座長：佐々木徹）
17:10～17:42	P-05～P-08　（座長：遠藤昌吾）	P-13～P-16　（座長：須田斎）

＊P-17～P-21はポスター掲示のみ。

【懇親会】

懇親会は26日（木）18:00～20:00に第1日目のポスター会場と同じ場所（学生食堂PAL 2階）で行います。受付は当日も行っていますが、事前申し込みにご協力願います。

「若手奨励賞授賞式」を18:30頃から行います。また、国内および海外の老化関連学会およびシンポジウムの案内を予定しています。

【交通のご案内】

1. JR 総武線「津田沼駅」下車、バス（京成バス）で約 10 分

JR「津田沼駅」北口バス乗り場（④番、⑤番）より乗車し、「東邦大学前」のバス停にて下車して下さい。

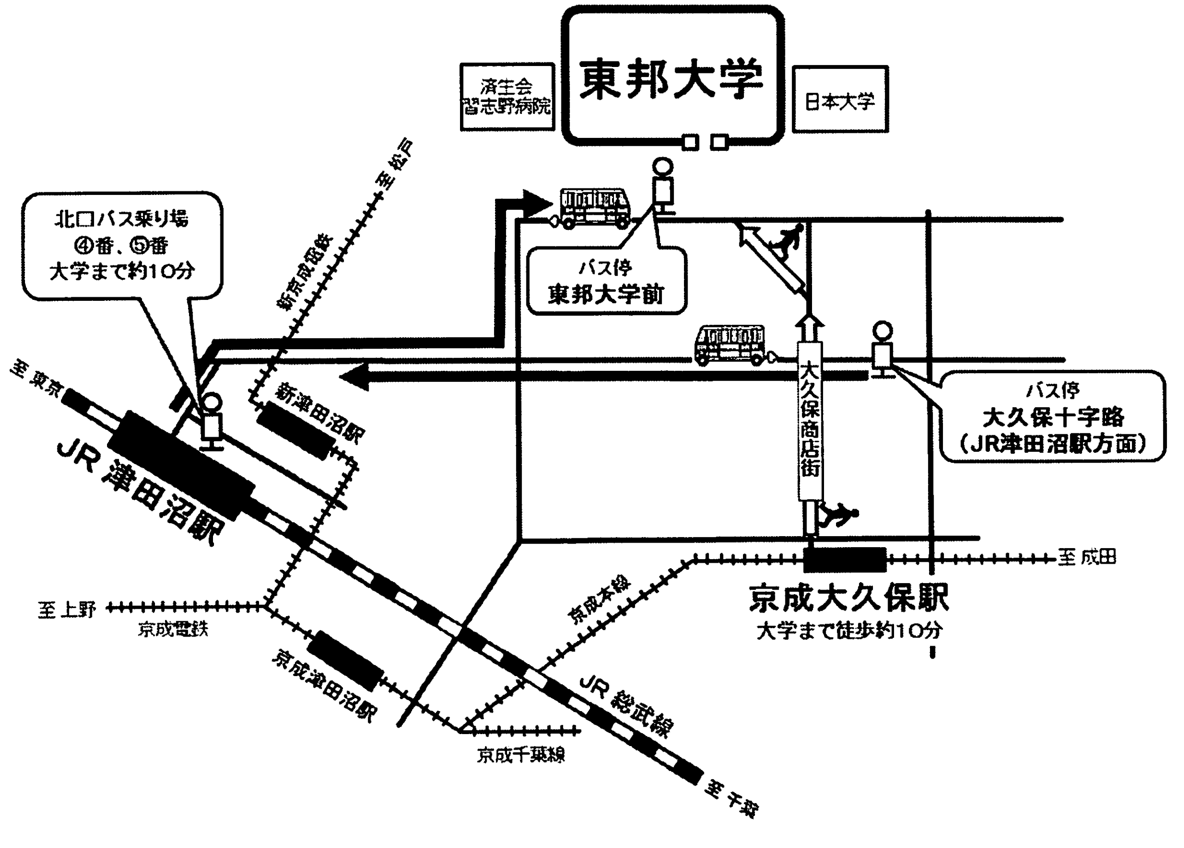
北口 ④番 乗り場（三山車庫行き、三山車庫経由八千代台駅行き、二宮神社行き）

北口 ⑤番 乗り場（日大実籾行き、東電経由八千代台駅行き）

なお、JR 津田沼駅方面へお帰りの際は、「大久保十字路」のバス停からのご乗車が便利です（約 20 本／時 運行）（下図参照）。「東邦大学前」バス停からも JR 津田沼駅方面のバスは運行していますが、運行本数が少なく不便です（1～3 本／時 運行）。

2. 京成本線「京成大久保駅」下車、徒歩約 10 分

「京成大久保駅」で下車し、路上案内に従い「大久保商店街」を北に向って歩いて下さい（下図参照）。



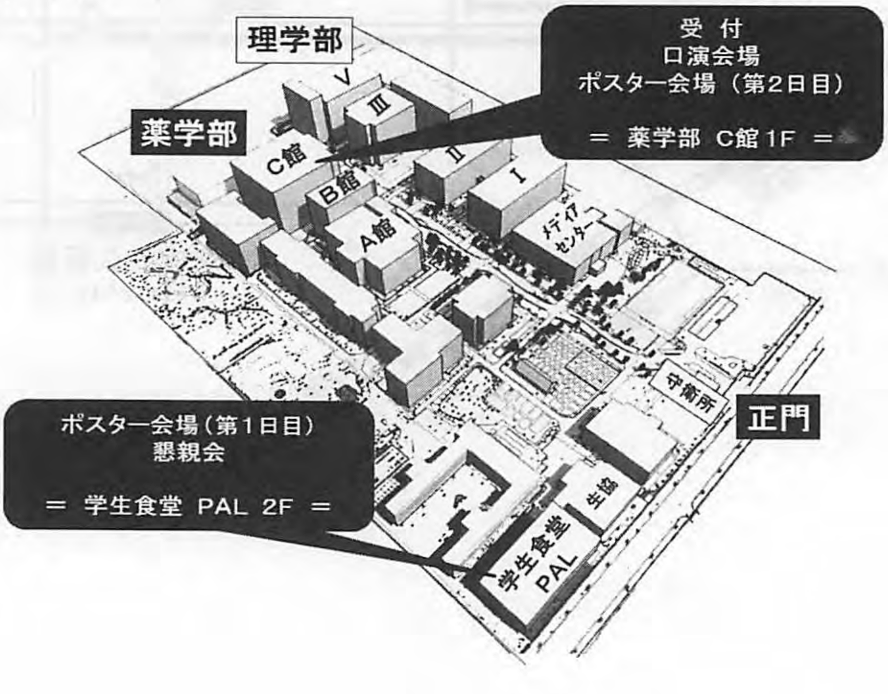
【会場案内】

（1）受　付	薬学部C館1階 ロビー（参加・懇親会） 学生食堂PAL 2階（懇親会のみ）
（2）事務局	薬学部C館1階 C-102教室
（3）口演会場	
特別講演	薬学部C館1階 C-101教室（大講義室）
若手奨励賞応募演題（口頭発表）	〃
ハイライトポスター（口頭発表）	〃
アジアミニシンポジウム	〃
（4）ポスター会場	
若手奨励賞応募演題（第1日目）	学生食堂 PAL 2階
若手奨励賞応募演題（第2日目）	薬学部C館1階 ロビー
ハイライトポスター（第1・2日目）	薬学部C館1階 ロビー
一般演題（第1日目）	学生食堂 PAL 2階
一般演題（第2日目）	薬学部C館1階 C-103教室、C-104教室
（5）懇親会	学生食堂 PAL 2階
（6）**JSBG** 公開講座	薬学部C館1階 C-101教室（大講義室）
（7）食堂	学生食堂 PAL

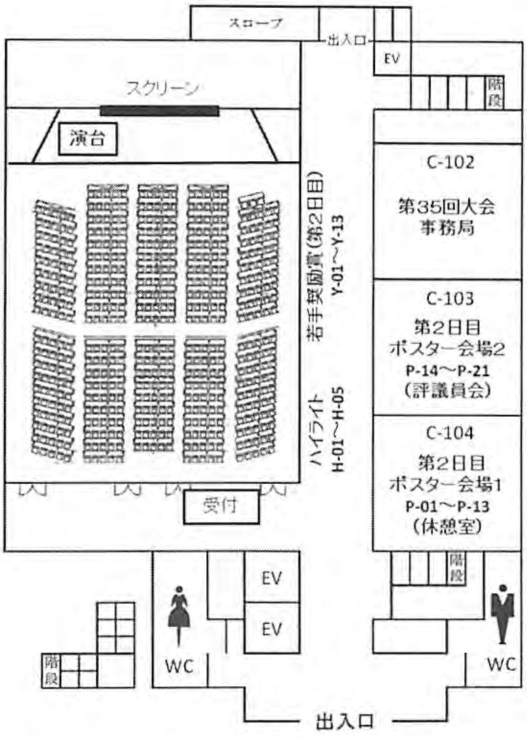
<理事会・評議委員会・総会>

理事会	（7月25日、18:30〜20:00）	津田沼駅周辺
評議員会	（7月26日、12:20〜13:20）	薬学部C館1階 C-103教室
総会	（7月27日、12:00〜13:00）	薬学部C館1階 C-101教室（大講義室）

東邦大学
習志野キャンパス



薬学部C館1階



【昼食】

1. 学生食堂PAL
   習志野キャンパス内の学生食堂PALがご利用頂けます。
   場　　所：東邦大学習志野キャンパス地図参照（下図）
   営業時間（平日）
   　1階 11:00〜19:00（カフェテリアとランチコーナー）
   　2階 11:00〜14:00（丼・カレーと麺コーナー）

2. 生協購買部
   習志野キャンパス内の生協購買部ではサンドイッチ、お弁当、カップ麺、スナックなどを販売していますのでご利用ください（学生食堂PAL側、下図）。

3. 大学周辺
   習志野キャンパス前および京成大久保駅方面に向かう「大久保商店街」には多数の飲食店がありますのでご利用ください（「交通のご案内」参照）。

【自動販売機】

習志野キャンパス内には、お茶、コーヒー、ジュース等の自動販売機が設置されていますのでご利用ください（右図）。

【喫煙所】

大学構内は、指定された喫煙所を除いて、「全面禁煙」です（右図）。ご協力をお願い致します。

第 35 回 日本基礎老化学会大会

プログラム

第35回 日本基礎老化学会大会プログラム概要

2012年7月26日(木)、27日(金)
東邦大学 習志野キャンパス(千葉県船橋市)
大会長: 高橋良哉(東邦大学薬学部生化学教室)

第1日目

7月26日(木)

	薬学部 C館 1階 C101講義室	薬学部 C館 1階 ロビー	学生食堂(PAL)2階
09:00	受付	ハイライトポスター掲示	
10:00	開会の辞 若手奨励賞応募演題(口頭発表) Y-01, Y-02, Y-03, Y-04, Y-05, Y-06, Y-07, Y-08, Y-09, Y-10, Y-11, Y-12, Y-13 座長 樋上 賀一(理科大) 磯部 健一(名大) 壷井 功(日大) 堀田 晴美(健康長寿)	ポスター ハイライト(H-01~H-05)	
12:00	評議員会 (昼食)		営業中
14:00	ハイライトポスター(口頭発表) H-01, H-02, H-03, H-04, H-05 座長 下川 功(長崎大) 山下 均(中部大)		
15:00	休憩 <特別講演> エピジェネティクス機構による細胞制御と病態 中尾 光善(熊本大) 司会: 高橋 良哉(東邦大)		
16:00			ポスター掲示 (午後4時以降)
17:00			ポスター発表 若手奨励賞応募演題 (Y-03~Y-13) 一般演題(P-01~P-21) 座長 海野 けい子(静岡県大) 遠藤 昌吾(健康長寿) 佐々木 徹(健康長寿) 須田 斎(東海大)
18:00–20:00			懇親会 若手奨励賞授賞式 国内外学会案内

第2日目

7月27日(金)

	薬学部 C館 1階 C101講義室	ロビー・C-103, 104
09:00	受付	
10:00	アジアミニシンポジウム 老化研究の現状と将来 Ramesh Sharma(インド) 座長: 森 望(長崎大) Eun Seong Hwang(韓国) 座長: 丸山 光生(長寿研) Takashi Ikejima(中国) 座長: 樋口 京一(信州大)	ポスター ハイライト(H1-H5) 若手奨励賞応募演題(Y1-10)、一般演題(P-01~P-21)
12:00	総会	
13:00	閉会の辞	(撤去)
14:00	JSBG 公開講座 「咀しゃく・栄養・病気」 =高齢者の食生活= 咀しゃくと脳機能 小野塚 實(日体柔整/咀嚼と脳の研究所) 座長: 細川 昌則(愛知県コロニー) 50歳を過ぎたら粗食はやめなさい! 新開 省二(健康長寿) 座長: 近藤 昊(人間総合科学大) 食にまつわる老化関連疾患 白井 厚治(東邦大佐倉病院) 座長: 後藤 佐多良(順大)	
17:00		撤去
18:00–20:00		

理事会: 7月25日(水)18:30~20:00(津田沼)

プログラム

7月26日（木）

09:00　受付開始（薬学部C館1階 ロビー）

09:50〜10:00　開会の辞　高橋 良哉（東邦大学）

10:00〜12:10　若手奨励賞応募演題（口頭発表）
発表8分、質疑応答2分

座長：樋上 賀一（東京理科大学）

Y-01 メダカ（*Oryzias latipes*）は青年期にテロメア長を急激に回復させる
畠山 仁[1,2]、山崎 啓美[1]、仲村 賢一[2]、泉山－下村 七生貴[2]、鈴木 浩悦[3]、土田 修一[1]、
松浦 正明[4]、石川 直[2]、田久保 海誉[2]
[1]日本獣医生命科学大学 比較細胞生物、[2]都老人研 老年病のゲノム、
[3]日本獣医生命科学大学 獣医生理、[4]がん研 がんゲノム

Y-02 寿命制御因子 MST1 による FOXO 転写活性化メカニズムの解析
柳野 卓也、伊藤 雄貴、日比 陽子、丸山 和佳子、本山 昇
独立行政法人 国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部

Y-03 大脳皮質の神経成長因子分泌に対する体性感覚刺激の効果
渡辺 信博、原 早苗、内田 さえ、堀田 晴美
東京都健康長寿医療センター研究所 自律神経機能研究室

座長：磯部 健一（名古屋大学）

Y-04 成体神経幹細胞老化のゼブラフィッシュモデル
岸本 憲人、武田 芳樹、澤本 和延
名古屋市立大学大学院 医学研究科 再生医学分野

Y-05 老齢マウスの筋線維タイプ特異的な筋萎縮の病態解明
福永 大地[1,2]、森 秀一[1]、久保 幸穂[1]、中山 亮[1]、村瀬 尚哉[1,2]、宮崎 剛[1]、樋上 賀一[1,2]、
重本 和宏[1]
[1]東京都健康長寿医療センター研究所 運動器医学研究室、
[2]東京理科大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 分子病理･代謝学研究室

Y-06 骨格筋部位特異的なサテライト細胞の性質と加齢による影響
小野 悠介、川勝 美穂、後藤 信治、浦田 芳重、李 桃生
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 幹細胞生物学研究分野

座長：壷井 功（日本大学）

Y-07 GADD34 は免疫老化を抑制する。一骨髄好中球前駆細胞の増殖抑制一
西尾 尚美、伊藤 佐知子、磯部 健一
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学

Y-08 GM-CSF 依存的に長期増殖するマウス骨髄由来マクロファージの解析
伊藤 佐知子、田中 ゆりこ、西尾 尚美、磯部 健一
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学

Y-09 新規 GEF Zizimin ファミリーの生体防御系における機能と老化との関連
松田 剛典、坂部 勇、早川 朋子、丸山 光生
独立行政法人 国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部

座長：堀田 晴美（東京都健康長寿医療センター）

Y-10 低線量X線照射による線虫 *C. elegans* の寿命延長機構の解析
林 政太朗[1]、安田 佳代[2]、石井 恭正[1]、石井 直明[1]
[1]東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学、[2]東海大学 医学部 教育･研究支援センター

Y-11 脳老化に対する青大豆抽出物による改善作用
成田 佳恵[1]、小西 智一[2]、岡村 睦[1]、山本 博之[1]、高林 ふみ代[1]、今井 伸二郎[1]、安井 謙介[3]、片柳 悠紀[3]、星野 稔[1]、海野 けい子[1]
[1]静岡県立大学、[2]秋田県立大学、[3]日清ファルマ

Y-12 還元型コエンザイムQ10の加齢疾患抑制メカニズムの解明
—老化促進モデルマウスを用いた解析—
田 耕[1]、澤下 仁子[1]、久保 博司[2]、西尾 信哉[3]、橋本 繁成[3]、鈴木 伸嘉[3]、吉村 豪兼[3]、王 耀勇[1]、森 政之[1]、細江 和典[2]、北野 光昭[2]、竹田 俊男[4]、宇佐美 真一[3]、樋口 京一[1]
[1]信州大 院 医 加齢生物学、[2]カネカ（株）、[3]信州大 医 耳鼻咽喉科学、[4]SAM 研

Y-13 カロリー制限によるミトコンドリアバイオジェネシスの経時的変化
湯口 景子[1]、土屋 拓郎[1]、福島 麻由美[1]、沖田 直之[1]、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･代謝学研究室、
[2]東京都健康長寿医療センター研究所

12:20～13:20　評議員会　（薬学部C館1階 C-103 教室）

13:30～14:45　ハイライトポスター（口頭発表）
発表10分、質疑応答5分

座長：下川 功（長崎大学）

H-01 老化マウス由来 iPS 細胞のキメラマウスでの解析
Zhao Cheng、伊藤 佐知子、西尾 尚美、He Fang、Thanasegaran Suganya、磯部 健一
名古屋大学 医学部 免疫学

H-02 老化関連因子 TARSH の機能解析
原田 種展[1]、杉本 昌隆[1]、森 寿[2]、丸山 光生[1]
[1]独立行政法人 国立長寿医療研究センター研究所、[2]富山大学大学院 医学薬学研究部

H-03 老化・寿命開始のタイミングと遺伝子発現量あるいは ATP 量の変動増加との相関関係
須田 斎
東海大学大学院 生物科学研究科

座長：山下 均（中部大学）

H-04 ゼブラフィッシュの加齢はゲノミックとエピゲノミックな変化を伴う
下田 修義[1]、井澤 俊明[2]、吉澤 明生[3]、横井 勇人[4]、菊池 裕[5]、橋本 有弘[1]
[1]国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部、[2]名古屋大学 生命理学、
[3]広島大学 放医研、[4]東北大学 農学研究科、[5]広島大学 生物科学

H-05 レクチンマイクロアレイを用いた日本人超百寿者血漿のグライコプロテオミクス
三浦 ゆり[1]、板倉 陽子[2]、新井 康通[3]、豊田 雅士[2]、木下 英樹[4]、丸尾 祐二[4]、鵜沼 豊[4]、戸田 年総[5]、広瀬 信義[3]、遠藤 玉夫[1]
[1]東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム、
[2]東京都健康長寿医療センター 老年病研究チーム、[3]慶応大 医、
[4]シャープ株式会社 健康システム研究所、[5]横浜市立大 先端医科学研究センター

14:45～15:00　休憩

15:00～16:00　特別講演

司会：髙橋良哉（東邦大学）

エピジェネティクス機構による細胞制御と病態
中尾 光善
熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野

16:30～18:00　一般演題（ポスター発表）
発表5分、質疑応答3分

座長：海野 けい子（静岡県立大学）

P-01 吸入麻酔導入時に見られる興奮期の生理的機序
青﨑 敏彦、三浦 正巳、井上 律子、大瀬 善之、安藤 望、西村 欣也
東京都健康長寿医療センター研究所 神経病態生理

P-02 老齢ラットのコリン作動性大脳皮質血管拡張系に及ぼすニコチン長期投与の影響
内田 さえ、堀田 晴美
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 自律神経機能

P-03 初代培養神経細胞の長期培養における老化現象（インビトロの神経細胞老化）
大神 和子、山口 陽子、大山 恭司、森 望
長崎大 医 神経形態（第一解剖）

P-04 4ヶ月齢 SAM-P8 マウスにおける記憶・学習障害
柳井 修一、遠藤 昌吾
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム

座長：遠藤 昌吾（東京都健康長寿医療センター）

P-05 線虫 Yes-associate protein YAP-1 は熱ストレス応答と老化に影響する
岩佐 宏晃[1]、黒柳 秀人[2]、池田 光伸[1]、中川 健太郎[1]、畑 裕[1]
[1]東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 病態代謝解析学分野、
[2]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 遺伝子発現制御研究室

P-06 マウス組織ヒドロキシルラジカルレベルの加齢変化と酸化修飾マーカーとの比較
飯島 遼平[1,2]、茂木 翔一[1,3]、金子 孝夫[1]、小島 遥[1,2]、佐野 明[2]、小島 周二[3]、佐々木 徹[1]
[1]都老研 老化機構研究チーム レドックス研究、[2]東京理大薬 有機分析化学、
[3]東京理大院 放射線生命科学

P-07 活性酸素の生成とエネルギー代謝との関係
佐々木 徹[1]、山村 文子[1,2]、山中 正史[1,2]、加賀美 信幸[1,2]、茂木 翔一[1,3]、小島 周二[3]
[1]都老研 老化機構研究チーム レドックス研究、[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

P-08 アポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の加齢に伴う再分配と老化 AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う
樋口 京一、王 耀勇、銭 金澤、田 耕、陳 磊、森 政之、澤下 仁子
信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学講座

座長：佐々木 徹（東京都健康長寿医療センター）

P-09 分子状水素による酸化ストレス抑制の分子機構
大澤 郁朗、村上 弥生
東京都健康長寿医療センター 環境老化

P-10 コエンザイム Q_{10} は *clk*-1変異線虫の寿命延長と行動リズム遅延、及び *clk*-1欠損マウスの生体リズム遅延を完全レスキューする
高橋 真由美[1]、小河原 緑[1]、清水 孝彦[2]、白澤 卓二[3]
[1]東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム、[2]千葉大学 医学部、
[3]順天堂大学 医学部

P-11 エポジアミンは加齢性肥満とインスリン抵抗性を改善する
山下 均[1]、楠堂 達也[1]、竹内 環[1]、李 勇学[1]、喬 善楼[1]、山下 ゆかり[1]、紺谷 靖英[2]、
王 挺[3]、森 望[4]
[1]中部大 生命健康、[2]南九州大 健康栄養、[3]岩手医大 消化器肝臓内科、[4]長崎大 医 解剖

P-12 肥満における組織特異的オートファジーの解析
徳永 雄紀、三上 健太郎、沖田 直之、樋上 賀一
東京理科大学 薬学部 分子病理·代謝学研究室

座長：須田 斎（東海大学）

P-13 加齢に伴う造血間質細胞の機能低下により炎症時の赤血球造血抑制は遅延する
壷井 功[1]、原田 智紀[1]、平林 容子[2]、菅野 純[2]、井上 達[1]、相澤 信[1]
[1]日本大学医学部 機能形態学、[2]国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

P-14 HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor
杉本 昌隆、川岸 裕幸、津川 貴行、中村 英亮
国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム

P-15 miR-221 は PC12 細胞において NGF により著明に誘導され神経細胞分化を促進する
浜田 奈々子[1,4]、藤田 泰典[2]、小島 俊男[3]、赤尾 幸博[4]、野澤 義則[5]、伊藤 雅史[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所、[2]東京都健康長寿医療センター研究所、
[3]浜松医科大学、[4]岐阜大学、[5]東海学院大学

P-16 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮細胞老化抑制作用について
山口 知恵、飯田 万由、林 登志雄
名古屋大学大学院 医学研究科 発育加齢医学地域医療学 老年科学

ポスター掲示のみ

P-17 Dbf4 は ATM/ATR によって直接制御されるチェックポイントタンパクとして機能している
千葉 卓哉[1,2,3]、Xiaohua Wu[3]、下川 功[2]
[1]早稲田大学 人間科学学術院 基礎老化学研究室、
[2]長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学分野、
[3]Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute

P-18 ラットにおける高齢期骨格筋量低下に対する平日隔日食餌制限の影響
高橋 良哉、戸辺 慎也、大寺 恵子
東邦大学 薬学部 生化学教室

P-19 高齢ラット腎尿細管における異常修飾アルブミン蓄積
大寺 恵子、高橋 良哉
東邦大学 薬学部 生化学教室

P-20 老化促進モデルマウスSAMP8系のアグマチナーゼ遺伝子変異と発現量の加齢変化
王 冠男、大寺 恵子、高橋 良哉
東邦大学 薬学部 生化学教室

P-21 カゼイン主体飼料飼育による脂肪肝発症の系統差：SAMR1, SAMP8, C57BL, DBA/2
田中(福井) ゆか、高橋 良哉
東邦大学 薬学部 生化学教室

18:00〜20:00　懇親会（学生食堂 PAL 2階）
若手奨励賞授賞式
老化関連学会の案内

7月27日（金）

09:00　受付開始（薬学部C館 1階 ロビー）

09:30〜11:45　アジアミニシンポジウム：老化研究の現状と将来

座長：森 望（長崎大学）

1. **Aging research in Indian context: Dietary restriction benefits cholinergic deficits in aged mice**
Ramesh Sharma
Department of Biochemistry, North-Eastern Hill University, India

座長：丸山 光生（国立長寿医療研究センター）

2. **Studies on aging in Korea with major focus on senescence of human cells - Introducing a study on the mechanisms underlying the expression of the senescence phenotypes**
Eun Seong Hwang
BK21 Cellular Stress Response Research Team
Department of Life Science, University of Seoul, Republic of Korea

座長：樋口 京一（信州大学）

3. **Relationship among apoptosis, autophagy and (possibly necroptosis) in aging studies in China**
Takashi Ikejima
China-Japan Research Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences,
Shenyang Pharmaceutical University, China

12:00〜13:00　総会

13:00　閉会の辞

14:00〜17:00　JSBG 公開講座

「咀しゃく・栄養・病気」＝高齢者の食生活＝

座長：細川 昌則（愛知県心身障害者コロニー）

1. 咀しゃくと脳機能

小野塚 實
日体柔整専門学校／咀嚼と脳の研究所

座長：近藤 昊（人間総合科学大学）

2. 50 歳を過ぎたら粗食はやめなさい！

新開 省二
東京都健康長寿医療センター研究所

座長：後藤 佐多良（順天堂大学）

3. 食にまつわる老化関連疾患

白井 厚治
東邦大学医療センター佐倉病院

The 35th Annual Meeting of the Japan Society for Biomedical Gerontology

Program

The 35th Annual Meeting of Japan Society for Biomedical Gerontology

July 26 (Thu), 27 (Fri), 2012

Narashino Campus, Toho University (Funabashi, Chiba, Japan)

President: Ryoya TAKAHASHI (Prof., Fac. Pharmceut. Sci., Toho Univ.)

Day 1

July 26, Thursday

Time	Building C, 1F — Room C-101	Building C, 1F — Lobby	Cafeteria PAL, 2F
09:00	Registration	Poster Set-Up	
10:00	Opening Address	Poster Session (H-01~H-05)	
10:00–12:00	**Young Scientist Award Session (Oral)** Y-01, Y-02, Y-03, Y-04, Y-05, Y-06, Y-07, Y-08, Y-09, Y-10, Y-11, Y-12, Y-13 Chairs Yosikazu Higami Kenichi Isobe Isao Tsuboi Harumi Hotta	Poster Session (H-01~H-05)	
12:00–13:00	Advisory Committee Meeting (Lunch)	Poster Session (H-01~H-05)	Open
13:30–15:00	**Poster Highlight Session (Oral)** H-01, H-02, H-03, H-04, H-05 Chairs Isao Shimokawa Hitoshi Yamashita	Poster Session (H-01~H-05)	
15:00	Break	Poster Session (H-01~H-05)	
15:00–16:00	**Plenery Lecture** **Nakao Mitsuyoshi** Chair: Ryoya Takahashi	Poster Session (H-01~H-05)	
16:00			Poster Set-Up (after 4 pm)
16:30–18:00			**Poster Sessions** **Y-01~Y-13** **P-01~P-21** Chairs Keiko Unno Shogo Endo Toru Sasaki Hitoshi Suda
18:00–20:00			**Reception** Young Scientist Award Ceremony Domestic/International Event Announcement

Day 2

July 27, Friday

Time	Building C, 1F — Room C-101	Building C, 1F — Lobby, Room C-103, 104
09:00	Registration	
10:00–12:00	**Asian Mini-Symposium: Present and Future Aging Research** **Ramesh Sharma (India)** Chair: Nozomu Mori **Eun Seong Hwang (Korea)** Chair: Mitsuo Maruyama **Takashi Ikejima (China)** Chair: Keiichi Higuchi	Poster Session (H1~H5, Y1~10, P-01~P-21)
12:00–13:00	General Meeting	Poster Session (H1~H5, Y1~10, P-01~P-21)
13:00	Closing Remarks	(Removal)
14:00–17:00	**JSBG Open Symposium** **Chewing, Nutrition and Diseases** **= Food in Later Life =** **Minoru Onozuka** Chair: Masanori Hosokawa **Shoji Shinkai** Chair: Hiroshi Kondo **Koji Shirai** Chair: Sataro Goto	Poster Session (H1~H5, Y1~10, P-01~P-21)
17:00		Removal

Board of Directors Meeting; 18:30-20:00, July 25 (Tsudanuma)

Program

Thursday, 26 July

09:00 Registration Desk Open (1F Lobby of Building C, Faculty of Pharmaceutical Sciences)

09:50～10:00 Opening Address Takahashi R (Toho University)

10:00～12:10 Young Scientist Award Session (Oral presentation)
8 minutes for presentation and 2 minutes for questions

Chair: Higami Y (Tokyo University of Science)

Y-01 **Medaka (*Oryzias latipes*) recover rapidly to the initial telomere length during adolescence**
Hatakeyama H[1,2], Yamazaki H[1], Nakamura K[2], Izumiyama-Shimomura N[2], Suzuki H[1], Tsuchida S[1], Matsuura M[3], Ishikawa N[2], Takubo K[2]
[1]Nippon Veterinary and Animal Science University,
[2]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [3]The Cancer Institute of JFCR

Y-02 **MST1-FOXO pathway regulates oxidative stress resistance for longevity**
Yanagino T, Ito Y, Hibi Y, Maruyama W, Motoyama N
National Center for Geriatrics and Gerontology

Y-03 **The effect of somatosensory stimulation on nerve growth factor release in the cerebral cortex**
Watanabe N, Hara S, Uchida S, Hotta H
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Chair: Isobe K (Nagoya University)

Y-04 **A zebrafish model for studying neurogenesis in aged brain**
Kishimoto N, Takeda Y, Sawamoto K
Nagoya City University

Y-05 **Muscle-type specific atrophy in aging mice**
Fukunaga T[1,2], Mori S[1], Kubo S[1], Nakayama R[1], Murase N[1,2], Miyazaki T[1], Higami Y[1,2],Shigemoto K[1]
[1]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]Tokyo University of Science

Y-06 **Impact of aging on satellite cell heterogeneity**
Ono Y, Kawakatsu M, Goto S, Urata Y, Li T
Nagasaki University

Chair: Tsuboi I (Nihon University)

Y-07 **Loss of GADD34 induces early immune aging: Inhibition of neutrophil-lineage cells proliferation**
Nishio N, Ito S, Isobe K
Nagoya University

Y-08 **The long-term culture of macrophage stem cells by GM-CSF**
Ito S, Tanaka Y, Nishio N, Isobe K
Nagoya University

Y-09 **A possible function of novel GEF Zizimin family in host defense and its involvement in immunosenescence**
Matsuda T, Sakabe I, Hayakawa T, Maruyama M
National Center for Geriatrics and Gerontology

Chair: Hotta H (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)

Y-10 **The mechanism of longevity with hormesis by the low dose X-irradiation in *C. elegans***
Hayashi S, Yasuda K, Ishii T, Ishii N
Tokai University

Y-11 **Improving effect of green soybean extract on brain senescence**
Narita Y[1], Konishi T[2], Okamura H[1], Yamamoto H[1], Takabayashi F[1], Imai S[1], Yasui K[3], Katayanagi Y[3], Hoshino M[1], Unno K[1]
[1]University of Shizuoka, [2]Akita Prefectural University, [3]Nisshin Pharma Inc.

Y-12 **Mechanism of deceleration of age-related disease in Senescence Accelerated Mice Prone 1 (SAMP1) mice with reduced coenzyme Q10 supplementation**
Tian G[1], Sawashita J[1], Kubo H[2], Nishio S[1], Hashimoto S[1], Suzuki N[1], Yoshimura G[1], Wang Y[1], Mori M[1], Hosoe K[2], Kitano M[2], Takeda T[3], Usami S[1], Higuchi K[1]
[1]Shinshu University, [2]Kaneka Corporation, [3]The Council for SAM Research

Y-13 **Chronological approach of caloric restriction-induced alterations of mitochondrial biogenesis**
Yuguchi K[1], Tuchiya T[1], Fukusima M[1], Okita N[1], Toda T[2], Higami Y[1]
[1]Tokyo University of Science, [2]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

12:20～13:20 Advisory Committee Meeting

13:30～14:45 Poster Highlight Session (Oral presentation)
10 minutes for presentation and 5 minutes for questions

Chair: Shimokawa I (Nagasaki University)

H-01 **Premature aging phenotypes during the differentiation of iPSCs from aged mice**
Cheng Z, Ito S, Nishio N, Fang H, Suganya T, Isobe K
Nagoya University

H-02 **Functional analysis of aging-related factor TARSH**
Harada T[1], Sugimoto M[1], Mori H[2], Maruyama M[1]
[1]National Center for Geriatrics and Gerontology, [2]University of Toyama

H-03 **Correlation between the increase of variability of gene expression or ATP and the onset timing of aging and lifespan**
Suda H
Tokai University

Chair: Yamashita H (Chubu University)

H-04 **Zebrafish age with genomic and epigenomic changes**
Shimoda N[1], Izawa T[2], Yoshizawa I[3], Yokoi H[4], Kikuchi Y[3], Hashimoto A[1]
[1]National Center for Geriatrics and Gerontology, [2]Nagoya University, [3]Hiroshima University, [4]Tohoku University

H-05 **Glycoproteomics of plasma proteins in Japanese semisuper centenarians using lectin microarray**
Miura Y[1], Itakura Y[1], Arai Y[2], Toyoda M[1], Kinoshita H[3], Maruo Y[3], Unuma Y[3], Toda T[4], Hirose N[2], Endo T[1]
[1]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]Keio Univeristy, [3]Sharp Corporation, [4]Yokohama City University

14:45〜15:00 Break

15:00〜16:00 Plenary Lecture

Chair: Takahashi R (Toho University)

Cell regulation and deregulation by epigenetic mechanisms
Mitsuyoshi Nakao
Department of Medical Cell Biology, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University

16:30〜18:00 General Session (Poster presentation)
5 minutes for presentation and 3 minutes for questions

Chair: Unno K (University of Shizuoka)

P-01 **Physiological mechanisms of the excitement stage observed during induction of general anesthesia**
Aosaki T, Miura M, Inoue R, Oose Y, Andou N, Nishimura K
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

P-02 **Effect of sustained subcutaneous infusion of nicotine on basal forebrain cholinergic vasodilation in the cerebral cortex in aged rats**
Uchida S, Hotta H
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

P-03 **Neuronal aging in vitro: aging phenomena observed in the long-term primary cultured neurons**
Onga K, Yamaguchi Y, Ohyama K, Mori N
Nagasaki University

P-04 **Onset of learning and memory deficits in 4 month old SAM-P8 mice**
Yanai S, Endo S
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Chair: Endo S (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)

P-05 **Yes-associated protein homolog, YAP-1, is involved in the thermotolerance and aging in the nematode *Caenorhabditis elegans***
Iwasa H, Kuroyanagi H, Ikeda M, Nakagawa K, Hata Y
Tokyo Medical and Dental University

P-06 **Age-related changes in mice tissue hydroxyl radical and oxidatively modified macromolecule levels**
Iijima R[1,2], Mogi S[1,2], Kaneko T[1], Kojima H[1,2], Sano A[2], Kojima S[2], Sasaki T[1]
[1]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]Tokyo University of Science

P-07 **Relationship between reactive oxygen generation and energy metabolism**
Sasaki T[1], Yamamura A[1,2], Yamanaka M[1,2], Kagami N[1,2], Mogi S[1,3], Kojima S[3]
[1]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]Tokyo College of Medico-pharmaco technology, [3]Tokyo University of Science

P-08 **ApoA-I deficiency in mice is associated with redistribution of apoA-II and aggravated AApoAII amyloidosis**
Higuchi K, Wang Y, Qian J, Tian G, Chen L, Mori M, Sawashita J
Shinshu University

Chair: Sasaki T (Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)

P-09 **The molecular mechanisms for inhibitory effect of molecular hydrogen on oxidative stress**
Ohsawa I, Murakami Y
Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

P-10 **Restoration of the lifespan and behavioral rate in *clk-1* mutant nematodes and the biological rhythms in *clk-1*-deficient mice by the exogenous administration of coenzyme Q_{10}**
Takahashi M[1], Ogawara M[1], Shimizu T[2], Shirasawa T[3]
[1]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, [2]Chiba University, [3]Juntendo University

P-11 **Evodiamine improves age-associated obesity and insulin resistance in mice**
Yamashita H[1], Kusudo T[1], Takeuchi T[1], Li Y[1], Qiao S[1], Yamashita Y[1], Kontani Y[2], Wang T[3], Mori N[4]
[1]Chubu University, [2]Minami Kyusyu University, [3]Iwate Medical University,
[4]Nagasaki University

P-12 **Analysis of organ specific autophagy associated with obesity**
Tokunaga Y, Mikami K, Okita N, Higami Y
Tokyo University of Science

Chair: Suda H (Tokai University)

P-13 **Prolonged suppression of erythropoiesis in aged mice during inflammation due to age-related functional impairment of stromal cell**
Tsuboi I[1], Harada T[1], Hirabayashi Y[2], Kanno J[2], Inoue T[1], Aizawa S[1]
[1]Nihon University, [2]National Institute of Health Sciences

P-14 **HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor**
Sugimoto M, Kawagishi H, Tsugawa T, Nakamura H
National Center for Geriatrics and Gerontology

P-15 **MiR-221 is robustly induced by NGF and enhances neuronal differentiation in PC12 cells**
Hamada N[1,4], Fujita Y[2], Kojima T[3], Akao Y[4], Nozawa Y[5], Ito M[2]
[1]Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center,
[2]Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 3Hamamatsu University School of Medicine,
[4]Gifu University, [5]Tokai Gakuin University

P-16 **The dihydropyridine calcium channel blocker prevents endothelial senescence**
Yamaguchi T, Iida M, Hayashi T
Nagoya University

Poster Display (Poster Only)

P-17 **Dbf4 is direct downstream target of ATM and ATR protein to regulate intra-S-phase checkpoint**
Chiba T[1,2,3], Wu X[3], Shimokawa I[2]
[1]Waseda University, [2]Nagasaki University, [3]The Scripps Research Institute

P-18 **Effect of dietary restriction by weekday every-other-day feeding from old on the degenerative loss of skeletal muscle mass with age**
Takahashi R, Tobe S, Odera K
Toho University

P-19 **Accumulation of abnormally modified proteins in the renal proximal tubular cells of old rats**
Odera K, Takahashi R
Toho University

P-20 **Genetic mutation and expression of agmatinase in the liver of senescence accelerated mouse SAMP8 strain with age**
Wang G, Odera K Takahashi R
Toho University

P-21 **Effect on casein-based diet on lipid metabolism in different mouse strains: SAMR1, SAMP8, C57BL, DBA/2**
Tanaka (Fukui) Y, Takahashi R
Toho University

18:00～20:00 Reception
Young Scientist Award Ceremony
Domestic/International Event Announcement

Friday, 27 July

09:00 Registration Desk Open (1F Lobby of Building C, Faculty of Pharmaceutical Sciences)

09:30～11:45 Asian Mini-Symposium: Present and Future Aging Research

Chair: Mori N (Nagasaki University)

1. **Aging research in Indian context: Dietary restriction benefits cholinergic deficits in aged mice**
Ramesh Sharma
Department of Biochemistry, North-Eastern Hill University, India

Chair: Maruyama M (National Center for Geriatrics and Gerontology)

2. **Studies on aging in Korea with major focus on senescence of human cells**
- Introducing a study on the mechanisms underlying the expression of the senescence phenotypes
Eun Seong Hwang
BK21 Cellular Stress Response Research Team
Department of Life Science, University of Seoul, Republic of Korea

Chair: Higuchi K (Shinshu University)

3. **Relationship among apoptosis, autophagy and (possibly necroptosis) in aging studies in China**
Takashi Ikejima
China-Japan Research Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences,
Shenyang Pharmaceutical University, China

12:00～13:00 General Meeting

13:00 Closing Remarks

14:00～17:00　JSBG Open Symposium

Chewing, Nutrition and Diseases　= Food in Later Life =

Chair: Hosokawa M (Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center)

1. **Chewing and brain functions**
   Minoru Onozuka
   Nittai Jusei Medical College for Judo Therapeutics / Institute for Mastication and Brain Science

Chair: Kondo H (University of Human Arts and Sciences)

2. **Do not believe that 'Soshoku' is good for health if you are beyond 50 years of age !**
   Shoji Shinkai
   Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Chair: Goto S (Juntendo University)

3. **Age-related diseases caused by foods**
   Koji Shirai
   Toho University

第 35 回 日本基礎老化学会大会

発表抄録

The 35th Annual Meeting of the Japan Society for Biomedical Gerontology

Abstracts

特　別　講　演

Plenary Lecture

エピジェネティクス機構による細胞制御と病態

中尾 光善

熊本大学 発生医学研究所 細胞医学分野

エピジェネティクスの研究は、発生、再生、遺伝、疾患、老化など現代の生命科学が対象とする生命現象の共通の分子基盤に位置づけられてきた。「DNA の塩基配列の変化を伴わずに、遺伝子およびゲノムの機能を調節する仕組み」として理解することができる。1940 年代に発生生物学の Conrad Waddington 博士が"the interactions of genes with their environment which bring the phenotype into being"という表現でエピジェネティクスの概念を最初に提唱したとされているが、遺伝因子と環境因子の相互作用は今なお重要な意味をもっているであろう。DNA のメチル化、ヒストンの化学修飾、DNA とタンパク質の複合体であるクロマチン（chromatin）で形成されるゲノムをエピゲノム（epigenome）とよぶ。

このエピゲノムの分子機構は、転写調節因子と協働することで、遺伝情報発現に基づく細胞機能を創出している。現在までに、DNA メチル化酵素、メチル化 DNA 結合タンパク質、ヒストン修飾・脱修飾酵素、クロマチン構造因子、クロマチンリモデリング因子等の分子群や機能的な複合体が明らかにされている。これらが連携することによって、高次のエピゲノムが形成されて、ゲノム上の個々の遺伝子は、組織特異性または細胞状況に応じて発現制御されている。

細胞核内のエピゲノムでは、各遺伝子に備わるエンハンサー、プロモーター、インスレーター（クロマチンの境界）の諸要素が相互作用しており、立体的かつ動的なクロマチン・ループを形成することが判明してきた。例えば、ヒトのアポリポタンパク質の APO A1/C3/A4/A5 遺伝子座（高脂血症の発症に関わる）では、インスレーター結合タンパク質 CTCF の相互作用によってクロマチン・ループを形成し、肝臓に特異的な発現を維持している。さらに、エピゲノムは細胞内外の刺激に予想以上に動的に応答しており、エピゲノムの変化が細胞制御と病態に関わることが示唆されてきた。炎症応答に関わるサイトカイン TNF/LT 遺伝子座、細胞老化に関わるサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 INK4/ARF 遺伝子座の高次エピゲノムの構造とその動態を明らかにしている。

ヒト疾患の発症には、DNA の塩基配列に基づくジェノタイプ（遺伝子型）とともに、エ

ピゲノムに基づいたエピジェノタイプが注目されている。一般によく見られる多因子疾患（生活習慣病、癌、心疾患、脳疾患、加齢性疾患など）の発症に、遺伝因子と環境因子が互いに影響する可能性が高く、ジェノタイプだけでは理解し難いことから、その解明にエピゲノム機構の研究が貢献することが期待されている。また、個体差（古くは体質とよぶ）のメカニズムについても、その解明の糸口を与えるかもしれない。

近年、代謝とエピジェネティクス、とりわけ、食事がエネルギー代謝にどう影響するかという点が重要視されている。食事中の栄養素がどのようにエネルギー代謝に影響するのか、その新規のエピゲノム制御のメカニズムを明らかにした。LSD1（ヒストン H3 の 4 番目リジン残基の脱メチル化酵素）がエネルギー消費を調節する仕組みを最近判明した。LSD1 阻害によって脂肪細胞のエネルギー消費遺伝子の発現が誘導され、その結果、ミトコンドリア機能とエネルギー代謝が向上することが判明した。LSD1 で抑制される遺伝子群の活性は、肥満マウスの脂肪組織で著しく低下しており、マウスに LSD1 阻害薬剤を投与すると、その遺伝子群が再活性化されて、代謝病態が著しく改善した。この結果は、このエピゲノム制御の機序が、生体内の細胞が食事中の栄養素に代謝適応する仕組みに関わることを示唆している。エネルギー代謝病（メタボリック症候群、認知症等の脳神経疾患、筋疾患、加齢性疾患など）の分子メカニズム、LSD1 の阻害薬剤がその治療・予防に有用である可能性を示した。

本講演では、エピジェネティクス機構の観点から、細胞制御と病態における新しい知見を紹介し、その作動原理と生命活動における意義について議論したい。

アジアミニシンポジウム：
老化研究の現状と将来

Asian Mini-Symposium:
Present and Future Aging Research

Aging Research in Indian Context: Dietary restriction benefits cholinergic deficits in aged mice

Ramesh Sharma

Department of Biochemistry, North-Eastern Hill University, Shillong 793 022, Meghalaya, India

Aging or getting old is a universal feature of most organisms and has been a global concern of every society. The maximum lifespan of an organism is a constitutional feature of speciation to polygenic controls and to environmental influences. There is a progressive functional decline of physiological functions associated with decreased fecundity and increased vulnerability to diseases. Studies in humans and other experimental animals indicate that good nutrition and regular physical exercise not only contribute significantly to health and well-being, but also prolong mean and maximum lifespan. Indeed, these interventions are now accepted as a natural way to tackle a number of old age diseases. One of the major goals of gerontologists is to prolong health-span part of the lifespan and have healthy old age without disability.

There are several laboratories who are working in the area of aging research in our country. The research areas mostly cover Biological, Medical and Socio-psychological. We have the Association of Gerontology (India), encompassing all these areas of research, which organizes its regular biennial meeting starting from 1982. We are going to organize its 16th Biennial meeting this year together with the International Symposium on Aging (ISOA-2012) during October 01-03, 2012 at our University in Shillong. As society advances problems of the elderly still persists. The challenges are multidimensional spanning the biological, medical, social and psychological. Convergence is the need of the hour to tackle the problems of the aged and the wide ranging medical and social issues associated with the aged. This symposium will provide a platform for multidisciplinary engagement to address and forge new alliance; bring about awareness especially to the Northeast Region of our country which is undergoing social changes that are inimical to the elderly.

Various theories have been put forward to explain the phenomenon of aging. These theories have been grouped as molecular, cellular and systemic theories. Molecular theories envisage that the genes (specific DNA sequences) govern the lifespan of any species in a close knit with the environmental factors. It may result from changes in DNA template activity, which regulates the formation of the final cellular products. Cellular theories, on the other hand, relate to changes that occur in structural and functional elements of cells with the passage of time. System level theories include the endocrine and neuroendocrine and immunological systems. These theories relate overall performance of an organism to the efficacy of a variety of control mechanisms that regulate the interaction between different organs and tissues. Adaptation to external and/or internal stress depends on the control mechanisms orchestrated by the joint interplay of the nervous and endocrine systems. Complete surveillance to foreign invaders is looked after by the concerted efforts of the immune system. The failure of which leads to a reduced adaptability of an organism to the pathogenic challenges in old age. Healthy aging and maximum longevity may thus depend on the genetic make-up of an organism under a strict control by the nature and nurture.

At the cellular level, aging reduces the synaptic contacts and plasticity resulting in diminished brain neurogenesis. A serious loss of cholinergic function in the central nervous system contributes to cognitive symptoms during aging. These changes in vulnerable populations of neurons are exacerbated in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's disease (AD). Acetylcholinesterase (AChE; 3.1.1.7) hydrolyzes the neurotransmitter acetylcholine (ACh) at the synaptic cleft of cholinergic synapses and neuromuscular junctions. By degrading ACh in cholinergic synapse, AChE plays a critical role in controlling the effects of ACh, so that the nerve impulse has required duration before the start of the next impulse (Fig. 1).

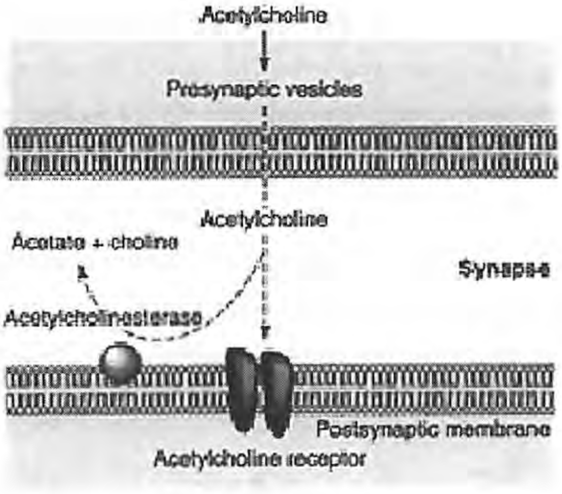


Fig.1. Cholinergic synapse

In addition to its role in cholinergic transmission, AChE is associated with brain development, learning, memory and neuronal damage. It has been used as a marker for cholinergic function in neural tissue because of its implications in synaptogenesis and its involvement in neurodegeneration in adult tissues. Dietary restriction (DR), i.e. a reduction in calorie intake without malnutrition, has been known to influence wide variety of physiological processes including neuroendocrinological signalling system. It has been shown to improve synaptic functions such as long-term potentiation and learning ability as well as to extend lifespan. Experimental animals maintained on DR perform better on learning and memory tasks than do ad libitum-fed, age-matched animals (Fig.2).

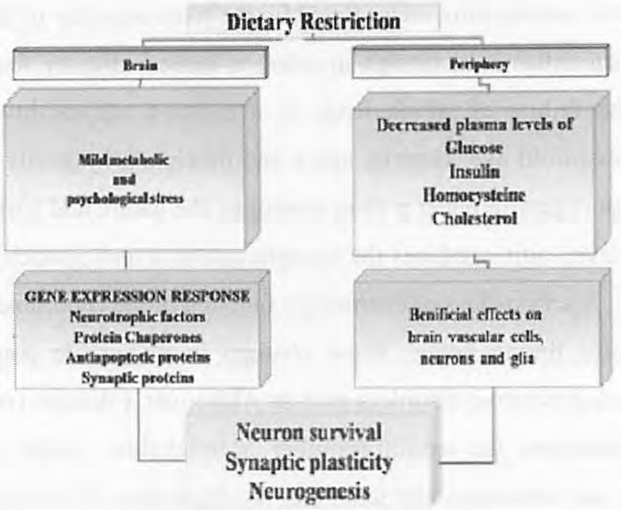


Fig.2. DR regulating neuronal survival, synaptic plasticity and neurogenesis

In the present study, the normal endogenous activity level of acetylcholinesterase (AChE) was investigated in cerebral hemispheres of female mice as a function of age (Fig. 3a). The effects of 24-h fasting and refeeding, and dietary restriction (DR) on AChE activity and its protein expression patterns were also investigated in young (1-month) and old (18-month) mice. Our results show that the activity (U/mg protein) and level of AChE protein in the cerebral hemispheres of young mice is decreased significantly on 24-h fasting which reverses back to normal on refeeding (Fig. 3b). On the other hand, long-term DR produces a cumulative effect; thereby it decreases the activity of this enzyme in the cerebral hemispheres of both the young and old mice, albeit the degree of reduction is of different magnitude, dictated in an age- and brain region-specific manner (Fig. 3c).

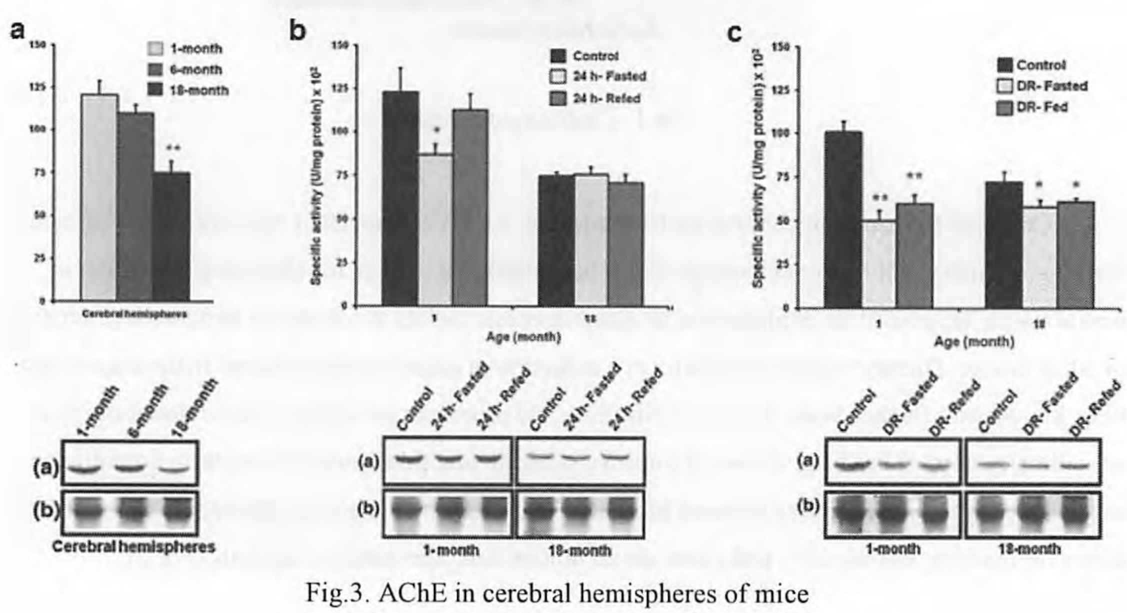


Fig.3. AChE in cerebral hemispheres of mice

Our findings suggest that DR lowers the activity of AChE which may render benefits to cholinergic deficits in aging brain by allowing ACh to stay for longer duration. It might be useful in related neurodegenerative diseases as an alternative to pharmaceutical use of AChE inhibitors.

[To be presented at the 35th Annual Meeting of the JSBG at Toho University, Chiba, Japan during July 26-27, 2012]

RAMESH SHARMA, Ph.D., FNASc
Professor, Dept. Biochemistry
North Eastern Hill University
Shillong-793 022, Meghalaya, INDIA
Tel: 0364-2722113(O) 2550900(R)
Mobile: 09436117141
Email: sharamesh@gmail.com
Ramesh_sharma25@hotmail.com

Prof. Ramesh Sharma has been teaching various disciplines of **physiology and biochemistry** since **30 years**, mostly at post-graduate/research levels. He started teaching since 1982 as an **Assistant Professor** and then as an **Associate Professor** (since 1988) and **Full Professor** (since 1998) at the department of Biochemistry, **North-Eastern Hill University**, Shillong, **India**. Prof. Sharma did his **Ph.D.** from **Banaras Hindu University,** Varanasi; **post-doctoral research** at the **University of California, Berkeley**, USA (1986-88); and had been a **Visiting Professor** at the **Institute of Enzyme Research at Tokushima University, Japan** (1989-99) and at **Department of Biochemistry at the School of Pharmaceutical Sciences, Toho University, Chiba, Japan** (2003-04). He is serving on the **editorial board** of the journals such as **Biogerontology, Okinawa Wellness & Longevity Journal, and International Journal of Developmental Neurosciences**, besides being reviewer for **CSIR publications** in the area of aging research and also for evaluation of research projects from **DST/CSIR/ICMR/UGC**. He is more than **75** publications in International and National journals of repute in the **field of aging research** and has produced **12** Ph.D.s to his credit. In **2008**, he has been elected as a **Fellow of the National Academy of Sciences** (India). He has been the **Head of the Department** of Biochemistry for **three terms** (1993-96; 1999-2002; 2011-14) and is presently **Coordinator** of the UGC-SAP-programme in Biochemistry. He is also **Coordinator** of the University with Potential for Excellence **(UPE)** given by UGC to NEHU.

Studies on aging in Korea with major focus on senescence of human cells

- Introducing a study on the mechanisms underlying the expression of the senescence phenotypes

Eun Seong Hwang

BK21 Cellular Stress Response Research Team

Department of Life Science, University of Seoul, Republic of Korea

Hayflick's discovery on the limited replicative lifespan of normal human fibroblasts and the proposition on the association of the limited cell growth to aging in vivo drove gerontologists to wonder that we age and die due to the possible depletion of proliferating cells. This prompted the theory of aging based on cellular senescence. However, despite the decades' long investigations, the hypothesis has not been strongly supported by experimental evidence. Meanwhile, the finding of SA β-Gal activity, a key biomarker of cellular senescence, enabled identification of senescent cells in culture and tissues and promoted understanding on the biological functions of cellular senescence. Cellular senescence appears to be involved in at least four different biological activities. First, it may cause stem cell depletion leading to limited capacity of tissue renewal in aged body. Further, aging and age-associated diseases may be promoted by certain pro-inflammatory cytokines which are secreted from senescent cells. Second, expression of oncogene alone frequently induces senescence in the cells suggesting that senescence may function as an innate tumor suppression mechanism. Meanwhile, senescent cells have also been found to facilitate tumor progression by secreting certain tumor-promoting cytokines (or senescence-associated secretory phenotype (SASP) factors). In addition, cellular senescence has been proposed to have a role in tissue repair during wound healing. These rather complex and sometimes contradictory-looking roles of cellular senescence call for further understanding on the cell biology of senescence itself and its interaction with neighboring tissues. During last decade, cellular senescence has been a major research focus in many labs that study aging in Korea. Although this is slowly changing recently with a trend of the study on aging physiology, still many senior scientists are working on cellular senescence or cells as a study model. Some key papers published from such labs recently cover the subjects of tumor-senescence relationships, telomerase regulation mechanism, cell-matrix interaction, and cell-inflammation or cell-ROS connection. We, under the Brain Korea21 program project supported for research excellence in University of Seoul, have been studying the cell biological changes that take place during the progression of senescence. One of our major foci is on phenotype expression in senescence induced in cancer cells as well as in normal fibroblasts. Earlier, we found that SA β-Gal activity is absent in the late-passage fibroblasts derived from GM1-gangliosidosis patients who lack the lysosomal β-galactosidase and that the cellular level of this protein increases during cell passage in normal cells. Based on these findings, we proposed that SA β-Gal activity originates from the increased lysosomal content in senescent cells. SA β-Gal activity is also expressed in quiescent cells as well albeit to lower levels. We compared senescence and quiescence at cellular and molecular levels, and found that senescence differs from quiescence with high level lysosome biogenesis and low level autophagy activity. The status of mTOR, which plays a key role in protein translation, appears to be associated with all of these differences. The activity of this protein is also associated with cellular hypertrophy another key phenotype of senescent cells. Together, these suggest that mTOR maybe a key regulator that governs the expression of most if not all of the senescent phenotypes.

HWANG, EUN SEONG, Ph.D.
Professor, Department of Life Science,University of Seoul
Director, BK21 Cellular Stress Response Research Program,
University of Seoul
Email: eshwang@uos.ac.kr

EMPLOYMENT

Professor, Department of Life Science, University of Seoul	1997. 9 - present
Research Associate, Samsung Biomedical Research Institute	1994.12 - 1997. 8
Postdoctoral Associate, Department of Genetics, Yale University	1991. 6 - 1994. 6

EDUCATION

Ph.D. (Department of Biochemistry, The Johns Hopkins University School of Hygiene)	1991. 5
B.A. (Department of Food Science, Seoul National University, Korea)	1981. 2

ACADEMIC ACTIVITIES

Deputy Secretary General, IAGG2013 Preparation Committee	2010.10 - present
Chairperson, Committee on Publication Ethics, Korean Council of Science Editors	2011.8 - present

RESEARCH INTEREST

Pathobiology of cervical cancer; Cellular senescence

[Representative recent publications]

- Senescence-associated β-galactosidase is lysosomal β-galactosidase. 2006. *Aging Cell* 5: 187
- Nicotinamide extends replicative lifespan of human cells. 2006. *Aging Cell* 5:423
- Nicotinamide enhances mitochondria quality through autophagy activation in human cells. 2009. *Aging Cell.* 8: 426
- A comparative analysis of the cell biology of senescence and aging. 2009. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 66: 2503
- Reciprocal roles of SIRT1 and SKIP in the regulation of RAR activity: Implication in the retinoic acid-induced neuronal differentiation of P19 cells. 2010. *Nucleic Acids Res.* 38: 822
- Fluorescence-Based Detection and Quantification of Features of Cellular Senescence. In Recent Advances in Cytometry, Part B, 2011. *Methods in Cell Biology* 103: 149
- Nicotinamide-induced Mitophagy: event mediated by high NAD+/NADH ratio and SIRT1 protein activation. 2012. *J Biol Chem.* 287:19304

Relationship among apoptosis, autophagy and (possibly necroptosis) in aging studies in China

Takashi Ikejima

China-Japan Research Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences,
Shenyang Pharmaceutical University, 103 Wenhua Road, Shenyang, Liaoning, 110016 China
ikejimat@vip.sina.com

In Alzheimer's disease (AD), the deposition of amyloid peptides is invariably associated with oxidative stress and inflammatory responses. In China, laboratories are trying to develop anti AD or senescence drugs including medicinal herbs. Silibinin, a flavonoid derived from the herb milk thistle, has potent anti-inflammatory and antioxidant activities. It exerts hepatoprotective, anti-cancer and cardinal protective activities. However, it remains unclear whether silibinin improves amyloid β (Aβ) peptide-induced neurotoxicity. We examined the effect of silibinin on the fear-conditioning memory deficits, inflammatory response and oxidative stress induced by the intracerebroventricular injection of Aβ peptide$_{25-35}$ (Aβ$_{25-35}$) in mice.

Aggregated Aβ$_{25-35}$ (3 nmol/mouse) was intracerebroventricularly (ICV) administered to mice. Treatment with silibinin once a day, p.o. was started immediately after the injection of Aβ$_{25-35}$ (day 0). Locomotor activity was evaluated 6 days after the Aβ$_{25-35}$ treatment and cognitive function was evaluated in a Y-maze and novel object recognition tests 6-11 days after the Aβ$_{25-35}$ treatment. The levels of lipid peroxidation (malondialdehyde) and antioxidant (glutathione) in the hippocampus were measured 7 days after the Aβ$_{25-35}$ injection. After the ICV injection of Aβ$_{25-35}$, mice were treated with silibinin once a day for 8 day from the day of the Aβ$_{25-35}$ injection (day 0). Memory function was evaluated in cued and contextual fear-conditioning tests (day 6). Nitrotyrosine levels in the hippocampus and amygdala were examined (day 8). The mRNA expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and tumor necrosis factor α (TNFα) in the hippocampus and amygdala was measured 2 hours after the Aβ$_{25-35}$ injection.

Silibinin prevented the memory impairment induced by Aβ$_{25-35}$ in the Y-maze and novel object recognition tests. Repeated treatment with silibinin attenuated the Aβ$_{25-35}$-induced accumulation of malondialdehyde and depletion of glutathione in the hippocampus. Silibinin also significantly attenuated memory deficits caused by Aβ$_{25-35}$ in the cued and contextual fear-conditioning test. Silibinin significantly inhibited the increase in nitrotyrosine levels in the hippocampus and amygdala induced by Aβ$_{25-35}$. Nitrotyrosine levels in these regions were negatively correlated with memory performance. Moreover, real-time RT-PCR revealed that silibinin inhibited the overexpression of iNOS and TNFα mRNA in the hippocampus and amygdala induced by $A\beta_{25\text{-}35}$. These findings suggest that silibinin attenuates memory impairment through amelioration of oxidative stress and inflammatory response induced by $A\beta_{25\text{-}35}$.

Silibinin attenuates memory impairments induced by by $A\beta_{25\text{-}35}$ possibly through amelioration of oxidative stress and inflammatory response. It suggests silibinin may be a potential candidate for an AD medication.

Aging is featured by intelligence decline, behavioral disorders and cognitive disability. Autophagy, as an essential process for cellular survival, is closely related to senescent development. Compared with senescent controls, silibinin, NF-κB inhibitor PDTC or rapamycin treated mice showed up-regulations of spatial recognition memory, cellular oxidoreductases activities and autophagy as well as down-regulations of reactive oxygen species (ROS) levels. In D-galactose-induced murine senescence, autophagy was inhibited and ROS level was at high level. Augmentation of autophagy and the promotion of cellular oxidoreductase activities via inhibiting NF-κB activation and ROS production might be a part of the mechanism on the protective efficacy of silibinin on D-galactose-induced senescence.

In *in vitro* study, sodium nitroprusside (SNP) induced apoptosis in rat pheochromocytoma PC12 cells. However, silibinin eliminated the apoptotic effect, **unexpectedly**, by ROS generation, especially hydroxyl free radical. Silibinin induced autophagy through ROS generation when exerting protective effect and silibinin-induced autophagy also enhanced the ROS generation since 3-methyladenine (3-MA), specific autophagy inhibitor, decreased the ROS generation and rapamycin, an autophagy inducer, enhanced the ROS generation. Therefore, there exists a positive feedback loop between autophagy and ROS generation. Autophagy prevented SNP-induced apoptosis, since the addition of 3-MA significantly eliminated the protective effect of silibinin. And this protective effect was attributed to the generation of ROS and its two downstream Ras/PI3K/NF-κB and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. Both prevented PC12 cells from apoptosis. PI3K/NF-κB pathway induced autophagy to protect PC12 cells, but Raf/MEK/ERK pathway directly protected PC12 cells bypassing the autophagic effect.

There exists discrepancy between the results of *in vivo* and *in vitro* studies. Each organ or cell has distinct regulation system for induction of apoptosis and autophagy, especially in relation to ROS production.

In this presentation we also try to make relationship among apoptosis, autophagy and necroptosis.

TAKASHI IKEJIMA, Ph.D.
Director, China-Japan Research Institute of
Medical and Pharmaceutical Sciences,
Shenyang Pharmaceutical University,
103 Wenhua Road, Shenyang, Liaoning, 110016 China
Email: ikejimat@vip.sina.com

Takashi Ikejima was born in Okayama City in Japan in 1947, got Ph.D. in Developmental Biology at Tohoku University in Japan in 1978, joined Department of Anatomy at Yokohama City University School of Medicine, and in 1980 moved to Department of Anatomy Harvard Medical School. In 1982 He started studies on inflammatory mechanisms of Toxic Shock Syndrome in Tufts University Medical School in Boston and had continued investigation in pro-inflammatory cytokine field. In 1996, he was very much interested in the anti-inflammatory and anti-tumor effects of traditional Chinese medicine, and moved to Changchun College of Traditional Chinese Medicine, Jilin Province in China. Now he is a Director of China-Japan Research Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences at Shenyang Pharmaceutical University in Shenyang, Liaoning Province, China, specializing in apoptosis, autophagy and necroptosis.

若手奨励賞応募演題

Young Scientist Award Session

(Y-01～Y-13)

Y-01 メダカ(*Oryzias latipes*)は青年期にテロメア長を急激に回復させる

畠山 仁[1,2]、山崎 啓美[1]、仲村 賢一[2]、泉山ー下村 七生貴[2]、鈴木 浩悦[3]、土田 修一[1]、松浦 正明[4]、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、[3]日獣大 獣医生理、[4]がん研 がんゲノム

【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レース活性の動態をメダカで詳細に測定する。

【材料と方法】材料はメダカを用い、胚から4年齢まで年齢ごとに体長および体重を測定した。試料は統一して全身を用い、テロメア長の測定はサザンブロット法にて、テロメレース活性はTRAP法にて行った。

【結果と考察】メダカのテロメア長は幼年期(0～7ヶ月)では急激に短縮していたが、青年期(7ヶ月～1年)では急激に伸長して元の長さに回復し、その後老年期(1年～4年)では緩やかに短縮していた。テロメレース活性もテロメア長動態と同様の動態であった。一方成長(体長および体重)は、幼年期では急激に増加し、青年期に入ると成長の鈍化が認められた。以上の結果から、メダカのテロメア長は経時的に単純に短縮していないことが明らかになった。詳細には、メダカは幼年期の急激な成長に伴いテロメア長は著しく短縮するが、成長が鈍化する青年期にはテロメレース活性度を高めてテロメア長を回復し、老年期にはテロメレース活性が徐々に低下して緩やかにテロメア長が短縮することを確認した。したがって、魚類の生体内ではテロメレース活性を有していることが単純にテロメア長の伸長につながっているのではなく、テロメレース活性および成長の度合いによりテロメア長の制御が行われていることが示唆される。

Keywords: メダカ、テロメア、テロメレース

Y-02 寿命制御因子MST1によるFOXO転写活性化メカニズムの解析

柳野 卓也、伊藤 雄貴、日比 陽子、丸山 和佳子、本山 昇
独立行政法人 国立長寿医療研究センター 加齢健康脳科学研究部

フォークヘッド型転写因子FOXOの活性化は線虫からマウスまで長寿命を示し、さらには酸化ストレスに対しても高い抵抗性を獲得することから、酸化ストレス応答におけるFOXOの機能の重要性が示唆される。これまでに私達も含め、酸化ストレスに応答してFOXOが核内に移行し、FOXO標的遺伝子の転写を活性化することを報告してきた。近年MST1キナーゼは、酸化ストレスに応答したFOXOの活性化に重要であること、線虫においてはFOXO活性化による寿命の延長にも関与することが示された。しかし、MST1がFOXOを活性化する分子メカニズムはまだ完全に明らかにされていない。そこで本研究では、MST1による酸化ストレス誘導性FOXOの転写活性化の作用機序を明らかにし、その生理的意義の解明を試みた。

siRNA法によりMST1キナーゼをノックダウンし、酸化ストレス時のFOXOの転写活性化制御について解析した。MST1ノックダウン細胞において、FOXOは核内移行したにもかかわらずFOXO標的遺伝子の発現誘導が阻害された。さらにプロモーターアッセイやクロマチン免疫沈降法を行った結果、MST1のノックダウンはFOXOの標的遺伝子プロモーター領域へのDNA結合能を低下させた。さらに、MST1のノックダウンによる酸化ストレス応答FOXO転写活性化制御の破綻が、細胞の酸化ストレス抵抗性を減少させることも明らかにした。

以上の結果から、酸化ストレスによるMST1活性化はストレス後のFOXOの標的遺伝子のDNA結合を促進し、細胞の酸化ストレス抵抗性の維持に寄与することを明らかにした。

Keywords: FOXO、MST1、SIRT1、酸化ストレス

Y-03 大脳皮質の神経成長因子分泌に対する体性感覚刺激の効果

渡辺 信博、原 早苗、内田 さえ、堀田 晴美
東京都健康長寿医療センター研究所 自律神経機能研究室

[目的] 神経成長因子（NGF）は、脳内投与で老齢ラットの学習能力を改善することから、認知症の予防・治療に利用し得ると期待されてきた。しかし、NGF の生理的な分泌調節の仕組みは良く分かっていない。身体に繰り返し刺激を加えることで、障害を受けた脳機能が回復し得ることより、我々は体性感覚刺激に着目し、体性感覚刺激が大脳皮質における NGF 分泌に与える影響について検討した。
[方法] 成熟雄ラット（4－9ヶ月齢）を用い、全身麻酔下で実験を行った。体性感覚刺激として、ブラシ刺激を左後肢背外側面に与えた（1 Hz, 100 分間）。マイクロダイアリシス技術および酵素結合免疫吸着法により、右大脳皮質細胞外液中に含まれる NGF を測定した。さらに、ニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）遮断薬メカミラミン（20 mg/kg i.v.）を前投与して同様の実験を行い、nAChR の関与を調べた。
[結果] 大脳皮質細胞外液中の NGF 濃度は、ブラシ刺激終了後徐々に増加し、ブラシ開始時点より 400-500 分後に最大に達した（14.6 ± 3.7 pg/mL より 24.8 ± 5.7 pg/mL）。メカミラミン投与群では、ブラシ刺激前の基礎 NGF 濃度に非投与群との差は認められなかった（15.8 ± 4.9 pg/mL）が、ブラシ刺激による NGF 増加反応は消失した。
[考察・結論] 本研究により、ブラシ刺激により、nAChR を介して大脳皮質における NGF 分泌が増加することが示された。同結果は、我々がこれまでに報告してきた、前脳基底部マイネルト核（NBM）の電気刺激により、nAChR を介して大脳皮質での NGF 分泌が増加することと類似している。したがって、体性感覚刺激は NBM のコリン作動性神経を興奮させ、nAChR を介して大脳皮質における NGF 分泌を増加させると考えられる。

Keywords: somatosensory stimulation, nerve growth factor, cerebral cortex, nicotinic acetylcholine receptor

Y-04 成体神経幹細胞老化のゼブラフィッシュモデル

岸本 憲人、武田 芳樹、澤本 和延
名古屋市立大学大学院 医学研究科 再生医学分野

成人の脳にも幹細胞が存在し、継続的に新しい神経細胞（ニューロン）が産生されていることが明らかになった。しかし、そのニューロン産生は年齢とともに著しく減少し、その原因として加齢に伴う神経幹細胞数の減少が考えられてきたが、そのメカニズムは不明である。

これまでに成体神経幹細胞の老化メカニズムの新たな研究モデルとして、ゼブラフィッシュ成魚終脳の脳室壁付近（脳室帯）の細胞構築を解析し、正常時には哺乳類と同様に新生ニューロンが嗅球へ移動すること、及び脳に損傷を与えると傷害部位へ移動して失われたニューロンを再生させることを明らかにした（Kishimoto *et al.*, *J. Comp. Neurol.*, 519: 3549-3565, 2011; Kishimoto *et al.*, *Dis. Model. Mech.*, 3: 200-209, 2012）。本大会では、このゼブラフィッシュの脳室帯におけるニューロン新生の加齢変化について報告する。

ゼブラフィッシュ若齢魚と老齢魚の脳室帯の細胞構築を比較したところ、加齢に伴い神経幹細胞（放射状グリア）数が顕著に減少し、神経前駆細胞および幼若ニューロンの数も同様に減少していた。また、神経幹細胞の維持に重要な Notch シグナリングの活性が加齢とともに減少していることを認めた。そこで、Notch 細胞内ドメインを強制発現することによって Notch シグナリングを活性化すると、老齢魚の脳室帯における神経幹細胞数の回復が認められた。本結果より、Notch シグナリング活性の低下が成体神経幹細胞の老化に関与していることが示唆された。

Keywords: ゼブラフィッシュ、神経幹細胞、脳室帯、Notch シグナリング

Y-05　老齢マウスの筋線維タイプ特異的な筋萎縮の病態解明

福永 大地[1,2]、森 秀一[1]、久保 幸穂[1]、中山 亮[1]、村瀬 尚哉[1,2]、宮崎 剛[1]、樋上 賀一[1,2]、重本 和宏[1]
[1] 東京都健康長寿医療センター研究所 運動器医学研究室、
[2] 東京理科大学大学院 薬学研究科 薬科学専攻 分子病理·代謝学研究室

【背景】老化による筋萎縮の機構は未解明である。その筋病態として、速筋線維の萎縮、筋の遅筋化、ミトコンドリア機能異常、運動神経細胞の減少などが報告されているが、それらは単独で行われた研究が多く体系的に筋病態の解析を行った報告はない。また、筋は収縮特性及び代謝特性の異なる 4 種類の筋線維タイプで構成されるが、筋線維レベルで筋病態の解析を行っている研究報告は今までなかった。
【目的と方法】体系的な筋病態の解析を行い、新たな視点で筋萎縮の発症メカニズムを解明することを目的として本研究を行った。実験方法は以下の通りである。
1. C57BL/6NCr の若齢群(8 ヶ月齢)と老化群(32 ヶ月齢)の速筋(長指伸筋)と遅筋(ひらめ筋)の凍結筋切片を作製した。
2. 筋切片のヘマトキシリンエオジン染色、筋線維タイプ免疫染色、ミトコンドリア酵素活性染色を行った。
3. 得られた組織画像をもとに、定量的な筋病態の解析を行った。
【結果と考察】老化群は顕著な筋萎縮と筋の遅筋化を示した。新たな知見としては、老化群の筋病態は遅筋と速筋で異なることを明らかにした。ひらめ筋では筋線維数の減少に起因した筋萎縮を示したが、長指伸筋では筋線維数の減少及び筋線維面積の低下に起因した筋萎縮を示した。また、連続切片における筋線維タイプ染色とミトコンドリア呼吸酵素活性染色の結果、遅筋線維において顕著にミトコンドリア呼吸活性が低下することを明らかにした。一方で、速筋線維ではミトコンドリア呼吸活性は維持されていた。以上の結果から老化に伴い、速筋線維と遅筋線維では異なるメカニズムで筋萎縮が進行することが考えられる。今後は、筋病理の結果をもとに速筋と遅筋における筋萎縮の分子メカニズムの解明を目指す。

Keywords: 老化による筋萎縮、速筋と遅筋、ミトコンドリア

Y-06　骨格筋部位特異的なサテライト細胞の性質と加齢による影響

小野 悠介、川勝 美穂、後藤 信治、浦田 芳重、李 桃生
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 幹細胞生物学研究分野

骨格筋は可塑性に富んだ組織であり、過度の筋運動によって損傷しても速やかに再生される。この再生は骨格筋組織幹細胞であるサテライト細胞が担っている。しかし、老齢マウスではサテライト細胞の機能低下あるいはサテライト細胞数の減少が観察されており、これらがサルコペニア惹起に関連すると考えられている。一方、サルコペニアには筋部位特異性が指摘されている。近年、マウス筋発生において発生起源特異的な遺伝子支配があることが明らかになってきたが、成体骨格筋における部位特異性はほとんどわかっていない。そこで我々は、マウス骨格筋から単離した単一筋線維を用いて、発生起源の異なる頭部筋（咀嚼筋）と四肢筋（長趾伸筋、ヒラメ筋、橈側手根伸筋）を対象に評価解析した。頭部筋は四肢筋に比べ、単一筋線維当りのサテライト細胞数は少なく、筋分化能および自己複製能は低いが増殖能は高いことがわかった。遺伝子発現比較を行ったところ、頭部筋と四肢筋由来のサテライト細胞において発生起源を反映する遺伝子発現パターンを確認した。加齢によるサテライト細胞数の変化は、四肢筋では減少していたが、顔面筋では逆に増加していた。続いて、同一筋線維内に存在するサテライト細胞の性質の違いを調べた。その結果、一部の集団は自己複製することなく筋分化を遂げる一方、一部に増殖能も自己複製能も高い集団を観察した。この同一筋線維内におけるサテライト細胞の性質の違いは、老齢マウスにおいても同様に確認された。以上の結果から、サテライト細胞に対する加齢の影響は筋部位により異なり、骨格筋間のみならず同一筋線維内においてもサテライト細胞は機能的に著しく異なる集団で存在していることが示唆された。

Keywords: 骨格筋、サルコペニア、サテライト細胞

Y-07 GADD34は免疫老化を抑制する。―骨髄好中球前駆細胞の増殖抑制―

西尾 尚美、伊藤 佐知子、磯部 健一
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学

我々はストレスで発現が増強する、GADD34の遺伝子欠損マウス(KO)を解析してきた。それはGADD34が老化に関与するという確信からであるが、これまで直接 GADD34 と老化の関係は明らかにできなかった。ところが、GADD34 KO マウスは129/C57BL6(B6)バックグランドではほとんど表現系を示さないが、B6に戻し交配すると、ミエロ系異常増殖を示すマウスが出現する。昨年はこの異常増殖する細胞について述べてきた。今年度は骨髄細胞の未分化細胞をより詳しく解析したところ、GADD34が造血幹細胞と、ミエロ系前駆細胞に発現し、GADD34が正常マウスのミエロ系への分化を抑えることで、免疫老化を抑えるという発見をした。この発見でようやくGADD34の生体内機能が明らかにできたばかりでなく、老化抑制蛋白として働くという仮説が実証できた。
方法と結果;GADD34 KO、WTマウスの骨髄を免疫系成熟マーカー(T、B、マクロファージ系細胞表面マーカー;Lin marker)、未分化マーカーであるc-Kit、Sca-1に対する抗体で多重染色し、FACSで解析すると、Lin-1cKit+Sca1+(骨髄幹細胞 HSCs)とLin-1cKit+Sca1-(好中球、マクロファージ前駆細胞)の分画の細胞数が、GADD34 KOマウスで増加していた。また、通常GADD34は無刺激ではほとんど発現しないが、この分画では無刺激でGADD34の発現が見られた。ブドウ球菌に感染させると、この分画がWTマウスでGADD34発現上昇し、GADD34 KOマウスで細胞数増加が見られた。このときG-CSF発現が上昇していた。好中球前駆細胞株をG-CSFで刺激すると、GADD34が上昇し、STAT3がリン酸化した。さらに免疫共沈法でGADD34とSTAT3が結合することが証明できた。
考察;GADD34は骨髄ミエロ系前駆細胞の増殖抑制に働くことで免疫老化を抑制していることが明らかになった。長年の我々の仮説であった、GADD34が老化抑制遺伝子であることがようやく明らかにできた。
Keywords: GADD34、免疫老化、好中球

Y-08 GM-CSF依存的に長期増殖するマウス骨髄由来マクロファージの解析

伊藤 佐知子、田中 ゆりこ、西尾 尚美、磯部 健一
名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞免疫学

目的:骨髄細胞は、Granulocyte Macrophage colony-stimulating Factor (GM-CSF)存在下で培養すると、樹状細胞やマクロファージに分化するが、これらの分化した細胞以外にも、未分化マーカーを発現する細胞が存在する。このことから、GM-CSF存在下で長期に増殖可能なミエロイド系の幹細胞が培養できるのではないかと考えた。骨髄からミエロイド系幹細胞が長期に培養増殖できるならば、将来、自己細胞を用いた治療にも結びつく可能性が考えられる。そこで、我々は、骨髄細胞のGM-CSF存在下での長期培養を試みた。

方法と結果:C57BL/6 マウスから骨髄を採取し、petri dish上で、GM-CSF存在下で培養を行った。通常8日程で、マクロファージや樹状細胞が得られるが、さらに培養を続けると、均一な半付着性のモノサイト様の細胞群が得られ、1年以上長期に培養可能となった。この細胞の解析を行った結果、細胞表面マーカーは骨髄由来樹状細胞、マクロファージとは一部異なる発現を示し、F4/80陽性、CD11b陽性、CD11c^{low}、また、幹細胞に特徴的なc-kit、Sca1、CD34が陽性であった。このことから、この細胞はマクロファージ系細胞の前駆細胞である可能性が示された。また、microarrayによる解析の結果、この細胞は、赤脾髄に存在するマクロファージ特異的な遺伝子を発現していることが明らかとなった。また、この細胞 は1年以上培養しても細胞老化を示さず、機能的にも細菌の貪食能を維持していた。現在、この細胞の詳細な機能ついて解析を行っている。

Keywords: マクロファージ、幹細胞、細胞老化

Y-09 新規 GEF Ziziminファミリーの生体防御系における機能と老化との関連

松田 剛典、坂部 勇、早川 朋子、丸山 光生
独立行政法人 国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部

老化に伴って、種々の生体機能と同様に免疫機能も低下することが知られ、リンパ球が中心となる獲得免疫系の変化は高齢者が抱え込む多くの疾患の罹患率や経過、予後と密接に関わっているとされている。我々は加齢に伴う基礎免疫力の低下にリンパ球をはじめとする多様な免疫担当細胞やサイトカインがどのように関与しているのかを分子レベルで解析することで、生体防御機能低下のメカニズムの解明をめざしている。一方、Zizimin (Ziz)ファミリーはそれらの構造解析からC末端のCZH2 ドメインを介し低分子量G蛋白質Cdc42 と結合する新規グアニンヌクレオチド交換因子(GEF)として報告され、細胞の遊走性にかかわることが推測されている。なかでもT細胞依存的抗原刺激後のマウス脾臓胚中心成熟Bリンパ球で高発現する遺伝子として我々が単離したZiz2はその後、免疫系特異的な発現を示し、C57BL/6 マウス老齢個体(24ヶ月齢)では、加齢変化としてリンパ球数の変化に比べて、Ziz2 タンパクの発現が顕著に低下していたことから、免疫系における老化関連遺伝子のひとつとして注目している。これまでに老齢マウスにおいては抗原刺激後の発現が低応答化すること、あるいはin vitroにおける骨髄由来の樹状細胞におけるZiz2の関わる獲得免疫系の活性化シグナル機構やZiz2分子の強制発現系を用いた糸状仮足(フィロポディア)形成における機能解析等を報告してきた。 本大会では、作出したZiz2 遺伝子欠失マウスを用いた生体内における老化関連遺伝子Ziz2 のin vivoにおける機能解析を中心に報告を行う 。具体的には免疫応答時にみられる各免疫細胞画分の変化についてのフローサイトメトリによる解析や、Ziz2KO マウスにおける、あるいは免疫活性化状態における他のZiz ファミリー遺伝子の発現変化等、現在探究している結果を紹介する。

Keywords: Aging、Zizimin ファミリー、GEF、Migration、Cdc42

Y-10 低線量X線照射による線虫 *C. elegans* の寿命延長機構の解析

林 政太朗[1]、安田 佳代[2]、石井 恭正[1]、石井 直明[1]
[1]東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学、[2]東海大学 医学部 教育･研究支援センター

線虫 *C. elegans* は、飢餓状態や高い個体密度などの劣悪な環境下では、通常発生から外れて耐性幼虫と呼ばれる発生期に移行する。生育環境が改善され再び通常発生に復帰すると、それまでの耐性幼虫の期間に関わらずその後の寿命は変化しないことが知られられている。我々はこれまで、耐性幼虫期間30日目でX線照射 (30 Gy) された虫の通常発生復帰後の寿命は非照射の虫と変わらないが、1日目でX線照射された虫の寿命は非照射の虫に比べ有意に延長することを明らかにした。
そこで本研究では、この耐性幼虫期における低線量X線照射が通常発生復帰後の寿命を延長させる分子機構を明らかにすることを目的とした。耐性幼虫期間1日目と30日目のX線照射から2時間後の耐性幼虫においてゲノムワイドな遺伝子発現解析を行い、それぞれのX線非照射群との比較解析を行った。本発表では、寿命延長効果がみられる1日目のX線照射群のみで発現量が変動した遺伝子群について考察する。
この解析の結果、グルタチオン-S-トランスフェラーゼなどの活性化による抗酸化作用の亢進や、不飽和脂肪酸合成などの活性化によるエネルギー代謝の変化により、寿命延長効果が得られる可能性が示唆された。また、これら抗酸化作用の亢進やエネルギー代謝の変化は、JNK, p38 MAPK 経路などのストレス応答性シグナル伝達系の活性化、およびインスリン様リガンド - レセプターシグナル伝達系の活性化により生じることを示唆する遺伝子群の発現上昇が確認された。今後はこれらの遺伝子の発現抑制や過剰発現の線虫を作成し、X線照射による寿命延長効果に関与する遺伝子や経路を明らかにする。

Keywords: X線照射、耐性幼虫、寿命延長、ストレス応答、エネルギー代謝

Y-11 脳老化に対する青大豆抽出物による改善作用

成田 佳恵[1]、小西 智一[2]、岡村 瞳[1]、山本 博之[1]、髙林 ふみ代[1]、今井 伸二郎[1]、安井 勝介[3]、片柳 悠紀[3]、星野 稔[1]、海野 けい子[1]
[1]静岡県立大学、[2]秋田県立大学、[3]日清ファルマ

大豆には健康保持に働く有用な成分が含まれる。しかし、大豆の品種の違いによって成分が異なることから、生体機能への影響についても異なる作用が表れる可能性が考えられる。青大豆（エチゴミドリ）は通常の大豆（黄大豆）と異なり、成熟しても緑色を呈し、イソフラボン含有量が黄大豆より多い。本研究では、青大豆の脳機能に対する作用について黄大豆と比較検討した。

青大豆または黄大豆の熱水抽出物を1.5~6%の濃度で添加した固形飼料（CE-2）を、老化促進モデルマウス（SAMP10）に1月齢から12月齢まで自由摂取させた。11月齢および12月齢の時点で学習･記憶能を測定し、12月齢で大脳湿重量を測定した。対照群は通常飼料（CE-2）摂取群とした。マウスの大脳皮質を用い、DNA酸化傷害の程度を8-oxodeoxyguanosineのレベルを指標に比較した。

ステップスルー装置による受動回避試験を行った結果、青大豆摂取群では加齢に伴う学習能・記憶能の低下が抑制された。黄大豆摂取群でも同じ傾向が見られたが、青大豆に比べ効果が弱かった。Y字迷路を用い空間作業記憶能を比較した結果、青大豆摂取群および黄大豆摂取群ともに有意に改善された。DNA酸化傷害の程度は青大豆と黄大豆摂取群で有意な違いは認められなかった。マウスの海馬を用い、DNAマイクロアレイによる解析を行った結果、青大豆群と黄大豆群で異なる遺伝子発現の変化が認められた。これらのことから、青大豆と黄大豆では脳に対する作用が異なること、青大豆には加齢に伴う学習・記憶能の低下に対し改善作用があることが認められた。

Keywords: 脳、老化、大豆、学習能、記憶能

Y-12 還元型コエンザイムQ10の加齢疾患抑制メカニズムの解明 ―老化促進モデルマウスを用いた解析―

田 耕[1]、澤下 仁子[1]、久保 博司[2]、西尾 信哉[3]、橋本 繁成[3]、鈴木 伸嘉[3]、吉村 豪兼[3]、王 耀勇[1]、森 政之[1]、細江 和典[2]、北野 光昭[2]、竹田 俊男[4]、宇佐美 真一[3]、樋口 京一[1]
[1]信州大 院 医 加齢生物学、[2]カネカ（株）[3]信州大 医 耳鼻咽喉科学、[4]SAM研

【背景・目的】コエンザイムQ10 (CoQ10) はミトコンドリアの電子伝達系の重要な因子であり、エネルギー代謝改善や抗酸化作用による老化抑制効果が期待されている。我々は、還元型CoQ10 (CoQH2) の加齢疾患抑制作用について、老化促進モデルマウスSAMP1を用いて解析している。これまでに、SAMP1マウスに1月齢からCoQH2を摂取させると、促進老化の進行を有意に抑制することを示唆した (Yan et al. Exp Gerontol 2006, Schmelzer et al. Mol Nutr Food Res 2010)。最近では、CoQH2摂取開始時期を7月齢以降にも設定して解析を進め、CoQH2が加齢性難聴の進行を軽減できることを示し、さらに、CoQH2の抗老化効果には酸化ストレスやミトコンドリア機能が関与することを示唆した (第34回日本基礎老化学会)。本研究では、CoQH2の加齢疾患抑制メカニズムの解明をめざし、CoQH2摂取によってCoQの集積が最も高かった肝臓と聴力に直接関連する内耳について、分子生物学的手法により解析した。【方法】SAMP1マウス (日本SLC) メスの1 (幼若)、7 (成熟)、あるいは13 (高齢) 月齢から、0.3% CoQH2含有CE-2飼料 ((株)カネカ) を自由摂取させた。2、7、13、及び19月齢で組織を摘出し、酸化ストレスマーカー、ミトコンドリア機能関連マーカーを測定した。【結果・考察】1) 酸化ストレスマーカー；加齢によって増加する酸化タンパク質 (カルボニル化タンパク質) がCoQH2摂取群では有意に減少し、高齢期からの摂取でも効果が得られた。そのほかにも、加齢に伴い増加するDNA損傷頻度や酸化脂質量がCoQH2摂取によって減少し、GSH/GSSGも改善していた。2) ミトコンドリア機能；加齢に伴って減少するSirtuin遺伝子群やミトコンドリア機能関連遺伝子 (Ppara, Pgc1a) の発現量と、それらのタンパク質量はCoQH2摂取によって改善されていた。また、ミトコンドリアの誘導因子PGC-1αのアセチル化程度が減少した。さらに、CoQH2摂取によりミトコンドリアの電子伝達系複合体1の機能の改善が認められた。以上の結果から、還元型CoQの老化抑制メカニズムとして、酸化ストレスの抑制とミトコンドリア機能の保持及び改善が関与すること、さらに、高齢期からの摂取でも効果が得られる可能性が示唆された。

Keywords: 還元型コエンザイムQ10、老化促進モデルマウス、加齢性難聴、酸化ストレス、ミトコンドリア機能

Y-13 カロリー制限によるミトコンドリアバイオジェネシスの経時的変化

湯口 景子[1]、土屋 拓郎[1]、福島 麻由美[1]、沖田 直之[1]、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·代謝学研究室、[2]東京都健康長寿医療センター研究所

【背景】カロリー制限（CR）による抗老化・寿命延伸効果にはミトコンドリアバイオジェネシスの亢進が重要な役割を担っていると考えられてきたが、近年これに反する見解も論じられている。我々は6ヶ月間のCRにより白色脂肪組織(WAT)のミトコンドリアバイオジェネシスが亢進することを、プロテオーム解析を用いて明らかにした。本研究では、CRがミトコンドリアバイオジェネシスに及ぼす影響について、多臓器を用いて経時的に解析した。
【方法】3ヶ月齢 Wistar 系雄ラットを自由摂食（AL）群とCR群に分け、CR群にはAL群の70%の餌を与えた。3.5、4、5、6、7.5、9ヶ月齢で両群を屠殺し、WAT、褐色脂肪組織（BAT)、肝臓のミトコンドリアの酵素（citrate synthase, cytochorome c oxidase）活性測定及びReal-time PCRによるミトコンドリアDNA量の測定、Western Blottingによるミトコンドリア関連タンパク質の発現量の変化を解析した。
【結果・考察】WATにおける3.5、4および9ヶ月齢でのプロテオーム解析の結果、全月齢を通じてAL群と比較して、CR群で発現量が増加したスポットの多くはミトコンドリア関連の代謝酵素であった。このことから、WATではCRに伴い早期からミトコンドリアにおける代謝が亢進している可能性が示唆された。ミトコンドリア関連酵素活性に関して、WATでは3.5ヶ月齢から9ヶ月齢までCRによる有意な活性の上昇が観察され、プロテオーム解析の結果が支持された。しかし、BATでは有意な差は認められなかった。一方肝臓では、AL群では月齢に伴い活性の低下が見られたが、CR群では活性が維持された。以上より、CRによるミトコンドリアバイオジェネシスへの影響は臓器により異なることが示唆された

Keywords: カロリー制限、プロテオーム、ミトコンドリア

ハイライトポスター演題

Poster Highlight Session

(H-01～H-05)

H-01 老化マウス由来 iPS 細胞のキメラマウスでの解析

Zhao Cheng、伊藤 佐知子、西尾 尚美、He Fang、Thanasegaran Suganya、磯部 健一
名古屋大学 医学部 免疫学

私たちは老化マウスから iPS 細胞が作成可能か、作成された、iPS 細胞は正常に分化するかといった疑問に答えるために、GFP を発現する 21 ヶ月齢 C57BL/6 マウスより iPS 細胞を作成し、同系マウスの MEF-iPS 細胞と分化能を検討してきた(JMBC 2011)。昨年本学会で in vitro におけるマクロファージ系への分化で早期老化傾向を示すことを明らかにした。本年は ICR マウスとのキメラマウス作成による実験で in vivo の老化速度を検索したので報告する。
結果：キメラマウスで生後直後に死亡するマウスがみられ、キメラ率が高いマウスが多く死亡する傾向にあった。生まれたときの解剖では明らかな異常は見られなかったが、心臓でキメラ率の高いマウスに p53 の発現が生後直後の C57BL/6 に比べて高いものが見られた。
P16 の発現はキメラ率の高いマウスも低値であった。キメラ率の高いマウスは生後 6 ヶ月ごろから脱毛等皮膚の異常が見られた。このマウスの皮膚では p53 発現が同年齢マウスに比べて明らかに上昇していた。ミトコンドリアは若齢マウスでは長細いが老齢マウスでは円形になるが、キメラ率の高いマウスの心臓では生着後でも円形に近いものが増えていた。
考察；我々の作成した老化マウス由来 iPS 細胞は分化時に in vivo で、早期老化を示した。ただし、1つのクローンでの実験であり、すべての老化由来 iPS 細胞が分化で早期老化を示すか否かはさらなる検討が必要である。

Keywords: 老化マウス、iPS、p53、キメラ

H-02 老化関連因子 TARSH の機能解析

原田 種展[1]、杉本 昌隆[1]、森 寿[2]、丸山 光生[1]
[1]独立行政法人 国立長寿医療研究センター研究所、[2]富山大学大学院 医学薬学研究部

近年、p53 をはじめとする多くの癌抑制遺伝子が細胞増殖に深く関連していることや、細胞老化そのものが不可逆的な細胞周期の停止を意味しているとする報告からも癌化と細胞老化には共通した細胞の増殖調節機構が関与する可能性も示唆されている。一方で、細胞の増殖機能が脆弱化する個体の老化において、細胞老化と癌化の関係や、それらの制御ということについては多くの不明な点が残されている。そこで我々は個体老化のメカニズムの解明につながる細胞老化のメカニズムについての研究を行う目的で、マウス胚性線維芽細胞(MEF 細胞)を継代培養する過程で一過的に発現が上昇する細胞老化関連遺伝子として TARSH (target of NESH/Abi3bp)タンパク質を同定し、TARSH の機能解析を開始した。
TARSH は、低分子量 G タンパク質 Rac 依存的な重合反応に関与する NESH の SH3 ドメインに結合する分子として単離され、ヒト TARSH 遺伝子は肺癌や悪性甲状腺癌患者で顕著な発現低下を示すことが報告されていたが、マウス TARSH 遺伝子は MEF 細胞における細胞老化関連分子とするこれまでの我々の解析から、TARSH そのものががん化および細胞老化の双方に深く関与している機能分子である可能性が示唆されている。
本大会においては、生体内における TARSH 遺伝子の機能解析と癌化との関連、あるいは細胞老化関連分子の個体老化における役割を検証する目的で作出した TARSH 遺伝子欠失（TARSH KO）マウスおよび TARSH KO マウス由来 MEF を用いて進めている試験の経過を報告する。

Keywords: 細胞老化、がん化

H-03 老化･寿命開始のタイミングと遺伝子発現量あるいはATP量の変動増加との相関関係

須田 斎
東海大学大学院 生物科学研究科

「老化とは、個性化の過程である」[1],[2]という視点から考えると、個体のバラツキに着目して老化過程を研究することは重要な意味がある。個体のバラツキにこそ、老化の本質が隠れていると思われる。

そこで、昨年より、線虫 *C. elegans* の1個体当たりの遺伝子発現量やATP量を計測し、その変動係数（ゆらぎ）を指標にして、老化開始のタイミングとの関係についてその詳細を解析している。遺伝子発現量に関しては、一般に老化は、筋肉やミトコンドリア機能の低下、生殖系が関係するので、それらと関連する遺伝子を調べている。

野生株を用いたこれまでの結果によれば、老化開始のタイミングとミオシン重鎖をコードする *unc-54* 遺伝子発現量の変動係数の増加のタイミングとが完全に一致していた。また、どの遺伝子でもこれと同じような結果を示すのではないことも明らかになってきた。ただし、遺伝子発現量は定量的PCR法で行っているため、測定精度上の限界があり、任意の遺伝子について解析できるわけではないという欠点がある。このような理由から、遺伝子発現量での解析に加え、高精度に計測できるATP量の解析により、「加齢に伴う個体の変動増加と老化開始のタイミングとに相関がある」という結果が強く支持された。野生株に加え、長寿変異体 *daf-2* 株でも測定を行っているので、野生株で得た結果との整合性について詳細を報告する。

【文献】
[1] H. Suda et al., *Exp. Gerontol.* **46** (2011) 569–578.
[2] 須田 斎、新老年学第3版、第1章4、(2010) 91-112.

Keywords: Fluctuation, Gene expression, Individuality, Lifespan

H-04 ゼブラフィッシュの加齢はゲノミックとエピゲノミックな変化を伴う

下田 修義[1]、井澤 俊明[2]、吉澤 明生[3]、横井 勇人[4]、菊池 裕[5]、橋本 有弘[1]
[1]国立長寿医療研究センター 再生再建医学研究部、[2]名古屋大学 生命理学、[3]広島大学 放医研、[4]東北大学 農学研究科、
[5]広島大学 生物科学

我々はこれまでにゼブラフィッシュの加齢に伴いエピゲノミックな変化とゲノミックな変化が起こることを見出している。すなわち1）体細胞ゲノムのメチル化レベルが加齢に伴い性成熟を迎える前から徐々に低下していく、2）低メチル化はゲノム全体ではなく CpG アイランドショアとよばれる特定の領域に生じる、3）生殖能力に衰えが見え始める生後1年になるとアポトーシスの際にみられる特徴的な DNA の断片化が様々な組織で顕著に増加する。すでに哺乳動物では加齢依存的に DNA メチル化レベルの増減するゲノム領域が多数同定されていて、遺伝子領域でのメチル化レベルと遺伝子の発現レベルの間にはしばしば負の相関が見られると報告されている。そこで今回、ゼブラフィッシュの CpG アイランドショアの低メチル化が遺伝子の発現に影響を与えるか否かを調べた。モデルとして選んだゼブラフィッシュ EF1α 遺伝子座には EF1α(1) と我々が最近同定した EF1α2 がタンデムに並んでいる。どちらの遺伝子も上流域に CpG アイランドをもつが、加齢による低メチル化を受けるのは EF1α2 の CpG アイランドショアのみである。両遺伝子転写産物の骨格筋における存在比率を若齢個体（1ヶ月）、アダルト（3ヶ月）、老化個体（30ヶ月）で調べたところ、加齢により EF1α2 の存在比率が有意に高まることが明らかになった。したがって我々は加齢による過度の CpG アイランドショアの低メチル化が遺伝子の発現プロファイルをゆがめ、細胞の恒常性を低下させることにより、最終的にアポトーシスを引き起こすのではないかと推測している。

Keywords: 加齢変化、DNA メチル化、ゼブラフィッシュ

H-05 レクチンマイクロアレイを用いた日本人超百寿者血漿のグライコプロテオミクス

三浦ゆり[1]、板倉陽子[2]、新井康通[3]、豊田雅士[2]、木下英樹[4]、丸尾祐二[4]、鵜沼豊[4]、戸田年総[5]、広瀬信義[3]、遠藤玉夫[1]
[1]東京都健康長寿医療センター 老化機構研究チーム、[2]東京都健康長寿医療センター 老年病研究チーム、[3]慶応大 医、
[4]シャープ株式会社 健康システム研究所、[5]横浜市立大 先端医科学研究センター

老化に伴うさまざまな機能変化の機構を明らかにし、疾病の予防、診断、治療に役立つ健康長寿マーカーを探索することは、高齢化社会を迎えた現在、老化研究において重要であると考えられる。そこで演者らは今までに、ヒトの長寿モデルである 105 歳以上の超百寿者を対象として、老化に伴う血漿タンパク質の発現変化を網羅的に解析し、酸化ストレスに関連した複数のタンパク質が超百寿者で変動することを明らかにした。これらのタンパク質はすべて糖タンパク質であることから、本研究では超百寿者における糖鎖の変動に着目し、レクチンマイクロアレイを用いてグライコプロテオミクス解析を行った。

超百寿者群（106-107 歳）、老齢対照群（70-74 歳）、若齢対照群（20-38 歳）の日本人女性を解析対象とした。採血後直ちに血漿を分離し、-80°C で保存した。超百寿者群 6 人と若齢及び老齢対照群、それぞれ 5 人ずつの血漿について、レクチンマイクロアレイ （GP BioScience）を用いて解析し、超百寿者で特異的に結合が変動するレクチンを探索した。変動の認められたレクチンについて、超百寿者、老齢及び若齢対照群の二次元電気泳動（Auto2D, SHARP）からレクチンブロットを行い、結合する糖タンパク質の加齢による変化について比較した。

レクチンマイクロアレイの結果について主成分分析及び階層的クラスター解析を行ったところ、超百寿者で特異的に結合が増加するレクチンは ECA （*Erythrina cristagalli* agglutinin）、PHA-L （*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin）、AOL （*Aspergillus oryzae* L-fucose-specific lectin）、BPL （*Bauhinia purpurea* lectin）であることが明らかになった。複合型の *N*-型糖鎖に結合するレクチンが超百寿者で特異的に変動したことから、これらの糖鎖を持つタンパク質が、超百寿者で特異的に増加することが示唆された。

Keywords: 超百寿者、血漿タンパク質、レクチンマイクロアレイ、グライコプロテオミクス

一般演題

General Session

(P-01～P-21)

P-01 吸入麻酔導入時に見られる興奮期の生理的機序

青崎 敏彦、三浦 正巳、井上 律子、大瀬 善之、安藤 望、西村 欣也
東京都健康長寿医療センター研究所 神経病態生理

全身麻酔はその深度に応じて Stage I (disordered consciousness)、Stage II (excitement)、Stage III (surgical anesthesia)、Stage IV (overdose)に分けることができる。この内の興奮期をいかに抑えるかが安全な手術の必要条件である。我々は興奮期の生理的機序を明らかにするため、不随意運動を引き起こすことで知られる線条体投射ニューロンの電気的性質および線条体投射ニューロンが受ける興奮性入力、抑制性入力が吸入麻酔薬 sevoflurane の投与によってどのように変化するかをマウス線条体スライスを用いたパッチクランプ法によって調べた。吸入麻酔薬は大脳皮質のニューロンを一過性に若干脱分極させたが、活動電位の閾値の変化はなかった。電気刺激によって得られる興奮性シナプス後電流（eEPSC）および抑制性シナプス後電流（eIPSC）は双方ともピーク値、総電流量とも抑制されたが、その程度は eIPSC のほうが遥かに著名で、GABA の放出の頻度の低下を示していた。刺激をしないで得られる自然な放出によって起こる興奮性シナプス後電流および抑制性シナプス後電流（sEPSC および sIPSC）、並びに活動電位を tetrodotoxin 投与で抑えて見られる微小興奮性シナプス後電流および微小抑制性シナプス後電流（mEPSC および mIPSC）を sevoflurane の投与前後で調べた結果、初期に一過性に sEPSC の頻度の増加があり、それに引き続いて sIPSC、mIPSC の頻度の低下が起こることが明らかになった。以上の結果は、吸入麻酔薬 sevoflurane の投与は、まず大脳皮質の錐体細胞を一過性に興奮させて sEPSC を増やすが、以後それは抑制されること、線条体の投射ニューロンは一過性の興奮性入力の増加の後強い抑制を受けるため sIPSC および mIPSC 双方の頻度が低下することを示している。このような麻酔薬導入時に一過性に見られる興奮性入力と抑制性入力の不均衡は結果的に興奮性入力優位の状況を引き起こすため、線条体投射ニューロンのランダムな発火を来し、不随意運動が誘発されるものと考えられる。

Keywords: 麻酔、興奮期、線条体、興奮性シナプス後電流、抑制性シナプス後電流

P-02 老齢ラットのコリン作動性大脳皮質血管拡張系に及ぼすニコチン長期投与の影響

内田 さえ、堀田 晴美
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム 自律神経機能

[目的] 前脳基底部マイネルト核（NBM）に起始するコリン作動性神経の興奮は、投射先の大脳皮質においてアセチルコリン（ACh）を放出し、血流を増加させる。最近我々は、少量のニコチンを長期投与すると、コリン作動性大脳皮質血管拡張系の働きが亢進することを成熟ラットで報告した。本研究では、老齢ラットを用いてニコチン長期投与が NBM 刺激時の大脳皮質の（1）細胞外 ACh 放出増加反応と（2）血流増加反応に与える影響を調べ、成熟ラットと比較した。
[方法] 成熟（4-9 ヶ月齢）と老齢（27-30 ヶ月齢）のラットを用いた。浸透圧ポンプを用いてニコチン 100 μ g/kg/h（ニコチン長期投与群）あるいは生理食塩水（対照群）を 14 日間持続皮下投与した。実験日に麻酔下で頭頂葉の細胞外液 ACh 濃度をマイクロダイアリシス法と HPLC-ECD 法を用いて、局所血流をレーザードップラー血流計を用いて測定し、NBM 電気刺激（50-200 μ A）に対する反応を観察した。
[結果] 安静時の大脳皮質細胞外 ACh 放出量は、成熟ラットでは対照群と比較してニコチン投与群で約 2 倍に上昇した。老齢ラットでは対照群、ニコチン投与群ともに成熟対照群と同程度であった。（1）NBM 刺激による ACh 放出増加反応は、成熟ラットでは対照群よりもニコチン投与群で有意に増大した。一方老齢ラットの同反応は、対照群、ニコチン投与群ともに成熟対照群と同程度であった。（2）NBM 刺激による大脳皮質血流増加反応は、成熟ラットでは対照群よりもニコチン投与群で有意に増大した。老齢ラットでは、対照群、ニコチン投与群ともに成熟対照群と同程度の反応性を保つ例と、著しく低下した例とがあり個体差が大きく、平均値ではニコチン投与の効果は認められなかった。
[結論]ニコチン長期投与は成熟ラットにおいては NBM コリン作動性大脳皮質血管拡張系を亢進させたが、老齢ラットでは個体差が大きく、ニコチン長期投与の効果を見いだせなかった。
Keywords: nicotine, nucleus basalis of Meynert, cortical cerebral blood flow, aging

P-03 初代培養神経細胞の長期培養における老化現象（インビトロの神経細胞老化）

大神 和子、山口 陽子、大山 恭司、森 望
長崎大 医 神経形態（第一解剖）

【目的】ほぼ半世紀前の Leonard Hayflick 以来、いわゆる「細胞老化」の研究はその簡便性から老化研究のひとつのモデルとして汎用されてきた。線維芽細胞など培養系分裂細胞を用いた細胞老化研究に比べ、神経細胞は非分裂性であり長期培養は困難である。しかし、われわれは第 25 回（2007 年）の本大会においてラット胎児脳海馬からの初代培養神経細胞が数ヶ月から 1 年近くにわたって長期培養可能であること、その間にさまざまな老化様態を示すことを提示した。それ以降、我々の研究室では海馬神経を隔週で培養を開始し、恒常的にこの系を維持、観察している。本研究ではその後 5 年間の経験をもとに、神経細胞をモデルとして「非分裂細胞の細胞老化」研究が可能であることを提示する。
【方法】ラット胎児（胎生 18 日齢）から海馬組織を摘出し、いわゆる Banker 法にてニューロン・グリア混在型の分散系初代培養を行い、半年以上維持し、リポフスチンや SA-βGAL などの加齢マーカーや種々の神経マーカーの発現を比較検討した。
【結果と考察】（1）培養 1 ヶ月目を経過したあたりからリポフスチンの集積が検出され、以後培養時間の経過と共に集積度は高くなり試験管内老化の誘導が示唆された（2）培養時間の経過と共に細胞あたりの神経特異的チューブリンや Tau のタンパク量レベルは増加傾向にあり、また培養 2 ヶ月を経過した時点から徐々に Tau のリン酸化が亢進された（3）培養 1 ヶ月をピークにシナプス構成分子群のタンパク量レベルは全体的に減少するが、特に機能性興奮シナプスに必要な AMPA 型グルタミン酸受容体の顕著な減少が目立った。（4）さらに、6 ヶ月以降の培養後期では神経突起の束化現象がみられ、神経変性様の形態が観察された。以上の結果から、試験管内（インビトロ）でも神経細胞は老化すること、またシナプス機能の劣化の可能性が示唆された。

Keywords: aging, hippocampus, neuron, senescence, in vitro

P-04 4 ヶ月齢 SAM-P8 マウスにおける記憶・学習障害

柳井 修一、遠藤 昌吾
東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム

SAM (senescence accelerated mouse) P8 は比較的若齢（8〜12 ヶ月齢）で加齢に伴う記憶・学習障害を呈する老化促進マウスであり、多くの研究で老化モデル動物として用いられている。我々は 4 ヶ月齢の SAM-P8 及びその対照群として通常の加齢速度を示す SAM-R1 を用い、一般行動解析を含む詳細な行動解析を行った。

SAM-P8、R1 とも半数ずつのバッテリーグループと水迷路グループに配分した。前者に対して複数の課題から成る行動テストバッテリーを構築し、解析を行った。後者に対しては、モリス水迷路場所課題とプローブテストのみを行った。24 時間活動量では、R1 と比較して P8 の活動量は明期で高く、暗期で低かった。またオープンフィールドテストでは、R1 と比較して P8 の不安傾向は有意に低かった。物体探索課題において、空間記憶を必要とする指標である移動した既知物体に対する接触回数は、R1 よりも P8 が有意に少なかった。またモリス水迷路課題では、逃避潜時、遊泳距離のいずれにおいても P8 の遂行は R1 よりも有意に劣っていた。場所学習終了の翌日に行われたプローブテストにおいて、両群の四分領域滞在時間は同程度であった。しかし、P8 の逃避台位置横断回数は R1 と比較して有意に少なく、P8 における詳細な空間記憶の低下が示唆された。その他の課題では、両群の遂行に有意な差は観察されなかった。

老化モデルとして SAM を用いた先行研究では、概ね 5 ヶ月齢までの P8 には老化に伴う記憶・学習障害は認められないことが報告されている。しかし、我々の研究においては、SAM-P8 は 4 ヶ月齢で記憶・学習能力の障害に加え、情動性及び活動性の変化が観察された。今後、4 ヶ月齢の SAM-P8 を老化モデル動物として用いることの妥当性について、他の記憶・学習課題や加齢に伴う種々の生理学的変化についても検討を行う必要がある。

Keywords: 記憶、学習、老化モデル、SAM

P-05 線虫 Yes-associate protein YAP-1 は熱ストレス応答と老化に影響する

岩佐 宏晃[1]、黒柳 秀人[2]、池田 光伸[1]、中川 健太郎[1]、畑 裕[1]
[1]東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 病態代謝解析学分野、[2]東京医科歯科大学 難治疾患研究所 遺伝子発現制御研究室

YAP (Yes-associated protein)は転写コアクチベーターであり、細胞増殖やストレス応答などの様々な機能を有している。哺乳類では、YAP が増殖促進に働く一方で増殖抑制に働く場合があることから、YAP の機能的二面性が指摘されている。ショウジョウバエにおいては、YAP オーソログに関する研究が最も進んでいるものの、YAP の機能的二面性を説明するモデルケースにはなっていない。YAP の構造は哺乳類から下等生物まで進化的に保存されていることから、我々はこれまで解析が行われなかった線虫 *Caenorhabditis elegans* の YAP オーソログ(YAP-1)に着目した。

本研究では、*yap-1* の遺伝子変異や発現制御による遺伝学的解析、GFP 融合型 YAP-1 を発現するトランスジェニック線虫を用いた細胞生物学的解析を行った。その結果、1）YAP-1 の増殖に対する作用は確認されなかったが、YAP-1 のストレス応答が観察された、2）YAP-1 は熱ストレスに対して有益な作用を示す、3）生殖期間の後、YAP-1 は慢性的ストレス応答状態となって老化を促進する、ことが明らかになった。一般に、ある遺伝形質によるストレスに対する有益作用は老化において有益な効果をもたらすと理解されているが、本結果はこれに矛盾する。しかし、老化の進化的な側面を考慮すると、antagonistic pleiotropy theory（拮抗的多面効果仮説）は YAP-1 の二面性を説明できるかもしれない。拮抗的多面効果仮説では、低齢において有益な作用を示す形質が、高齢においては逆に有害作用を及ぼすという遺伝子群を想定している。本発表では、明らかとなった線虫 YAP-1 の機能について報告し、その拮抗的多面効果について議論したい。

Keywords: *Caenorhabditis elegans*, YAP-1, transcription coactivator, antagonistic pleiotropy

P-06 マウス組織ヒドロキシルラジカルレベルの加齢変化と酸化修飾マーカーとの比較

飯島 遼平[1,2]、茂木 翔一[1,3]、金子 孝夫[1]、小島 遥[1,2]、佐野 明[2]、小島 周二[3]、佐々木 徹[1]
[1]都老研 老化機構研究チーム レドックス研究、[2]東京理大 薬 有機分析化学、[3]東京理大院 薬 放射線生命科学

【目的】生体内物質（DNA、脂質、蛋白質）の酸化修飾は加齢に伴って亢進することが報告されている。·OH は反応性が高く、生体内物質の酸化修飾の原因とされるが、活性酸素種の測定は困難であり、生体内酸化修飾物質の生成との関係は明らかにはなっていない。本研究では、サリチル酸（SA）を用いた組織·OH レベルの評価のための分析系の確立を試みた。その上で、マウスの各組織における·OH レベルの加齢変化を測定して、酸化修飾マーカーの値と比較した。
【方法】若齢雄性 C57BL マウスに SA を腹腔内投与し、各組織中の SA 酸化修飾物質（2,3-DHBA）の各組織レベルと酸化修飾マーカー（脂質：TBARS、DNA：8-oxodG、蛋白：C=O）との各組織レベルを比較した。次いで、3、12、24、30 ヶ月齢の同マウスにおいて同様の実験を行い、加齢との関係を調べた。
【結果・考察】組織に移行した SA に対する 2,3-DHBA 量として評価した·OH レベルは組織間で大きな違いはなかった。各組織の 2,3-DHBA レベルは、8-oxodG、C=O の各組織レベルと概ね一致した。一方、TBARS のレベルは、これらと異なり、特に肝臓で低値を示した。また、2,3-DHBA の各組織レベルの加齢変化を検討した結果、30 ヶ月齢マウスで脳、心臓組織レベルは高い値を呈し、二相性の増加を示した。一方、腎、肝組織レベルは変化をしないか、減少した。8-oxodG と TBARS の組織レベルは同様に二相性の増加を示したが、C=O レベルでは顕著な変化を示さなかった。以上の結果から、SA、DNA、脂質の近傍の·OH 濃度は加齢に伴い等しく増加したと解釈された。著しい反応性から、·OH が共通の生成場所から移動してそれぞれの生体内物質と反応したとは考えられず、·OH の前駆活性酸素種である過酸化水素(H2O2)の関与が示唆された。

Keywords: 酸化ストレス、活性酸素、酸化修飾

P-07 活性酸素の生成とエネルギー代謝との関係

佐々木 徹[1]、山村 文子[1,2]、山中 正史[1,2]、加賀美 信幸[1,2]、茂木 翔一[1,3]、小島 周二[3]
[1]都老研 老化機構研究チーム レドックス研究、[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】活性酸素の生成とエネルギー代謝との関係を明らかにすることを目的として、独自に開発した生組織イメージング法を用い活動亢進時の活性酸素の生成を検討してきた。その結果、多くの老化理論の前提「活性酸素の生成が身体活動に伴って亢進する」と矛盾する結果を得た。本研究は、活動亢進に伴う低酸素の解除時（活動-休止過程）の活性酸素の生成に対する活動時のエネルギー消費と灌流液の流速の影響を検討した。
【方法】クレブス - リンゲル液中のラット脳生スライスを対象に、異なる濃度の高カリウム処理を施し、それを解除した時の活性酸素依存性化学発光強度を解析した。また、高カリウム処理中の灌流液の速度を変化させて、解除時の活性酸素依存性化学発光強度も解析した。エネルギー代謝率はフルオロデオキシグルコースによる糖代謝計測とポーラログラフィによる酸素消費を指標とした。
【結果および考察】活性酸素の生成が活動時ではなく、休止に移行する過程で亢進する可能性を示した。また、この生成は活動強度に比例し、灌流液の流速に逆比例した。灌流液の速度は生体の血流（酸素供給）に相当すると考えられる。今回の実験結果を生体に当てはめれば、活動時の強度は休止時の活性酸素の生成亢進を促進し、逆に活動時の血流の増加は抑制すると言うことになる。準備運動で血流を高めておくこと、整理運動で緩やかに休止に移行することも、活性酸素の生成を抑制することを推察させる結果である。

Keywords: 酸化ストレス、活性酸素、エネルギー代謝、脳、低酸素

P-08 アポリポ蛋白質 A-I の欠損はアポリポ蛋白質 A-II の加齢に伴う再分配と老化 AApoAII アミロイドーシスの悪化を伴う

樋口 京一、王 耀勇、銭 金澤、田 耕、陳 磊、森 政之、澤下 仁子
信州大学大学院 医学系研究科 疾患予防医科学系 加齢生物学講座

【目的】血清高密度リポ蛋白質（HDL）の主要なアポリポ蛋白質は ApoA-I と ApoA-II である。ApoA-II はマウス老化アミロイドーシス (AApoAII) のアミロイド線維蛋白質であるが、ApoA-I はアルツハイマー病での Aβ 線維の形成を抑制する。ApoA-I 欠損（*Apoa1*$^{-/-}$）マウスのリポ蛋白質の加齢変化や AApoAII アミロイドーシスの発症について解析した。
【方法】*Apoa1*$^{-/-}$マウスは Jackson Laboratory より購入した（C57BL/6J が遺伝的背景)。2 ヶ月齢の C57BL6/J（WT）と *Apoa1*$^{-/-}$マウスの尾静脈に AApoAII アミロイド線維を投与し、アミロイドーシスを誘発した。
【結果】*Apoa1*$^{-/-}$マウスでは、① 2 ヶ月齢で HDL コレステロールが著しく減少し、ApoE が増加したが、その後、加齢に伴い ApoA-II、HDL コレステロールが有意に増加した。② 加齢に伴い、ApoA-II、コレステロールが分子量の小さい HDL3 から分子量の大きい HDL1 に再分配した。③ 全身の AApoAII アミロイド沈着量が有意に増加したが、特に心臓での沈着増加が顕著であった。④ 肝臓での *Apoa2* mRNA の発現量が加齢に伴い増加した。また心臓での発現量は *Apoa1*$^{-/-}$マウスで約 5 倍に増加した。⑤ AApoAII アミロイドーシスは血漿 ApoA-II やコレステロール濃度の減少を引き起こした。
【結論】ApoA-I は、血清 ApoA-II やコレステロールの各リポ蛋白質分画への再分配の調節作用を持ち、AApoAII アミロイドーシスの発症に重要な役割を果たす。

Keywords: 老化アミロイドーシス、ApoA-I、ApoA-II、血清リポ蛋白質、マウス

P-09 分子状水素による酸化ストレス抑制の分子機構

大澤 郁朗、村上 弥生
東京都健康長寿医療センター 環境老化

加齢に伴う疾患の新規治療法として、分子状水素（H_2）投与の可能性が動物モデルを中心に数多く提示されている。しかし、反応性の高い活性酸素種のみを無毒化するという H_2 の選択的還元作用のみでは、多様な疾患抑制効果を説明するには不十分であり、その作用機序の分子レベルでの解明が H_2 の臨床応用を広める為の鍵となる。そこで、本研究では H_2 の分子レベルでの作用機序を解明することを目的にミトコンドリア活性と酸化ストレス防御機構に及ぼす効果について培養細胞系で解析した。

ヒト神経芽細胞 SH-SY5Y を予め 1 から 50%の H_2 存在下で 3 から 24 時間培養すると、過酸化水素による細胞死が抑制された。過酸化水素添加後に H_2 を投与しても細胞死は抑制されなかった。H_2 存在下で培養した細胞ではミトコンドリア膜電位と呼吸活性及び ATP が増加し、グルタチオンの一過的な減少とスーパーオキシドの増加が認められた。そこで、酸化ストレス関連酵素遺伝子の発現を定量的 PCR 法で確かめたところ、カタラーゼとグルタチオン還元酵素が有意に増加していた。これらの結果は、細胞が H_2 の前処置により酸化ストレスに対する防御能を獲得している可能性を示している。H_2 には、最も毒性の高い活性酸素種である·OH を選択的に還元する効果と併せて、前処置による"ホルミシス効果"が存在し、この異なる 2 つの作用が細胞と生体を酸化ストレス障害から防御しているものと考えている。

Keywords: Molecular hydrogen, Neuroblastoma, Oxidative stress, Pretreatment

P-10 コエンザイム Q_{10} は *clk-1* 変異線虫の寿命延長と行動リズム遅延、及び *clk-1* 欠損マウスの生体リズム遅延を完全レスキューする

高橋 真由美[1]、小河原 緑[1]、清水 孝彦[2]、白澤 卓二[3]
[1] 東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム、[2] 千葉大学 医学部、[3] 順天堂大学 医学部

clk-1 遺伝子が変異した線虫は、寿命が延長し行動リズムが遅延する事が報告されている。*clk-1* の遺伝子産物はミトコンドリア呼吸鎖に存在するコエンザイム Q(CoQ)の合成酵素である為、*clk-1* 変異線虫は CoQ が合成できない。そこで、外来性 CoQ_{10} を線虫に投与することにより寿命とリズムが回復するかを調べた。培地に 10 μM CoQ_{10} を添加した結果 *clk-1* 変異線虫の平均寿命および最大寿命が野生型線虫（N2）と同等レベルに戻り、咽頭部のポンピングと脱糞リズムの遅延が完全に N2 レベルに回復した。

また *clk-1* を欠損させたマウスにおいても、胎児由来の細胞の分裂速度や心臓の拍動リズムが遅延することを本学会で以前報告した。*clk-1* 欠損マウスも CoQ を合成できないことから、マウスにおけるこれらの現象も外来性 CoQ_{10} によりレスキューされるかを検討した。その結果、培地に添加した 25 μM あるいは 150 μM CoQ_{10} により、細胞分裂速度と心拍リズムの遅延が完全にレスキューされた。さらに、CoQ はミトコンドリア呼吸鎖の電子運搬体である為これらリズムの調節にミトコンドリア機能が関与しているかを調べた。*clk-1* 欠損マウス由来の細胞および心臓ではミトコンドリア膜電位と ATP の産生量が野生型マウスに比べ有意に低下していた。これに対し CoQ を添加した細胞のミトコンドリア膜電位および心臓における ATP 産生量は野生型マウスと同レベルに上昇することが確認された。

以上の結果から、線虫の寿命と行動リズムおよびマウスの生体リズムは、CoQ によるミトコンドリア機能を介して調節されていることが示唆された。

Keywords: *clk-1*, coenzyme Q, lifespan, biological rhythm, mitochondria

P-11 エボジアミンは加齢性肥満とインスリン抵抗性を改善する

山下 均[1]、楠堂 達也[1]、竹内 環[1]、李 勇学[1]、喬 善楼[1]、山下 ゆかり[1]、紺谷 靖英[2]、王 挺[3]、森 望[4]
[1]中部大 生命健康、[2]南九州大 健康栄養、[3]岩手医大 消化器肝臓内科、[4]長崎大 医 解剖

【目的】
我々は先行研究において生薬ゴシュユの主要成分であるエボジアミンが高脂肪食誘導性肥満に対して予防効果を示すこと (Endcrinol, 2008) や糖尿病モデルマウスのインスリン抵抗性を改善すること (昨年度本大会) を示してきた。本研究では、加齢性の肥満およびインスリン抵抗性、ならびに寿命延長に対するエボジアミンの効果を明らかにすることを目的とした。
【方法】
12ヶ月齢の雄性C57BL6/Jマウスに標準食(コントロール群)、又はエボジアミンを0.001%(EH群)あるいは0.0001%(EL群)含有する飼料を投与し、体重と摂食量を毎月測定し、寿命に対する効果を調べた。また、18ヶ月齢において採血し、血糖およびインスリン値を測定するとともに耐糖能試験を行った後に脂肪組織を回収し、Akt、mTOR、IRS1などのリン酸化レベルをウエスタンブロット法により検討した。
【結果と考察】
エボジアミン含有飼料を摂取したEL群とEH群のマウスでは、コントロール群でみられる加齢性肥満が有意に抑制され、EL群において平均寿命および最大寿命が延長する傾向がみられたが有意差はなかった。18ヶ月齢における随時血糖値に差はみられなかったがインスリン値は有意に低く、EL群において耐糖能の改善が認められた。また、白色脂肪組織のシグナル解析の結果、mTORやS6Kのリン酸化レベルが低下していることが明らかとなった。以上の結果は、エボジアミンがmTORシグナル経路に作用してインスリン抵抗性の改善などの抗老化作用を発揮する可能性を示すものと考えられた。

Keywords: エボジアミン、肥満、インスリン抵抗性、寿命、脂肪組織、シグナル分子

P-12 肥満における組織特異的オートファジーの解析

徳永 雄紀、三上 健太郎、沖田 直之、樋上 賀一
東京理科大学 薬学部 分子病理･代謝学研究室

【背景・目的】オートファジーは、不要なタンパク質や細胞内小器官を分解し、細胞の恒常性を維持する機構である。オートファジーの挙動は肥満に伴って変化し、各臓器の機能に影響を与えることが知られている。しかし、肥満に伴うオートファジーの挙動を個体レベルで検討した報告はない。そこで本研究では、高脂肪食を摂取したマウスの主要な臓器におけるオートファジーの挙動を経時的に観察すると共に、肥満において特に顕著な形質変化を示す脂肪細胞に注目し、肥満に伴うオートファジーが細胞の形質に及ぼす影響について明らかにすることを目的とする。
【方法】高脂肪食を摂取したマウスから、肝臓、心臓、腎臓、大腰筋、白色脂肪組織を採取し、トリグリセリド（TG）蓄積量とWestern Blot（WB）法によるタンパク質発現解析を行った。また、マウス白色脂肪前駆細胞（3T3-L1）を分化させ、透過型電子顕微鏡（TEM）を用いた形態学的解析とWB法によるタンパク質発現解析、活性酸素種（ROS）の定量を行った。
【結果・考察】高脂肪食の摂取により、TG蓄積量は肝臓、大腰筋、白色脂肪組織において増加し、心臓、腎臓では変化しなかった。興味深いことに、TG蓄積量が増加した臓器では、オートファジーが亢進していた。また、3T3-L1においても同様に、TG蓄積に伴いオートファジーの亢進が観察された。以上から、TG蓄積とオートファジーの亢進に関連性があることが示唆された。次にTG蓄積が細胞の形質に与える影響を調べるため、3T3-L1の形態学的解析とROSの定量を行ったところ、TG蓄積に伴いミトコンドリアの形態異常とROSの増加を認めた。さらに、抗酸化剤の処理によりオートファジーの亢進が抑えられたことから、TG蓄積に伴い亢進するオートファジーは、ROSの発生源となるミトコンドリアを分解している可能性が考えられた。現在、TG蓄積量とミトコンドリア機能の関連性について、更なる検討を行っている。

Keywords: オートファジー、肥満、脂肪細胞、ミトコンドリア、電子顕微鏡

P-13 加齢に伴う造血間質細胞の機能低下により炎症時の赤血球造血抑制は遷延する

壷井 功[1]、原田 智紀[1]、平林 容子[2]、菅野 純[2]、井上 達[1]、相澤 信[1]
[1]日本大学医学部 機能形態学、[2]国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

炎症により引き起こされる貧血は、若年成人と比較し高齢者においてより重篤化することはよく知られているが、その根底をなす原因は明らかではない。我々は、炎症性代謝産物であるネオプテリンはマウスにおいてストローマ細胞に作用して、顆粒球造血を促進するとともに、赤血球造血を抑制することを見出した。これらの造血反応は、炎症過程において観察される現象とよく一致している。今回、加齢に伴いストローマ細胞の機能低下を呈する老化促進モデルマウス(SAMP1)を用いてネオプテリンに対する赤血球造血反応の加齢変化を検討した。ネオプテリンを若齢マウス (8-12 週齢) に投与すると、骨髄中の赤血球系前駆細胞 (BFU-E, CFU-E) 数が減少すると同時に、顆粒系前駆細胞(CFU-GM) 数が増加した。赤血球系前駆細胞数の変動は顆粒系前駆細胞数の変動と逆相関を示した。一方、加齢マウス(30-35 週齢)にネオプテリンを投与すると 3 週間の間、赤血球系前駆細胞数は遷延性に減少し、顆粒系前駆細胞数は投与後 24 時間の間に軽微な増加を認めたのみであった。赤血球造血因子である IL-11 の骨髄での遺伝子発現は、若齢マウスではネオプテリン投与により投与後 14 日目まで継続的に著明に増強したが、加齢マウスでは一過に投与後 24 時間は増強しが、以後急速に減弱した。これらの結果は、ネオプテリン投与後の遷延性の赤血球系前駆細胞の減少はストローマ細胞の加齢に伴う機能低下によると考えられた。

Keywords: erythropoiesis, stromal cell, inflammation

P-14 HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor

杉本 昌隆、川岸 裕幸、津川 貴行、中村 英亮
国立長寿医療研究センター 老化細胞研究プロジェクトチーム

p19^{ARF} plays an essential role in senescence of mouse cells, and its expression is lost by methylation or deletion of the *ARF* locus, otherwise p53 is inactivated to bypass senescence. *ARF* expression is tightly regulated, but little is known about its post-transcriptional regulation. Here, we show that an RNA-binding protein HuR (human antigen R) represses *ARF* mRNA translation, thereby maintaining the replicative lifespan of mouse embryonic fibroblasts (MEFs). Loss of HuR results in premature senescence with concomitant increases in p19^{ARF} levels, but not p16^{Ink4a}, and this senescence is not observed in *ARF*-null MEFs that retain an intact *Ink4a* locus. HuR depletion does not alter *ARF* transcription or stability, but enhances ribosome association with *ARF* mRNA. Furthermore, adipose-specific deletion of the *HuR* gene results in increased p19^{ARF} expression, which is accompanied by decreased insulin sensitivity. Together, our findings demonstrate p19^{ARF} is also regulated at the translational level, and this translational regulation restrains cellular lifespan and tissue functions *in vivo*.

Keywords: HuR, p19^{ARF}, senescence

P-15 miR-221 は PC12 細胞において神経成長因子 NGF により著明に誘導され神経細胞分化を促進する

浜田 奈々子[1,4]、藤田 泰典[2]、小島 俊男[3]、赤尾 幸博[4]、野澤 義則[5]、伊藤 雅史[2]
[1]愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所、[2]東京都健康長寿医療センター研究所、[3]浜松医科大学、[4]岐阜大学、
[5]東海学院大学

MicroRNA (miRNA)は約 22 から 24 塩基の non-coding RNA で、mRNA の 3' -UTR（非翻訳領域）に結合し翻訳を抑制または mRNA を分解することにより、遺伝子発現を調節している。miRNA は増殖、発達、アポトーシス、分化など様々な生体のプロセスに関与している。本研究では、神経成長因子（NGF）処理により神経細胞様に分化するラット褐色細胞腫 PC12 細胞において、NGF に応答して発現変化を示す miRNA を同定し、その機能解析を行った。miRNA マイクロアレイ解析により、NGF 処理に応答して発現が上昇する 8 個の miRNA と低下する 12 個の miRNA を同定した。このうち 11 個の miRNA について qRT-PCR を行い、miR-221, -181a*, -326 の発現上昇と miR-106b*, -126, -139-3p, -143, -210, -532-3p の発現低下を確認した。パッセンジャー鎖(*)を除いた 7 個の miRNA について、予測される標的遺伝子のアノテーション解析を行ったところ、NGF に関連する生理機能やプロセスが抽出された。NGF により miR-221 の発現は数十倍に上昇することから、miR-221 precursor を PC12 細胞に導入したところ、NGF 非処理下で神経突起形成が観察され、低濃度 NGF 共存下では突起の伸長が促進された。miR-221 による神経突起の伸長促進は、シナプス形成マーカーであるシナプシン I の発現上昇と相関していた。さらに anti-miR により miR-221 をノックダウンすると、NGF により誘導される神経突起の伸長が著明に抑制された。また miR-221 は PC12 細胞でアポトーシスへの関与が知られている Foxo3a および Apaf-1 の発現を抑制した。これらの結果より、miR-221 は NGF により誘導され、神経細胞分化を促進することが示され、miR-221 は神経変性疾患の治療標的となる可能性が示唆された。

Keywords: microRNA, miR-221, NGF, PC12

P-16 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の血管内皮細胞老化抑制作用について

山口 知恵、飯田 万由、林 登志雄
名古屋大学大学院 医学研究科 発育加齢医学地域医療学 老年科学

背景　加齢は動脈硬化症の最も重要な危険因子の一つで、血管内皮細胞老化が動脈硬化発症に先駆する事が報告されてきた。我々はこの血管内皮細胞老化にグルコースと NO が重要な役割を果たす事を報告してきた(PNAS2006, JPET2011)。高脂血症薬である HMG-CoA 還元酵素阻害剤が内皮老化を抑制する事は報告されているが、降圧剤の影響については十分に理解されていない。
方法　我々は老化指標として senescence-associated β galacosidase (SAβgal.)とテロメラーゼを用い、老化刺激としてはグルコース、酸化 LDL、アンギオテンシン II を、降圧剤としてはカルシウム拮抗薬(CCB: ニフェジピン)、ACE 阻害剤(ACEI: ペリンドプリル)、β 遮断薬 (βB: アテノロール)等を用い老化刺激と同時又は前処置して用いた。機序検討目的に NO 合成酵素(NOS)基質、阻害剤、siRNA 等を用いて検討を進めた。
結果　ヒト臍静脈血管内皮細胞(HUVEC, 経代数 9 以下)をグルコース(22 mM)、酸化 LDL(10 μg/ml)、アンギオテンシン II に 3 日間曝露した所、グルコース刺激が最も SAβgal.を活性化し、テロメラーゼ活性を阻害した。この結果より以後グルコース刺激で検討した。降圧剤の中では CCB のみが生理的濃度で有意に SAβgal.活性を抑制した。CCB の内皮細胞老化作用は濃度依存的であったが、10^{-8} M 以上では 2 相性に抑制作用が低下し、以後はニフェジピン 10^{-9} M で検討した。この細胞老化抑制作用は NOS 阻害剤 LNAME で消失したが、NOS 基質 L-arginine、あるいは生成産物 L-citrulline は有意な影響を示さなかった。またテロメラーゼ活性にも影響する可能性を示した。
結論　血管内皮細胞老化はグルコースにより特に replicative senescence として生じやすく、それに対し、種々の降圧剤の中では、CCB が有意な老化抑制作用を持ち、平滑筋細胞等に対する既知の報告とは異なる可能性が示唆され、機序として NO/活性酸素系の関与も示唆された。病態への関与に関して更なる検討が望まれた。
Keywords: 血管内皮細胞、細胞老化、カルシウム拮抗剤、NO

P-17 Dbf4 は ATM/ATR によって直接制御されるチェックポイントタンパクとして機能している

千葉 卓哉[1,2,3]、Xiaohua Wu[3]、下川 功[2]
[1] 早稲田大学 人間科学学術院 基礎老化学研究室、[2] 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 探索病理学分野
[3] Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute

【緒言】老化と似た表現型を早期に示す疾患の原因遺伝子の多くは、ゲノムの恒常性維持機構に関与するタンパク質であり、その変異は DNA 損傷応答機構（DDR）に異常をきたす。我々はこれまで DDR に重要な役割をもつ ATM, ATR に制御される NBS1 が、DNA 複製制御にも重要な役割をもつこと(1)、及び DNA 複製ライセンス因子 Cdt1 の過剰発現による複製ストレスを、ATR-Chk1 系が抑制することを明らかにしてきた(2)。今回我々は ATM, ATR の標的として新に Dbf4/Cdc7(DDK: Dbf4 dependent kinase)を同定した。【方法】電離放射線(IR)による二本鎖 DNA 切断、ヒドロキシ尿素(HU)等による複製ストレス誘導を培養細胞に与え、Dbf4 のリン酸化を解析した。同定されたリン酸化部位の変異体を作製し、ATM, ATR による制御と、S 期チェックポイント機能を解析した。【結果】Dbf4 は ATM, ATR によって直接リン酸化された。その部位の変異体は、IR による DNA 合成の抑制効果が減弱した。しかし、ATM, ATR によるリン酸化を受けても DDK のキナーゼ活性の低下は見られなかった。この活性の維持は、HU による DNA 複製フォークの崩壊抑制に重要であった。さらに Dbf4 のリン酸化は、Cdt1 の過剰発現による DNA 再複製防止に重要であることが示された。【結語】Dbf4 は S 期チェックポイント因子として重要であり、発ガン抑制に関与することが示唆された(3)。

1. Wu X, Avni D, Chiba T et al., 2004, G&D, 18:1305-16.
2. Liu E, Lee AY, Chiba T et al., 2007, JCB, 179:643-57.
3. Lee AY, Chiba T et al., 2012, JBC, 287:2531-43.

Keywords: DNA damage, Cell cycle, Progeroid syndrome

P-18 ラットにおける高齢期骨格筋量低下に対する平日隔日食餌制限の影響

高橋 良哉、戸辺 慎也、大寺 恵子
東邦大学 薬学部 生化学教室

【目的】これまでに私達は中高齢期からの食餌制限は老齢ラット・マウスの組織に蓄積した熱不安定異常酵素蓄積量やミトコンドリアのカルボニル化酸化修飾タンパク質量を低下させること明らかにした。また、異常タンパク質分解酵素であるプロテアソーム活性が食餌制限により若齢レベルまで回復することを見出した。さらに、老齢動物のタンパク尿症が食餌制限で改善することも見出した。しかし、中高齢期からの食餌制限は加齢に伴う筋肉量低下（サルコペニア）をさらに加速する可能性がある。そこで私達は高齢期からの食餌制限がラット後肢筋の重量や線維タイプに与える影響について調べたので報告する。

【方法】動物は SPF 雄ラット（F344/DuCrlCrlj）を使用した。食餌制限は約 28 月齢の自由摂餌ラットに対して平日隔日給餌法により約 3 ヶ月間実施した。筋線維タイプ（Type I、Type II）はそれぞれの特異抗体を用いた免疫組織染色により調べた。ミオシンサブタイプの解析は、SDS-PAGE と Western blot 法により行った。

【結果および考察】食餌制限群の体重は、約 3 ヶ月間の食餌制限により約 30%低下した。自由摂食群のヒラメ筋および腓腹筋の重量は 28 月齢から 31 月齢の 3 ヶ月間で有意に減少していたが、食餌制限による影響は認められなかった。ヒラメ筋と腓腹筋の Type II 線維の数や総面積は若齢と比べ老齢で低下していたが、食餌制限の大きな影響は認められなかった。Type II 線維のサブタイプはヒラメ筋および腓腹筋で加齢変化を示したが、その加齢変化に対して食餌制限はほとんど影響を与えていなかった。このように高齢期からの食餌制限は調べた範囲ではラットの骨格筋の加齢変化に対して大きな影響を与えないことがわかった。

Keywords: dietary restriction, sarcopenia, myosin

P-19 高齢ラット腎尿細管における異常修飾アルブミン蓄積

大寺 恵子、高橋 良哉
東邦大学 薬学部 生化学教室

【目的】ラットの加齢に伴うアルブミン尿症は糸球体基底膜の透過性の亢進や近位尿細管におけるアルブミン再吸収能の低下により発症すると考えられている。これまでに私達は老齢ラットの近位尿細管細胞にアルブミンが蓄積していることを見出した。アルブミンの蓄積は、近位尿細管におけるアルブミン再吸収の増加やアルブミンの分解速度および再利用活性が低下している可能性が考えられる。これらの可能性を調べるために私達は老若ラット腎におけるアルブミンの分解活性および近位尿細管におけるアルブミン取り込みについて調べたので報告する。
【方法】動物は老若の雄 F344/DuCrlCrlj を使用した。アルブミン分解活性は FITC 標識アルブミンを基質として用い、反応液中の未分解体（66 kDa）量の経時変化を SDS-PAGE により調べ、その消失速度を分解活性とした。近位尿細管におけるアルブミン取り込みは Alexa Fluor 594 標識アルブミンを尾静脈投与し、5 分後の腎凍結切片を作成し共焦点顕微鏡で確認した。
【結果および考察】FITC 標識アルブミンの分解速度には老若で有意な差は認められなかった。そこで、次に近位尿細管におけるアルブミン取り込みについて蛍光標識アルブミンを用いて調べた。蛍光標識アルブミン尾静脈投与 5 分後、アルブミンは老若の近位尿細管細胞に顆粒として観察されたが、老齢では若齢と比べ顆粒の数が多く、サイズも大きかった。老齢では近位尿細管におけるアルブミンの取り込み量が増加している可能性が考えられた。アルブミン分解活性には老若間で差が認められなかったため、老齢ではアルブミンの再利用活性が低下している可能性が示唆される。なお、老齢の腎臓には AGE 化、CM 化、カルボニル化を受けていると考えられるアルブミンの蓄積が認められた。

Keywords: proteinuria, kidney, albumin

P-20 老化促進モデルマウス SAMP8 系のアグマチナーゼ遺伝子変異と発現量の加齢変化

王 冠男、高橋 良哉、大寺 恵子
東邦大学 薬学部 生化学教室

【目的】これまでに私達は SAMP8 マウスの老化促進機構および老化特性を明らかにする研究の一環として脳、肝臓などにおける遺伝子発現の加齢変化や遺伝子多型などを調べて来た。その結果、SAMP8 と SAMR1 のアグマチナーゼ遺伝子に 1 アミノ酸残基の置換を伴う塩基置換が存在することを見出した。アグマチナーゼはアルギニンの脱炭酸化物であるアグマチンをプトレシンと尿素に分解する酵素である。アグマチンはポリアミン生合成中間体であり、神経伝達物質としても機能していると考えられている。本大会では、SAMP8 と SAMR1 のアグマチナーゼの mRNA 発現量の組織特異性と肝臓のタンパク質発現量の加齢変化を調べた結果について報告する。
【方法】SAM は、1988 年に竹田俊男（現京都大学名誉教授、SAM 研究協議会会長）より恵与して頂いた P8 系と R1 系を東邦大学薬学部実験動物センターで繁殖飼育した雄の動物を用いた。雄の SAMP8/Toho と SAMR1/Toho の平均寿命はそれぞれ約 14 ヶ月，約 25 ヶ月である。アグマチナーゼ mRNA の組織別発現は RT-PCR 法により調べた。肝臓のアグマチナーゼ発現量の加齢変化は Western blot 法により調べた。
【結果および考察】アグマチナーゼ mRNA 発現量は SAMP8 と SAMR1 両系統ともに肝臓で最も高く、脳、小腸、腎臓、精巣にも発現が認められた。肺ではほとんど発現していなかった。一方、肝臓におけるアグマチナーゼのタンパク質発現量は、両系統共に加齢に伴い低下したが、その発現量は SAMR1 と比べ SAMP8 でどの月齢でも相対的に高い傾向にあった。アミノ酸置換によりアグマチナーゼの細胞内安定性が変化している可能性がある。今後は変異アグマチナーゼのタンパク質分解に対する感受性や分子活性について調べる予定である。

Keywords: agmatinase, SAM, polymorphism

P-21 カゼイン主体飼料飼育による脂肪肝発症の系統差：SAMR1, SAMP8, C57BL, DBA/2

田中(福井) ゆか、高橋 良哉
東邦大学 薬学部 生化学教室

【目的】食事に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研究の一環として、高脂肪食が SAMR1/Ta, SAMP8 Ta, C57BL/6J, DBA/2 の 4 系統のマウスの成長や脂肪蓄積に与える影響を調べたので報告する。

【方法】促進老化型（SAMP8/Ta)、正常老化型（SAMR1/Ta)、および野生型（C57BL/6J, DBA/2）の 4 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。

【結果および考察】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 で高脂肪食摂食による著しい上昇が認められた。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は、SAMP8 で認められた。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、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

第 35 回日本基礎老化学会大会

賛助団体芳名

東邦大学 薬学部

株式会社 藤本理化

基礎老化研究 第36巻 第2号
平成24年（2012）7月5日

発 行 者 日本基礎老化学会
〒173-0015 東京都板橋区栄町35－2
東京都健康長寿医療センター研究所内
電 話 03－3964－3241

編 集 編集委員会

印 刷 所 三陽メディア株式会社