

加齢に伴う炎症ならびに分子病態制御と腸管粘膜系の免疫老化機構に関する研究
(21-2)

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「老化の機構に関する研究」に属する。生体機能、特に生体防御機能が低下するという老化の機構解明は高齢者の死因でも常に上位にある感染症に深く関与する機構でもあり、疾患の克服だけに限らず高齢者の生活の質(QOL)を高め、健康寿命の延伸にもつながる重要かつ喫緊の課題である。加齢に伴う炎症を制御することで、個体老化のメカニズムを分子レベルでその一端が明らかにできれば、感染症をはじめとする老化がリスクとなる疾患の緩和や重症化予防に繋がる成果を残すことができる。加えて、高齢者における免疫機能が栄養摂取による改善や賦活化につながる有効な方策を検討していくことができると考えた。事実、主任研究者はこれまでの先行研究で、加齢に伴う免疫機能の低下には生体防御機能と免疫監視機構の加齢変化(脆弱化)が関わっていることを明らかにしてきた。健常高齢者においても日常生活の中で最大の脅威である感染症に対する免疫能の低下を予防する手立てが提唱できれば医療政策的に、高齢者の QOL を改善できるばかりでなく、疾患療養中の高齢者にとっても、日和見感染等に対するリスクの軽減に大いに期待できる。本研究は細胞老化における指標遺伝子 (p19Arf、p16ink4A など) をマーカー遺伝子として用いた老化細胞可視化制御マウスモデルを共通の動物実験モデルとして分子レベルでの老化細胞を標的とした治療モデルの確立を目指す「分子病態制御」グループと食物をはじめ栄養を取り込む腸管における粘膜免疫系が腸内細菌叢やその代謝産物の加齢変化によって、どのように個体老化に関わるのか、加齢に伴う全身性の炎症の制御、あるいは腸管以外の粘膜系を含めた感染防御の分子機構につながるのかの検討を進めた「腸管粘膜系を中心とした免疫老化機構」グループの 2 本柱で研究を推進してきた。

「分子病態制御」研究においては、呼吸器の老化と細胞老化との関連について解析を開始したが、分担研究者杉本の異動で研究中止せざるを余儀なくされ、22 年度からは細胞老化における指標遺伝子 *p16ink4A* をマーカー遺伝子として確立した 2 種類の老化細胞可視化制御マウスモデルの評価を継続しつつ、炎症をキーワードに個体老化のメカニズムを解明する糸口となる生体機能低下の解析を新たに続けることとした。「免疫老化機構」研究においても、腸管を含む粘膜免疫系の加齢に伴う機能低下と腸内細菌の宿主免疫機能制御、加齢による腸内細菌叢やその代謝産物の変化について、同じく 2022 年度から分担研究者木村から宮本に引き継がれたが、高齢者に還元できる全身性の炎症制御、あるいは粘膜系を含めた感染を含む生体防御の分子機構がどのように関連するのかを解明する研究内容については問題なく継続することができた。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、適切に実施することができた。

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

保田 朋波流 広島大学大学院 医系科学研究科 （教授）

宮本 潤基* 東京農工大学大学院 農学研究院 （テチュアトラック准教授）

杉本 昌隆** 国立長寿医療研究センター 炎症・免疫機構研究部 （副部長）

木村 郁夫** 京都大学大学院 生命科学研究科 （教授）

*2022年度から本研究に参加 **2021年度のみ参加

研究期間 2021年4月1日～2024年3月31日

A. 研究目的

生体機能全般、とりわけ生体防御機能が低下するという老化の機構解明は高齢者の死因でも常に上位にある感染症に深く関与する機構でもある。それゆえ高齢者に特有の疾患の克服だけに限らず高齢者の生活の質(QOL)を高め、健康寿命の延伸にもつながる重要かつ喫緊の課題である。一方では近年、肺や腸管等の粘膜免疫系も加齢に伴う機能低下を示すことや加齢とともに免疫機構の脱制御が炎症やそれを引き金となったストレスを惹起し、加齢性疾患の病態増悪化に関与することが強く注目されてきた。本研究では喫緊かつ極めて肝要な課題に分子レベルで老化研究を推進することで病態やそれらの治療モデルの解明に遺伝子レベル、細胞レベルで標的を捉える事を最終ゴールに設定している。我々の細胞はストレスを受けると「細胞老化」という恒久的な増殖停止状態に陥ることが明らかになり、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）は加齢とともに様々な組織に蓄積し、組織老化や加齢性疾患の一因とされている。本研究ではこれまでの継続研究として任意の時期に生体から老化細胞を排除可能な遺伝子改変マウスを複数樹立する研究を進めつつ、それらを用いて老化細胞は組織老化の一因であること、また加齢性疾患の発症を早め、さらに病態を増悪化する因子の解明を目指した。そして、組織老化から個体老化、寿命研究にもつながる腸管粘膜系を中心とした免疫系を一つの標的とした制御因子やメカニズムの解明をめざすことを目的の大黒柱に据えてきた。

具体的には本研究は我々独自のモデルマウスを用いた「分子病態制御研究」と「免疫老化機構研究」の二つの大きな柱で全体の研究を推進した。互いの課題において複数の老化細胞可視化制御(除去)マウスをツールとして用いることで、相乗的な研究成果の創出を考えてきた。主任研究者は炎症の制御に関わる免疫応答機構の解析を推進することに加え、腸管を含む粘膜免疫系の加齢に伴う機能低下と腸内細菌の宿主免疫機能制御、加齢による腸内細菌

叢やその代謝産物の変化を通して、高齢者に還元できる全身性の炎症制御が生体防御の分子機構とどのように関連するのかの解明を目標に設定した。

B. 研究方法

「分子病態制御研究」に関しては、呼吸器の老化と細胞老化との関連について解析を開始したが、22年度より分担研究者の異動で当初の申請した研究は中止を余儀なくされた（2021年の研究方法以下成果の詳細は杉本の項を参照）。以降、細胞老化における指標遺伝子 *p16ink4A* をマーカー遺伝子として確立した2種類の老化細胞可視化制御マウスモデルの評価研究を継続しつつ、炎症をキーワードに個体老化のメカニズムを解明する糸口となる生体機能低下の解析を新たに続けることとした。2022年度からは新たに丸山が中心となって、もう一方の「免疫老化機構研究」との接点を目指した。腸管粘膜系の免疫老化機構研究においては主任研究者の丸山が研究全体の統括や研究立案やアドバイスをを行う形で、加齢とともに持続する炎症を腸内環境と免疫応答がどのように制御するのかという事に注目し、最終的には個体の老化に起こる生体機能低下のメカニズムを腸内環境に関わる炎症、免疫老化の解析を中心に行った。そのために本課題においては腸内栄養環境、炎症、生体防御という異なる分野の研究部外の精鋭研究者を含めた班構成を組むことが必須で、結果としては唯一の成果につながると考えた。

I. 老化細胞可視化制御マウスを用いた個体老化に伴う免疫機能の低下に関する解析

本研究では野生型老齢個体あるいは我々が独自に作成している老化細胞可視化制御マウス (*ink4A-dTomato_DTR*, *ink4A-hCD2* ノックインマウス) における免疫応答の低下についてマウス個体に対する病原体の感染に対する生体防御能を中心に加齢とともに見られる免疫応答低下の原因に関する解析を行った。可能性として細胞老化に着目し、*CDKN2A* 遺伝子座にコードされる INK4A/ARF タンパク質の発現によって誘導されるエピジェネティックな制御が果たす役割を個体老化との関連に注目した解析を行った。さらに栄養介入等、腸内環境に変化を与えることで可視化モデルマウスを用いて老化細胞集団を集団で単離した後、細胞レベルでのトランスクリプトーム解析を次世代シーケンス解析によって行い、ヒト臨床研究を含めた高齢者における栄養管理と防御免疫応答の関連性を議論できる研究への発展を目指した。23年度にかけては、老化細胞可視化マウスの免疫系の老化細胞を1細胞レベルで可視化することを目指した。hCD2 発現を指標に老化細胞がどのような免疫細胞サブpopulationで、またどのような頻度で生じるのか、B細胞、T細胞、造血幹細胞などについてFACSで解析した。細胞老化が老齢個体の免疫反応低下に関わる知見が集積し、加齢育成マウス、あるいは免疫老化関連遺伝子と我々が考えている *Zizimin2*(*Dock11*)欠失マウスを用いたウイルス、細菌感染実験にて防御免疫能や慢性炎症の度合いが野生型とどの程度異なるのか解析を試みた。さらに老化細胞可視化制御マウスを用いて、細胞レベルでの老化細胞が集団（組織、あるいは個体そのもの）の中で老化細胞を制御することでどのように老齢個体の免疫反応の変化を与えるのか考察した。

II 老化に伴う炎症を引き金とした腸内環境と免疫応答の変化の解析

加齢に伴う腸管の代謝変化と栄養介入に関する基礎老化研究を中心に行った。加齢に伴う栄養利用変化、腸内細菌叢変化と腸管代謝変化に着目した研究として加齢特異的に上昇する腸内細菌が代謝する脂肪酸に関して、分担研究者宮本らの研究室で有する各種脂質受容体群安定発現株を用い、脂肪酸受容体に対する親和性を評価した。また免疫応答との変化については若齢、あるいは加齢マウスより採取した免疫細胞を解析し、加齢に伴って増加する免疫細胞のサブセットを同定し、これらの細胞について特に炎症に関わるサイトカインや SASP（老化関連分泌表現型）関連遺伝子発現を解析し、発現量が変化する遺伝子の特定を試みた。また、これらサブセットの抗原やサイトカイン等に対する応答について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト試料を対象とする研究は実施しない。分担研究者の行うすべての臨床研究は血液検査を含め、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行告示第1号）に従うと共に、所属施設、病院倫理委員会で定められたインフォームド・コンセントに基づいた審査、承認の後、研究目的、危険性、個人情報に関する配慮については詳細に説明し、理解を得た上で書面にて本人、家族より承諾を得て行う。他施設における臨床研究に絡む事案については生命倫理面、および個人情報管理面ではヘルシンキ宣言の内容、遺伝子検査に関するガイドライン（遺伝医学関連眼科医等10学会及び研究会、平成15年8月）および、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年6月30日施行告示第1号）に準拠する。

一方、すべての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。さらに機能的老化制御モデルマウス（免疫老化関連遺伝子欠損マウス、老化細胞可視化制御マウス）、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

22年度においてはCovid-19の影響が続いた研究環境の変化、さらには23年度に至っては研究費総額の大幅削減に主任研究者グループでの研究員の離脱と引き続き研究推進力に逆風を受ける形で全体には研究遂行に遅延が生じた

全体研究としては、細胞老化の指標遺伝子座とされる *Cdkn2A* に存在する (*p19Arf*, *p16ink4A*) をマーカー遺伝子として用いた老化細胞可視化制御マウスモデルを共通の動物実験モデルとして研究を進めた。

「分子病態制御」研究については研究一年目の2021年度で中心となる分担研究者の杉本の異動に伴い研究継続を取りやめ、以降は *p16ink4A* をマーカー遺伝子にした INK4A-tdT-DTR マウスモデルの評価を継続し、このモデルを用いた皮膚の炎症を含めた加齢に伴う生体機能の分子制御の解析に着手した。一方の食物をはじめ栄養を取り込む腸管における粘膜免疫系

が腸内細菌叢やその代謝産物の加齢変化によって、どのように個体老化に関わるのかを明らかにする腸管粘膜系の「免疫老化機構」研究の2本柱で推進してきた。

免疫老化研究においては同じく *p16ink4A* をマーカー遺伝子にマウスには発現しないヒト CD2 表面抗原にもつ *ink4A-hCD2* マウスモデルを用いて、加齢に伴う全身性の炎症の制御、あるいは腸管以外の粘膜系を含めた感染防御の分子機構につながるのかを解析した。具体的には老化 T 細胞を中心に分化した T 細胞サブセットの老化細胞に対する解析を継続し、免疫老化における免疫応答の活性化に細胞老化したリンパ球がどのような影響を与えるのかを明らかにした。

1. 免疫老化研究

免疫系を含めて、高齢者の老化に伴う機能の低下には老化そのものの多様性に関わると考えられており、そのメカニズムの解析が注目されている。我々のグループが新たに開発した老化細胞可視化制御マウスモデル由来の MEF 細胞を用いることで、細胞老化によってみられる細胞集団内における個々の細胞老化の進行を解析し、個体老化の免疫系における多様性につながる知見を得ることにした。

図 1 に 2 種類のモデルマウスの老化細胞可視化マウスの遺伝子座を示す。*ink4A-hCD2* マウスにおいては *p16ink4A* 遺伝子の発現に併せてその細胞表面にヒト CD2 (hCD2) 分子が発現する。そこで発現した hCD2 分子に対する抗 hCD2 抗体に 28SRNA リポソームの不活性化活性を持つ植物由来のサポリン毒素を結合させる (hCD2SAP) ことで、hCD2 分子を標的としたイムノトキシン法にて老化細胞の除去を可能にする。2021 年には *ink4A-hCD2* マウス由来の MEF 細胞を継代培養し、継代に伴って *ink4A* 遺伝子発現に依存したヒト CD2 表面抗原の発現ならびにその増加の確認に成功した。次に老化 *ink4A-hCD2* マウス脾臓 T、B 細胞で老化細胞可視化に成功した。2022 年には加齢に伴って検出が顕著になる *ink4A-hCD2*

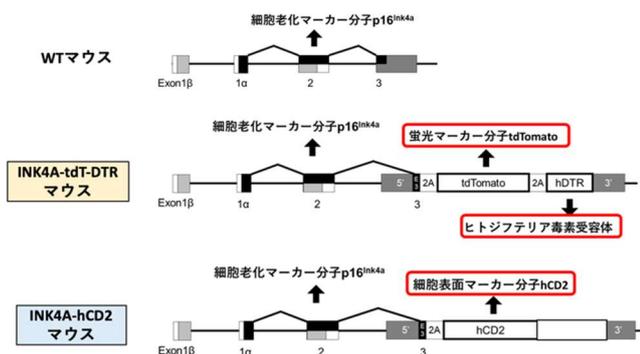


図 1) 2 種類の老化細胞可視化制御マウスの CDKN2A 遺伝子座

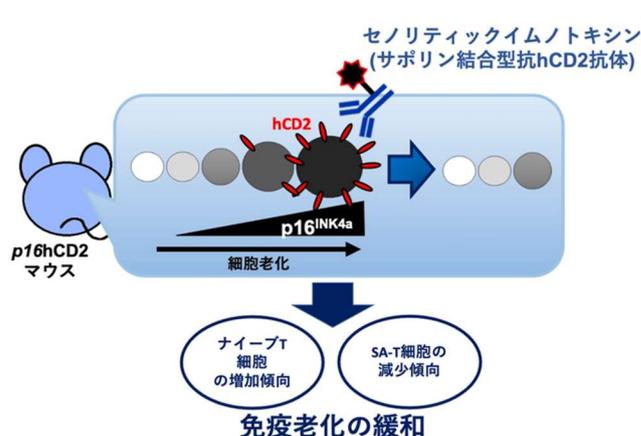


図 2) INK4A-hCD2 マウスモデルを用いたセノリティックイムノトキシン法による老化免疫細胞除去とその効果

マウス由来の脾臓老化リンパ球細胞を選択的にその細胞表面に発現した hCD2 に対する抗体に植物毒素として知られるサポニン結合させた抗 CD2_SAP 抗体を用いたイムノトキシン法にて除去できることを確認することに成功した。さらに 2023 年には老化 T 細胞を中心に分化した T 細胞サブセットの老化細胞に対する解析を継続し、免疫老化における免疫応答の活性化に細胞老化したリンパ球がどのような影響を与えるのかを明らかにして、論文化に成功した (図 2)。

分担研究者の保田とは *p16ink4A* を指標とした 2 種類の老化細胞可視化制御マウスを用いた共同研究も視野に入れつつ、感染、免疫、アレルギー炎症レベルの解析を中心に参画してもらった。加齢に伴い病態が変化する免疫疾患として知られるアレルギーは、近年腸管免疫との関連が指摘されており、高齢者の場合特に喘息などのアレルギー反応によって合併症を引き起こすことが問題となっている。2021 年から 22 年にかけて保田らは食物抗原に対するアナフィラキシーおよびその寛容誘導のマウスモデルを確立し、アナフィラキシー誘導期に変動するヘルパー T 細胞や IgE 産生形質細胞の分化経路を明らかにする試みを行った。2023 年にはアナフィラキシー誘導期に変動する IgE 産生形質細胞の分化経路と炎症性 T 細胞を特定することに成功した。また、老化に伴う炎症を引き金とした腸内フローラや腸内環境と免疫応答の変化の解析については 2021 年度に木村らと食用油中の長鎖脂肪酸の受容機構の変化が抗老化の新たな調節メカニズムの解明に繋がる可能性が期待される結果を得た。引き続き、2022 年から宮本らと継続して野生型及び脂肪酸受容体遺伝子改変マウス (GPR40KO 及び GPR120KO マウス) を加齢させ、1 年 11 ヶ月齢に到達後、4 週間の高脂肪食負荷試験を実施した。野生型マウス (n = 8)、GPR40KO マウス (n = 7-8) 及び GPR120KO マウス (n = 6-8) について、高脂肪食負荷に伴う血液生化学変化を検討した。その結果、若齢期における高脂肪食負荷は、血糖値、遊離脂肪酸 (NEFAs) やコレステロール (T-cho) の有意な上昇が観察された。一方、加齢期においては、コレステロールのみが有意な上昇が観察された一方、血糖値や遊離脂肪酸の若齢期に観察された有意な上昇は消失した。従って、加齢に伴い血糖値や遊離脂肪酸に関連した栄養吸収や生体内代謝に何らかの影響が生じた可能性が示唆された。

II. 分子病態制御研究

2022 年には *p16ink4A* をマーカー遺伝子にした INK4A-tdT-DTR マウスモデルの評価をはじめ、*ink4A-dTomato_DTR* マウス由来の MEF 細胞を継代培養し、継代に伴って *ink4A* 遺伝子発現に依存した *tdTomato* と *hDTR* 発現が *p16INK4a* 遺伝子の発現に紐付けされていることを確認した。さらにジフテリア毒素 (DT) を処理した *p16tdT-hDTR* マウス由来 MEF において、*hDTR* 依存的に *tdTomato* 陽性細胞、すなわち老化した細胞が選択的に除去されることを明らかにした。2023 年にはこのモデルマウス皮膚における老化細胞除去を検討した。具体的には、12 ヶ月齢の *ink4A-dTomato_DTR* マウスに DT を皮下投与し、DT 投与 1 週間後に背部皮膚を採取して RT-qPCR で *p16INK4a* および *tdTomato* 遺伝子の有意な発現低下や DT 投与個体の皮膚組織における SA- β Gal 活性の低下傾向を確認した。これらの結果から、*ink4A-dTomato_DTR* マウスにおいては、自然加齢によって皮膚組織内に蓄積する老化細胞の検出および除去が可能であることを示すことができた。さらに *ink4A-dTomato_DTR* マウス皮膚上皮で老化細胞特異的に炎症抑制機能を有する機能遺伝子のトランスクリプトーム解析に着手した

D. 考察と結論

「分子病態制御」研究において、これまでの加齢とともに罹患率が増加する COPD の主要病態である肺気腫を含めた呼吸器病態と細胞老化との関連については 2021 年度の成果でまとめる形とする。2022 年度からは細胞老化における指標遺伝子 *p16ink4A* をマーカー遺伝子として確立した 2 種類の老化細胞可視化制御マウスモデルの評価を継続しつつ、炎症をキーワードに個体老化のメカニズムを解明する糸口となる生体機能低下の解析を続けた。特に主

任研究者のこの3年間の進捗と成果に関しては、2種類の老化細胞可視化制御マウスモデルを用いて、1) *ink4A-hCD2* マウス由来の脾臓老化リンパ球細胞を単離し、抗ヒト CD2_SAP 抗体を用いたイムノトキシン法にて除去できること、ならびに個体老化（免疫老化）における表現系の一部が変化したことを確認した（図2）。2023年の研究が中心となるが、2) *ink4A-dTomato_DTR* マウス皮膚上皮で老化細胞特異的に炎症抑制機能を有する機能遺伝子のトランスクリプトーム解析に着手した（図3）。

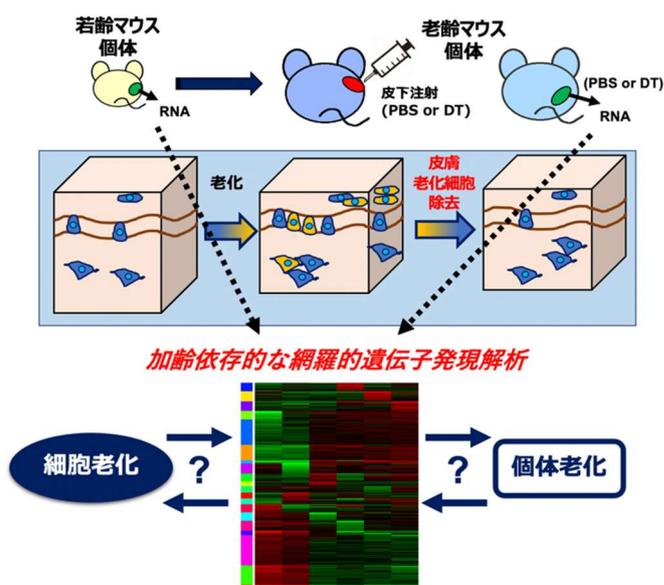


図3) INK4A-tdT-DTR マウスモデル背部皮膚における老化細胞除去による加齢依存的な網羅的遺伝子発現解析

る長鎖脂肪酸を認識する受容体である GPR40 や GPR 120 の遺伝子欠損マウスに関して加齢期における高脂肪食摂取により、野生型マウスと比較して血液生化学パラメータやホルモン分泌などの変化が観察された。この知見は、本研究を今後継続することによって、老化に伴う栄養素、特に食用油中の長鎖脂肪酸の受容機構の変化とそれに伴う生体恒常性の新たな調節メカニズムの解明に繋がることが予想される。さらには、このメカニズムに焦点をあてることにより、食用油摂取を調節することによる抗老化に繋がる新たな知見を提供できるものと大いに期待される。このことは、老化に伴う栄養素、特に食用油中の長鎖脂肪酸の受容機構の変化とそれに伴う生体恒常性の新たな調節メカニズムの解明に繋がるとも予想され、食用油摂取を調節することによる抗老化に繋がる新たな知見を得る可能性が強く示唆される。さらに免疫系の老化研究は、免疫応答の機能変化が免疫担当細胞ごとに暦年齢では縦切りの困難な多様性を有しており、機能面中心の解析が今後ますます要求されてくる。また、腸管免疫はアレルギーとの関連が指摘されているもののその因果関係や免疫学的な相互作用の実態については現時点では不明な点が多い。高齢者の場合特に喘息などのアレルギー反応によって合併症を引き起こすことが問題ともされるが、IgE 抗体がどの程度加齢に伴う各種疾患と関連するのは研究が進んでいない。本研究の継続により、小児から高齢者に至るまで、アナフィラキシーを伴う重度のアレルギーの発症要因の解明に向け解明が期待される。特に IgE 産生を担う形質細胞が体内でどのようにして分化発生するのかについて現時点

本研究は「老化の機構に関する研究」のみに留まらず、高齢者における免疫機能が栄養摂取による改善や賦活化につながる有効な方策を検討していくことにつながる。健康高齢者においても日常生活の中で最大の脅威である感染症に対する免疫能の低下を予防する手立てを提唱することで高齢者の QOL を改善するだけでなく、疾患療養中の高齢者にも、日和見感染等に対するリスクの軽減が期待できるなど医療政策的にも意義深い。また本研究の専門性が感染免疫、免疫老化、栄養介入にも絡めた地域医療とバランス良く広がっており、相互的なジェロサイエンス研究が発展的に期待できる。

実際に栄養関係では食用油を構成す

で明確な機序について一定の結論が得られていない。本研究によって外来抗原に対してどのような機序で IgE が産生されるのかが明らかになれば、人類の持続的な健康維持に寄与するものと考えられる。いずれにせよ、ヒトの加齢個体では腸管に造血幹細胞が移行し、造血の場を変えることが示唆されており、本研究が免疫機能を担うリンパ球が加齢に伴ってどのように産生維持されているのかその全容解明に貢献するものと考えている。

E. 健康危険情報

該当なし

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 Soyafavone 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 2022年5月

2023年度

1) 丸山光生

II アンチエイジング（抗加齢）医学の基礎

G. 免疫とアンチエイジング（抗加齢）医学 1. 免疫老化とは？

第4版アンチエイジング医学の基礎と臨床、株式会社メジカルレビュー社

2023年6月10日

2) 丸山光生

IV アンチエイジング（抗加齢）医学の実践・診断学

I. アンチエイジングドック 15. 免疫力の評価

第4版アンチエイジング医学の基礎と臨床、株式会社メジカルレビュー社

2023年6月10日

3) 丸山光生

免疫系の老化

血液内科、科学評論社、Vol.87 No.3、Sept.2023

5) 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

Functional Food Research vol.19 p10-15, 2023年10月12日

6) 丸山光生

ジェロサイエンス研究が紡ぐ持続可能な健康長寿社会

医療の広場 第63巻,12号, p6-11, 2023年12月10日

7) 丸山光生

「植物油とジェロサイエンス研究 後要旨」

植物油 INFORMATION 第109号 2023年12月12日

<https://www.oil.or.jp/info/109/page03.html>

2. 学会発表

2023年度

1) 野畑重教、原田種展、岡 健太、西村 聡、太田祐子、丸山光生

慢性炎症の制御に向けた温泉藻類抽出物 RG92 の抗炎症効果の検証

第20回ファンクショナルフード学会学術集会、一般発表、2024年1月20日、米子

2) 丸山光生

分子の目で見るジェロサイエンス研究

ジェロサイエンス研究と免疫系の老化

第 46 回日本分子生物学会年会, シンポジウム (1PS-02) , 2023 年 12 月 6 日, 神戸

- 3) 原田種展, 丸山光生
「Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の追究」
第 46 回日本分子生物学会年会, 一般発表, 2023 年 12 月 6 日, 神戸
- 4) 丸山光生
「サルコペニアを考慮した腸内環境と治療戦略」
ジェロサイエンスで考える腸内環境の老化とその制御
第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, シンポジウム, 2023 年 11 月 4 日, 東京
- 5) 丸山光生
老化を制御するプロテオスタシスとその変容
第 96 回日本生化学会大会 シンポジウム 2S06e, 2023 年 11 月 1 日, 福岡
- 6) 杉山悠真、原田種展、錦見昭彦、丸山光生
セノリティックイムノトキシンによる $p16^{INK4a}$ 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における
加齢に伴う表現型の緩和
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 7) 原田種展、杉山悠真、青木優、辻恵子、杉山大二郎、丸山光生
Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の検証
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 8) Sugiyama Y, Harada T, Maruyama M
A senolytic immunotoxin eliminates $p16^{INK4a}$ -positive T cells in a surface marker knock-in
mouse and ameliorates age-associated phenotypes of T cells.
IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June, 14 2023, Yokohama
- 9) 杉山悠真、原田種展、錦見昭彦、丸山光生
セノリティックイムノトキシンによる $p16^{INK4a}$ 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における
加齢に伴う表現型の緩和
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 10) 原田種展、杉山悠真、青木優、辻恵子、杉山大二郎、丸山光生
Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の検証
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 11) Sugiyama Y, Harada T, Maruyama M
A senolytic immunotoxin eliminates $p16^{INK4a}$ -positive T cells in a surface marker knock-in
mouse and ameliorates age-associated phenotypes of T cells.
IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June, 14 2023, Yokohama

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 回機能性食品医用学会総会、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、2023 年 1 月 14 日、東京

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

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 回機能性食品医用学会総会、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、2023 年 1 月 14 日、東京

2023 年度

12) 野畑重教、原田種展、岡 健太、西村 聡、太田祐子、丸山光生

慢性炎症の制御に向けた温泉藻類抽出物 RG92 の抗炎症効果の検証

第 20 回ファンクショナルフード学会学術集会、2024 年 1 月 20 日、米子

13) 丸山光生

分子の目で見るジェロサイエンス研究

ジェロサイエンス研究と免疫系の老化

第 46 回日本分子生物学会年会, シンポジウム (1PS-02) , 2023 年 12 月 6 日, 神戸

14) 原田種展, 丸山光生

「Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の追究」

第 46 回日本分子生物学会年会, 一般発表, 2023 年 12 月 6 日, 神戸

15) 丸山光生

「サルコペニアを考慮した腸内環境と治療戦略」

ジェロサイエンスで考える腸内環境の老化とその制御

第 10 回日本サルコペニア・フレイル学会大会, シンポジウム, 2023 年 11 月 4 日, 東京

16) 丸山光生

老化を制御するプロテオスタシスとその変容

第 96 回日本生化学会大会 シンポジウム 2S06e, 2023 年 11 月 1 日, 福岡

17) 杉山悠真、原田種展、錦見昭彦、丸山光生

セノリティックイムノトキシンによる p16^{INK4a} 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における加齢に伴う表現型の緩和

第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜

18) 原田種展、杉山悠真、青木優、辻恵子、杉山大二郎、丸山光生

Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の検証

第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜

- 19) Sugiyama Y, Harada T, Maruyama M
A senolytic immunotoxin eliminates $p16^{INK4a}$ -positive T cells in a surface marker knock-in mouse and ameliorates age-associated phenotypes of T cells.
IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June, 14 2023, Yokohama
- 20) 杉山悠真、原田種展、錦見昭彦、丸山光生
セノリティックイムノトキシンによる $p16^{INK4a}$ 陽性 T 細胞の除去と T 細胞集団における加齢に伴う表現型の緩和
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 21) 原田種展、杉山悠真、青木優、辻恵子、杉山大二郎、丸山光生
Skin Aging における細胞老化の関与とその生理的意義の検証
第 46 回日本基礎老化学会大会、2023 年 6 月 18 日、横浜
- 22) Sugiyama Y, Harada T, Maruyama M
A senolytic immunotoxin eliminates $p16^{INK4a}$ -positive T cells in a surface marker knock-in mouse and ameliorates age-associated phenotypes of T cells.
IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 June, 14 2023, Yokohama

G. 知的財産権の出願・登録状況

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