

老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスの確立と獲得免疫系による重篤化の解析 (21-42)

主任研究者 丸山 光生 国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター長

研究要旨

本研究の「研究の対象範囲」は長寿医療研究開発費取扱規程第2条に示された「二. 加齢に伴う疾患のメカニズム解明に関する研究」に属する。2019年11月に中華人民共和国湖北省武漢で最初の感染症例が見つかった新型コロナウイルス感染症(Coronavirus Disease 2019: Covid-19)は翌2020年3月にはWHOによりパンデミック宣言が為され、わが国でも特に基礎疾患を有する成人とともに高齢者の罹患後の重篤化が重大な問題となり、感染を制御すべき免疫系の加齢に伴う機能低下との関連が注目された。SARS-CoV-2ウイルス感染は、若齢者では無症状であることが多いが、高齢者において重篤化することが知られている。Covid-19の最大のリスク因子は加齢であり、加齢によって低下する生体防御機能とともに高齢者はSARS-CoV-2に感染しやすく、かつ重篤化しやすいと考えられる。しかし、老化の進行度は個人差が大きいことも知られており、このような年齢に応じた病態の差異を生ずるメカニズムを解明するには、マウスなどの実験動物による解析が不可欠であるが、これまでにSARS-CoV-2ウイルスが感染に必要な細胞膜に発現する宿主側スパイク分子アンジオテンシン変換酵素2 (human angiotensin-converting enzyme:ACE2) がヒトとマウスで異なる為、マウスはヒトと同様な反応を示さない事 (Frieman et al. 2012)、ヒトACE2を発現させるとマウスでもヒトと同様の症状を呈する事が報告されている (Jiang et al. 2020)。本研究では2種類のSARS-CoV-2感染モデルマウスを用いて、SARS-CoV-2感染による免疫系の変化を考察するとともに、免疫機能や細胞老化に関わる因子を解析することで感染後の重篤化のメカニズムを明らかにすることを目的とした。本研究に関わる動物実験に関しては実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえ適切に管理してきた。さらに機能的老化モデルマウス、あるいはMEF細胞等(初代培養細胞株)への一部のウイルス株や肺炎球菌株を用いた感染実験においては国立長寿医療研究センター感染実験安全委員会、動物実験倫理委員会に加えて遺伝子組換え実験委員会による承認を受けた後、適切に実施できた。

主任研究者

丸山 光生 国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター長

分担研究者

錦見 昭彦 国立長寿医療研究センター バイオセーフティ管理室 (室長)

高岡 晃教 北海道大学遺伝子病制御研究所 分子生体防御分野 (教授)

赤津 裕康 名古屋市立大学大学院医学研究科地域医療教育学 (教授) (2021年度のみ)

研究期間 2021年4月1日~2023年3月31日

A. 研究目的

2019年11月に中華人民共和国湖北省武漢で最初の感染症例が見つかった新型コロナウイルス感染症(Coronavirus Disease 2019: Covid-19)は翌2020年3月にはWHOによりパンデミック宣言が為され世界的に大流行し、わが国でも特に基礎疾患を有する成人とともに高齢者の罹患後の重篤化が重大な問題となった。感染を制御すべき免疫系の加齢に伴う機能低下との関連を注目した本研究の目的は Covid-19 感染症の高齢者に対する重篤化のメカニズムの解明を分子レベルで臨床研究に繋げていくこととする。

SARS-CoV-2 ウイルス感染は、若齢者では無症状であることが多いが、高齢者において重篤化することが知られている。Covid-19の最大のリスク因子は加齢であり、加齢によって低下する生体防御機能とともに高齢者は SARS-CoV-2 に感染しやすく、かつ重篤化しやすいと考えられる。しかし、老化の進行度は個人差が大きいことも知られており、このような年齢に応じた病態の差異を生ずるメカニズムを正確に解明するには、マウスなどの実験動物モデルによる解析が不可欠である。これまでに SARS-CoV-2 ウイルスが感染に必要な細胞膜に発現する宿主側スパイク分子アンジオテンシン変換酵素 2 (human angiotensin-converting enzyme : ACE2)がヒトとマウスで異なる為、マウスはヒトと同様な反応を示さない事(Frieman et al. 2012)、ヒト ACE2 を発現させるとマウスでもヒトと同様の症状を呈する事が報告されている(Jiang et al. 2020)。

そこで本研究では主任研究者の丸山らが 2 種類の SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いて、SARS-CoV-2 感染による免疫系の変化を考察するとともに、免疫機能や細胞老化に関わる因子を解析することで感染後の重篤化のメカニズムを明らかにすることを目的に据える。一方、高岡は病原体由来核酸の認識に着目して SARS-CoV-2 感染を含むウイルス感染時の自然免疫系核酸センサーを介したシグナル研究ならびに、自然免疫系核酸センサーによる抗ウイルス能に関する研究において分担研究者に加わることで、SARS-CoV-2 感染モデルマウスの自然免疫系による重篤化の解析を中心に推進する。同時に丸山らで樹立した老化細胞可視化除去マウスモデル由来のマウス初代線維芽細胞(MEFs)を使用して、継代培養を重ねていくことで、内在性の老化マーカーである p16INK4a の発現量と自然免疫系センサー分子の発現、そのシグナル、抗ウイルス応答関連遺伝子の変化と相関の検討を進める。これまでにすでに数多くの研究成果として論文化されているヒト ACE2 を発現させたマウスをモデルとして加齢育成し、SARS-CoV-2 感染を通して、免疫系、炎症に関わる分子の解析を行う。

さらに 1 年目で継続が認められなかったが、ヒトを対象とする臨床研究につなげる橋渡し研究として、同じく分担研究者の赤津とはヒト(SARS-CoV-2 感染者およびワクチン接種者、特に高齢者)サンプルへのアクセスが可能な環境にあることから主任研究者の丸山らの老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いて得られた知見との連動を図りながら研究展開を行う。

B. 研究方法

本研究では主任研究者丸山らのグループが 2 種類の SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いて、SARS-CoV-2 感染による免疫系の変化を考察するとともに、免疫機能や細胞老化に関わる因子を解析することで感染後の重篤化のメカニズムを明らかにすることを旨とした。併せて丸山らが樹立した老化細胞可視化除去マウス由来の MEF を用いて、分担研究者の高岡は病原体由来核酸の認識に着目して SARS-CoV-2 感染を含むウイルス感染時の自然免疫系核酸センサーを介したシグナル研究ならびに、自然免疫系核酸センサーによる抗ウイルス能に関する研究を中心に SARS-CoV-2 感染モデルマウスの自然免疫系による重篤化の解析を分担する。

また、結果として研究一年目のみの参加で継続が認められなかったが、ヒトを対象とする臨床研究との相関、橋渡し研究として、ヒト(SARS-CoV-2 感染者およびワクチン接種者、特に高齢者)サンプルへのアクセスが可能な環境にある分担研究者、赤津とは一定の間隔で Covid-19 患者から感染に対する免疫応答の情報、知見を丸山らの老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いて得られる知見との連動を図りながら研究展開を行ってきた。

<準備期間 ~2021 年 3 月>

- * hACE2 遺伝子組換え実験、(大臣確認実験)、SARS-CoV-2 ウイルス感染実験申請~承認
- * NCGG 実験動物施設棟内 P3A 感染実験室の運用に向けた整備、稼働後の維持、運営

<2021 年 4 月~2022 年 3 月>

hACE2 導入マウスの確立と SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態の解析

* 国立長寿医療研究センター内の実験動物施設棟の飼育マウスにおいて ACE2, TMPRSS2 の加齢変化を 4 ヶ月齢と 22 ヶ月齢の C57Bl/6J マウス由来の肺と脾臓における遺伝子発現を定量 PCR によって解析する。

* 当施設に加齢育成動物(C57Bl/6J-Age マウス)を用いて、アデノ随伴ウイルスベクターによる hACE2 の遺伝子導入により、SARS-CoV-2 の老齢マウス感染モデルの作成に手掛けた。来モデルの作成までに、AAV ベクターを用いる実験の予備検討として、気管挿管の手技についてもクレシルバイオレット溶液等を用いた染色法により確認する。

*** AAV9hACE2 ベクターを用いたマウスモデルの構築準備**

野生型 C57Bl/6J マウス(4 ヶ月齢と 8 ヶ月齢)に AAV-hACE2 を気管挿管し、2 ヶ月後に SARS-CoV-2 ウイルス 10^6 PFU/ml 経鼻投与し、感染 4 日後のマウスから肺を摘出し、AAV ベクター系にて遺伝子導入された hACE2 遺伝子と hACE を介した SARS-CoV-2 感染後のウイルス遺伝子についてリアルタイム PCR にて、それぞれ確認する。

*** hACE2KI/KI モデルマウス系の SARS-CoV-2 感染の加齢変化と重篤化の構築準備**

AAV ベクター由来の hACE2 モデルでの予備実験を考察して、モデル動物作成の個体差が

大きいことを考慮し、遺伝子組換え大臣申請を出して、hACE2 ノックインマウスを購入し、2021 年度より、飼育開始した。hACE2 ノックインモデルマウスが 8 ヶ月個体になるのを待って、まずは細胞老化マーカーink4A の発現と肺における ink4A の発現ならびに肺における hACE2 遺伝子、TMPRSS2 遺伝子の発現に性差はないことを確認する。

<2021 年 4 月～2022 年 3 月>

SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態解析と重篤化に関する免疫応答の解析：

AAV ベクター由来の hACE2 モデルと hACE2 ノックインマウスモデル系を用いて、SARS-CoV-2 ウイルス感染実験を行い、若齢と老齢個体を用いて病態解析、重篤化に関わるサイトカインや老化に伴う SASP をはじめとする免疫応答の解析を行う。具体的には AAV ベクター由来の hACE2 モデルマウスを用いたプロトコルでは hACE2 発現後 2 ヶ月経って SARS-CoV-2 ウイルス感染を行い、体重変化を確認しながら 2 回目のウイルス感染を行う。hACE2 の発現の安定しているノックインマウスの方は 5 ヶ月齢になる個体でのウイルス感染、ならびに HE 染色による病理変化を解析する。

* 2021 年度に引き続き、AAV ベクターを用いた hACE2 を特異的に発現させた加齢育成動物を安定して供給できるようにセットアップを続けながら、hACE2 ノックインマウスの繁殖を続け、p19Arf-DTR マウスを中心に老化細胞可視化制御(除去)マウスの加齢育成も開始する。また AAV ベクターの遺伝子導入の力価もマウスの加齢とともにどのように調整できるかも検討し、モデル系の安定化をはかり、SARS-CoV-2 ウイルスを感染させ SARS-CoV-2 感染 hACE2 発現モデルマウスを構築する。

* 対照動物として若齢マウスに対する hACE2 発現感染モデルマウスや p16ink4A を指標にする他の老化細胞可視化制御(除去)マウスを用いた hACE2 発現感染モデルを構築する。SASP や I 型 IFN など老化あるいは炎症に伴う分子レベルでの生体機能の変化、さらには分担研究者と p16INK4a-tdTomato-DTR ノックインマウス肺組織や MEFs を使用して RIG-I シグナルをはじめとする自然免疫系の病原体排除の機構に関わる遺伝子の発現と老化遺伝子の相関解析を試みる。

(倫理面への配慮)

本研究に関わる動物実験に関しては実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえ当該研究施設の動物実験倫理委員会で承認を受けた後に動物実験ガイドラインに則って適切に管理、実施した。実験上必要とされる遺伝子サンプル、動物の取り扱いは「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規則による生物多様性の確保に関する法律」を遵守した。研究遂行に必要な hACE2 遺伝子組み換えマウスの作出に絡む遺伝子組換え実験申請においては文部科学省の大臣申請の手続きも 2021 年度までに終了した。さらに機能的老化モデ

ルマウス（免疫老化関連遺伝子欠損マウス）、あるいは MEF 細胞等（初代培養細胞株）への一部のウイルス株（インフルエンザウイルス株など）を用いた感染実験においては国立長寿医療研究センター 感染実験安全委員会、動物実験倫理委員会に加えて遺伝子組換え実験委員会による承認を受けた後、適切に実施した。

C. 研究結果

① hACE2 導入マウスの確立と SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態の解析

<AAV9hACE2 ベクターを用いたマウスモデルの構築>

* クレシルバイオレットを用いた肺組織への非侵襲的な投与方法（気管挿管）の手技を習得。
* 若齢マウスを中心に気管挿管を行い、肺における発現を確認するためにホタルルシフェラーゼを導入したアデノ随伴ウイルスベクター（AAV9-Luc）の肺における Luc の発現効率を解析し、実験系の有効性を確認した。

AAV ベクターを用いた hACE2 の導入と SARS-CoV-2 の感染実験を開始した。野生型 C57BL/6J マウス（4 ヶ月齢と 8 ヶ月齢）に AAV-hACE2 を気管挿管し、2 ヶ月後に SARS-CoV-2 ウイルス 10^6 PFU/ml 経鼻投与し、感染 4 日後のマウスから肺を摘出し、AAV ベクター系にて遺伝子導入された hACE2 遺伝子と hACE を介した SARS-CoV-2 感染後のウイルス遺伝子発現をリアルタイム PCR にて、確認することができた。
また同時に免疫染色実験を行い、遺伝子レベルで発現を確認した AAV ベクター由来の hACE2 タンパクも気管支上皮細胞などでの発現が確認された。さらに、SARS-CoV-2 感染後の肺組織における SARS-CoV-2 ウイルス遺伝子については感染 4 日後の個体で、4 ヶ月齢、8 ヶ月齢ともに PCR 陽性の結果を確認することができた一方で感染後の SARS-CoV-2 ウイルスもウイルス抗体を用いた免疫染色で、hACE2 受容体に依存して発現が確認できた。

<hACE2^{KI/KI} モデルマウス系の SARS-CoV-2 感染の加齢変化と重篤化の構築>

AAV ベクター由来の hACE2 モデルでの予備実験を進める上で、モデル動物作成の個体差が大きいことを考慮し、hACE2 遺伝子座にノックインする hACE2^{KI/KI} マウスを SARS-CoV-2 ウイルス導入と同様、遺伝子組換え大臣申請を出して、別途同種のノックインマウスを導入し、2021 年度に飼育開始した。hACE2 ノックインモデルマウスが 8 ヶ月個体に用いて、まずは細胞老化マーカー ink4A の発現と肺における ink4A の発現ならびに肺における hACE2 遺伝子、TMPRSS2 遺伝子の発現に性差はないことを確認した。並行して SARS-CoV-2 ウイルス感染の予備実験を 4 ヶ月齢の個体を用いて、hACE2 の発現に加えて、ウイルス感染 2 日後、4 日後の肺の免疫染色を行い、2 日後から感染した SARS-CoV-2 ウイルスを検出することができた。

② SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態解析と重篤化に関する免疫応答の解析：

2つのモデル系を用いて、SARS-CoV-2 ウイルス感染実験を行い、実際の病態解析、重篤化に関わるサイトカインや老化に伴う SASP をはじめとする免疫応答の解析系においても若齢と老齢個体を用いた予備実験を行った。AAV ベクター由来の hACE2 モデルマウスを用いた系で hACE 発現後 2 ヶ月経って SARS-CoV-2 ウイルス感染を行い、HE 染色においてもリンパ球系の炎症細胞の浸潤を解析した。

一方、hACE2 の発現の安定しているノックインマウスの方はまだ、加齢個体が十分に飼育できておらず、現在 5 ヶ月齢になる個体でのウイルス感染、ならびに HE 染色による病理変化を解析した。体重変化も感染後の減少は加齢個体ではないことで、目立つものはなかったが、HE 染色においてはノックインマウスのウイルス感染個体のみで炎症細胞の浸潤が確認された。

Covid-19 で重症化する特定の人の重篤度に関与するものとして免疫応答の調節不全、過敏な防御反応としてのサイトカイン放出症候群、サイトカインストームが挙げられるが、メカニズムとしての免疫機能障害について、あるいはそのうちのどの程度が免疫老化、つまり高齢者特異的な老化を伴う素因になるのかについてはまだ正確には分かっていない。こうした重篤度に関する文献情報や Covid-19 患者で高齢者施設入所者や名市大東部医療センターに入院した患者の経過に関してのデータを収集している分担研究者の赤津との定期的な情報交換において、Covid-19 患者で炎症を促進するサイトカインのいくつかに注目し、それらのマウスモデルでの変化を検証した。

まずは血中に存在して炎症を促進するとされる TNF- α や IFN- γ 、IFN- α は直接、重症度とは関連せず、むしろ、体内(鼻腔)に存在するウイルス量に比例するという一方で、AAV ベクター由来の hACE2 モデルマウスでの SARS-CoV-2 ウイルス感染実験後のこれらの動きを解析した。ここで解析した IFN γ 、IL-6、IL-12、TNF- α は全て炎症に関与する炎症性サイトカインとして知られるもので、SARS-CoV-2 ウイルス感染が見られる個体での産生が確認された。しかし、まだ解析個体数が少ないので、個体差がこれらサイトカインの産生量の比較に影響しており、これが実験的個体差 (AAV ウイルスの気管挿管の差) なのか生物的個体差なのかは現段階では議論は難しい。

以下に本研究全体の研究結果をまとめると、

hACE2 導入マウスの確立と SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態の解析：

* AAV9hACE2 ベクターを用いたマウスモデルの SARS-CoV-2 感染の加齢変化と重篤化の相関解析の準備を進めた。

* hACE2KI/KI モデルマウス系の SARS-CoV-2 感染の加齢変化と重篤化の相関解析準備を行った。上記いずれの実験系でも有効性をそれぞれ確認した。

SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態解析と重篤化に関する免疫応答の解析：

* SARS-CoV-2 ウイルス感染実験を行い、実際の炎症を中心とした病態解析、重篤化に関わるサイトカインや老化に伴う SASP をはじめとする免疫応答の解析系においても若齢と老齢個体を用いた予備実験を行った。

* 高齢者の Covid-19 重症化メカニズムにおける老化細胞の関与の有無を調べるため、老化細胞可視化除去マウスを用いて老化細胞除去の予備実験を行った。

D. 考察と結論

2021 年度は研究課題の再編を経ての研究開始の一年目とする新規研究課題とした位置づけであったが、世界的大流行(パンデミック)感染を引き起こしている SARS-CoV-2 感染に対しては 2020 年末より mRNA ワクチンを含め、ワクチン接種が可能になり、その有効性が検討され始め、高齢者の重篤化の予防や軽減につながる知見も共有が格段に改善された。とはいえ、次々に変異を繰り返す SARS-CoV-2 ウイルスの病原性、感染性に関わる研究や治療薬の開発や年齢層に応じた重症度の違い、基礎疾患や免疫機能との相関のメカニズムについては今後、いつ起こるか判らない新たなパンデミック感染への予防、克服も含めた課題として、国内外の多くの研究者が取り組んでいる。

いずれにせよ、本研究課題の成果は介護負担を含めた医療費全般の軽減につながるだけでなく、特に基礎疾患や高齢、加齢による免疫機能に脆弱性が見られる感染者の感染早期に対する治療法を確立していく上でも不可欠な研究として位置づける。

高齢者に特異的な免疫機能の低下を老化やそれに伴う炎症に結びつけるメカニズムの一端を明らかにすることで Covid-19 感染症をはじめとする様々な感染症に対しても予防あるいは罹患後の抵抗力のある高齢者を増やす社会の実現にも一翼を担うものと考えられる。ようやくセンター内で SARS-CoV-2 を取り扱う環境が整ったため、マウスにこのウイルスを投与するなどの実験が可能になり、感染モデルマウスを使用した実験を開始、今後も感染実験が可能な状態にできたことは成果の一つと考える。すなわち Covid-19 の病態を *in vivo* で解析することができるようになったことで我々の研究としては 2022 年度で収束を余儀なくされたが、今後、First in human で得られた知見が加齢個体において重症化するメカニズムの解明につながると確信している。

最後に、分担研究者の仕事も総括することで、研究班の仕事を発展的に捉えた考察をする。高岡とは老化マーカー p16INK4a の発現量と自然免疫系センサー分子の発現並びに、シグナル、抗ウイルス応答関連遺伝子の変化の検討を行った。共同研究を精力的に発展させ、本研究で注目した因子とウイルスセンサー RIG-I シグナルの変動並びに SASP 誘導の関連性についても議論を進めた。マウス感染モデルで、老化に伴った、肺組織における RIG-I の発現や RIG-I を介したシグナル伝達の変化を解明し、それを補強させる方法を実現できれば、高齢者の重篤化の予防や軽減といった臨床応用につながるものと考えられる。本件に関しては、今後も可能な限り、アカデミアベースで高岡研究室とも共同研究を継続し、1 日も早く論文化につながる仕事としたい。錦見は分担研究者として遺伝子組換え実験(大臣確認実験)を申請、承認に関わった。SARS-CoV-2 感染実験には P3A 実験室運用にあたっての設備や規程を整備が必須で新規実験を立ち上げる際の研究支援について成果をあげた。最後に単年ではあったが、ヒト研究との橋渡しとして必須と今でも確信している赤津とはこれまでにヒトへの臨床応用への標的の詳細を議論する上で特に獲得免疫、T 細胞系の加齢による機能低下について定期的に議論を積み上げた。

具体的にはワクチン接種者の摂取後抗体価の変遷に関して年齢や基礎疾患に着目、データベース、既報から SARS-CoV-2 感染における補体活性の中でも重要な因子の割り出しも、議論した。First n Human での結果として今後マウスモデルでの検証が必要なサイトカインとしてはヒトでは中等症より重症 Covid-19 患者で大きく上昇する IFN- λ や IL-21、IL-23、IL-33 などのサイトカインは今後順次、モデルマウスでも検証する機会があればと考えている。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

2021 年度

- 1) Morita Y, Jounai K, Tomita Y, Maruyama M.
Long-term intake of Lactobacillus paracasei KW3110 prevents age-related circadian locomotor activity and changes in gut metabolism in physiologically aged mice. *Exp Gerontol*. 2021 Oct 1; 153:111477.
- 2) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Tsushima H, Nishikimi A, Maruyama M
The immunosenescence-related factor DOCK11 is involved in secondary immune responses of B cells. *Immunity & Ageing*. 2022 Jan 3;19(1):
- 3) 杉山悠真、丸山光生
細胞老化と肺がん発生
医学のあゆみ, 277 巻 2 号 医歯薬出版 2021
- 4) 渡辺憲史, 亀井優香, 木村郁夫, 丸山光生
加齢変化における水溶性大豆イソフラボン Soyaflavone HG の抗炎症効果と腸内細菌叢との関連 大豆たん白質研究, vol.23 (41) ; 1-9, 2021
- 5) 丸山光生
第 44 回日本基礎老化学会大会が残すもの～基礎老化研究と学術集会を再考した集い～
基礎老化研究, vol.45 (3) ; 45-46, 2021
- 6) 丸山光生
健康長寿につながるフードスタイルとジェロサイエンス研究
Food style leading to healthy longevity and Geroscience research
FOOD STYLE 21 2022 年新春号 特別企画 p29

2022 年度

- 1) Akatsu H, Hiramatsu K, Tanaka H, Manabe T, Arakawa K, Kanematsu T, Hasegawa C, Kume M, Maruyama M, Nakamura A, Suzuki K, Ohohara H.
A Case of Coronavirus-2019 Infection Suggested by Antibody Titer Measurement.
J.J.A. Inf. D. 96 : 204-209, 2022

- 2) Sugiyama Y, Harada T, Kamei Y, Yasuda T, Mashimo T, Nishikimi A, Maruyama M.
A senolytic immunotoxin eliminates p16INK4a-positive T cells and ameliorates age-associated phenotypes of CD4+ T cells in a surface marker knock-in mouse.
Experimental Gerontology 2023, 174, 112130 Epub 2023 Feb 28.
 - 3) 丸山光生
栄養ストレスを紐解くジェロサイエンス研究と健康長寿
一般財団法人 医療経済研究・社会保険福祉協会 健康食品フォーラム 健康食品コラム
2022年5月25日公開 健康食品コラム
2. 学会発表
- 2021年度
- 1) Sugiyama Y, Nishikimi A, Maruyama M
Diversity of p16INK4a-associated chronological senescence in MEF culture.
第44回日本基礎老化学会大会, 大府, 2021年6月12日
 - 2) Goto A, Hashimoto M, Endo Y, Yokogawa S, Maruyama M, Yamashita H
CREG1 enhances muscle function in mice.
第44回日本基礎老化学会大会, 大府, 2021年6月12日
 - 3) 丸山光生
基礎老化研究から見た免疫系の加齢変化
第21回日本抗加齢医学会総会 専門医 指導士共通プログラム,
京都, 2021年6月27日
 - 4) 丸山光生
炎症抑制につながる栄養介入と個体老化
第43回日本臨床栄養学会総会・第42回日本臨床栄養協会総会、シンポジウム
Web開催、2021年10月3日
 - 5) Maruyama M, Sugiyama Y, Tsushima H, Nishikimi A
生体防御系の加齢変化と個体老化
第94回日本生化学会大会、シンポジウム「老化と生体防御システム」
Web開催、2021年11月5日
 - 6) 丸山光生
知っておきたい高齢者の免疫と栄養の関係～健康長寿への道～
日本基礎老化学会第2回市民フォーラム 「人生100年時代の健康意識
in 山陽小野田」山陽小野田市民館、山口 2021年11月27日
 - 7) Maruyama M
Inflammaging, taking lessons from history
Workshop Organizer and Closing Remarks, The 44th Annual Meeting of the Molecular
Biology Society of Japan, Yokohama, Dec 2nd, 2021
 - 8) 杉山悠真、津島博道、錦見昭彦、丸山光生

細胞老化における p16INK4a の発現に付随した CC ケモカインクラスター遺伝子発現様式 ワークショップ：炎症老化"inflamaging"の深化と展開
第 44 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2021 年 12 月 3 日

9) 丸山光生

加齢に伴う炎症抑制を考える食と免疫
脳心血管抗加齢研究会第 17 回学術大会・日本抗加齢協会第 5 回学術フォーラム、シンポジウム「食と免疫」 大阪、2021 年 12 月 17 日

10) 丸山光生

慢性炎症と免疫老化のメカニズム
日本抗加齢医学会専門医・指導士認定委員会主催講習会、ハイブリット開催
2022 年 2 月 20 日、大阪

11) 津島博道、丸山光生

老齡 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた Covid-19 高齢者重篤化に関する研究
第 6 回 NCGG サマリーサーチセミナー、大府、2021 年 11 月 24 日

2022 年度

1) 杉山悠真、錦見昭彦、丸山光生

p16^{INK4a}-associated CC-chemokine gene cluster expression evokes a diversity in cellular senescence.

第 45 回日本基礎老化学会大会, 2022 年 7 月 27 日, 京都市

2) 杉山悠真、原田種展、丸山光生

老化細胞可視化制御モデルマウスから紐解く老化のメカニズム

第 95 回日本生化学会大会、2022 年 11 月 9 日、名古屋

3) 丸山光生

Nutri-aging capable to chronic inflammation control～炎症制御につながる Nutri-aging

第 42 回日本分子生物学会、2022 年 12 月 1 日、千葉

4) 原田種展、杉山悠真、青木優、辻恵子、杉山大二郎、丸山光生

老化細胞可視化・制御モデルマウスを用いた皮膚老化細胞の生理的意義の検証

第 45 回日本分子生物学会、2022 年 12 月 1 日、千葉

5) Sugiyama Y, Nishikimi A, Maruyama M

Analysis of senescent marker p16INK4a expression-associated cluster gene regulation aroused physiological aging.

第 45 回日本分子生物学会、2022 年 12 月 1 日、千葉

6) 丸山光生

ジェロサイエンスで紐解く炎症抑制を考える食と免疫, 健康長寿

第 20 回機能性食品医学学会総会、2022 年 12 月 3 日、京都

7) Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Nishikimi A and Maruyama M

Deduced function of DOCK11 in B cells in secondary immune responses with protein antigens

第 51 回 日本免疫学会総会、2022 年 12 月 7 日、熊本

- 8) 丸山光生
ジェロサイエンスとファンクショナルフードの接点、炎症抑制と栄養管理
第 19 回ファンクショナルフード学会学術集会、【基調講演】2023 年 1 月 6 日、名古屋
- 9) 丸山光生
腸内環境から学ぶ炎症と免疫の加齢変化
第 56 回日本成人病（生活習慣病）学会、【教育講演】2023 年 1 月 14 日、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし