

ウイルス感染を指標にした加齢に伴う免疫機能低下の予防・克服を目指す研究 (26-22)

主任研究者 丸山 光生 国立長寿医療研究センター 副所長・老化機構研究部長

研究要旨

3 年間全体について

団塊の世代が長寿社会の多数を占める時期を目前にした我が国においては高齢者の健康状態の維持と共にリスクを負った時の重篤化の回避、あるいは予防が極めて重要な施策である。本研究では、こうしたウイルス感染が引き金となり重篤化することが毎年のように社会問題になっている高齢者における免疫系の機能低下のしくみを老齢・老化モデルマウスを用いて詳しく解析し、感染に対する防御機構について高齢者に応用できる結果を見いだすことを研究目的の根幹としている。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脆弱化が関わっているとされているが、ここでは前者の変化に注目し、「**加齢に伴う免疫機能低下機構をウイルス感染時に見られる変化として解析し、低下の予防、克服を目指す新たな知見を得る**」までに焦点を絞り、得られた知見を検証し、新たな免疫応答能力の指標作りを提案することで臨床応用につなげることを成果目標に据える。具体的に、これまでの先行研究から免疫系の加齢変化に特異的な細胞集団や遺伝子発現、機能タンパクに注目し、それらの発現変化が生体防御系にどのような機能を持つのか検討してきた。また、臨床研究への展開の方向性をさらに明確するために全体計画として感染症に対する免疫応答による免疫賦活化に課題を限局する。その上で免疫老化関連遺伝子の機能解析、免疫老化機構の脆弱化に関わる分子機能から得られた知見が感染症の罹患とどのように関わり、予防、改善につながるのかという点について機能的連関を提案すること、そして臨床データを吟味したリスクの評価と予防、免疫老化レベルを俯瞰できる新たな指標の策定につなげたい。さらに高齢者に限らず有効な抗ウイルス薬やワクチン等の開発においてこれまで研究の進展が見られていないウイルス（病原体）に対して、本研究で有意義な感染モデルを樹立させることができれば、免疫系の老化メカニズムの解明のみならず、高齢者にとって脅威以外のなにものでもない感染に対する不活性化、消毒法、抗ウイルス薬やワクチン開発といった研究の発展につながる可能性がある。

主任研究者

丸山 光生 国立長寿医療研究センター

副所長

分担研究者

佐藤慎太郎 大阪大学微生物病研究所

BIKEN 次世代ワクチン協働研究所

特任准教授

赤津 裕康 名古屋市立大学大学院医学研究科

特任教授

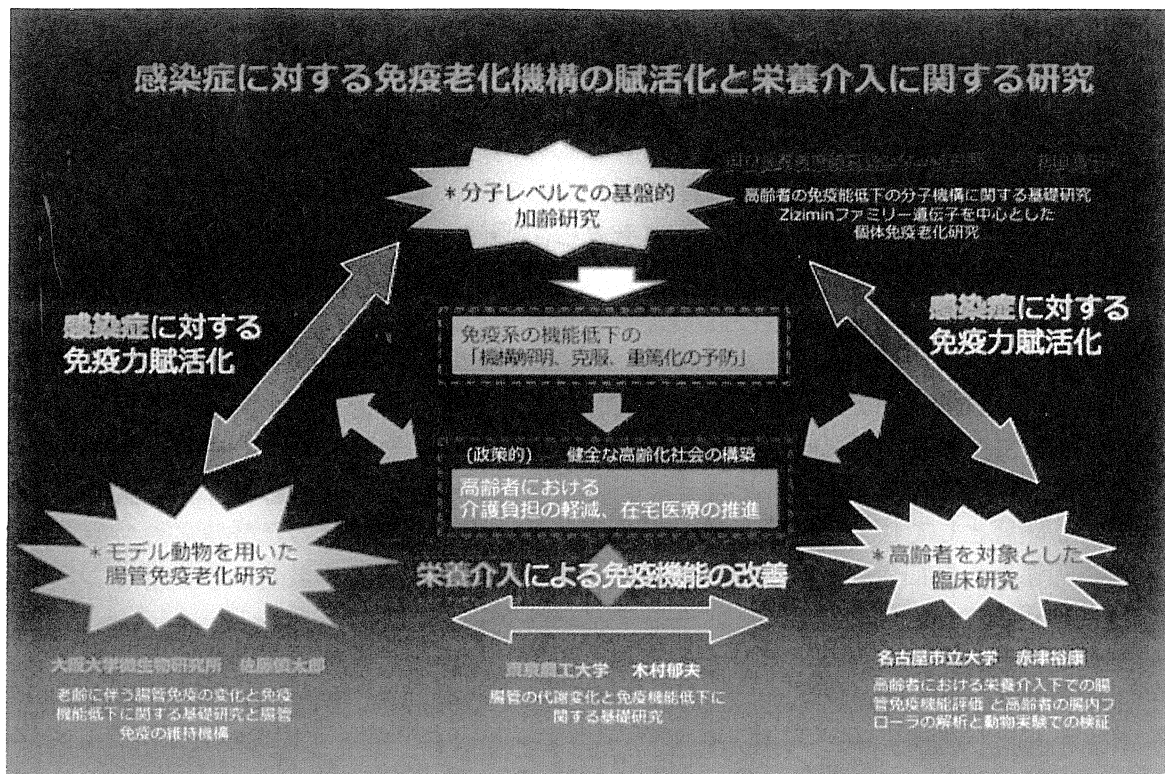
木村 郁夫 東京農工大学 農学研究院

特任准教授（平成 28 年度のみ）

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 28 年 3 月 31 日

平成 28 年度について

加齢に伴う免疫機能低下の分子機構解明に関する基礎研究 (26-22)



(図 1) 感染症に対する免疫老化機構の賦活化と栄養介入に関する研究と H28 年度「26-22 班」との連関

高齢者、あるいは高齢社会の定義を再検討しようとする我が国に限らず、欧米を中心とした多くの先進国の高齢化が近年著しい。健康長寿の延伸を目指す意識からも「老化が引き金となって顕在化する疾患(老年疾患)」のメカニズムを探究する研究とは別に、加齢とともに「老化していく過程」のメカニズムの解明に向けた研究が分子・細胞レベルを中心に基礎老化研究として注目されている。一方で老化のメカニズムの解明に向けた研究は、寿命研究で数々の成果を残してきたモデル生物を用いて進められてきた。しかしその一方で、基礎研究の大きな壁である老年疾患との関連につながるエビデンスと戦い続けてきた。本研究班の 3 年目となる平成 28 年度は、腸管の代謝変化と免疫機能低下に関する基礎研究という観点から、東京農工大の木村郁夫特任准教授に新たに分担研究者に加わって頂いた。また研究代表者としては、先行研究より我々の研究グループが取り組んできた加齢に伴う生体機能の低下のメカニズムの解明に向けた成果として、分子(遺伝子)レベルでは老化関連免疫組織特異的 GDP/GTP 交換因子である Zizimin 2 (Dock11) 遺伝子が免疫機能の低下機構にどのように関与するのかという点で腹腔 B1B 細胞に関する研究を行い、成果を報告する。

研究期間 平成 26 年 4 月 1 日～平成 29 年 3 月 31 日

A. 研究目的

「老化の機構に関する研究」の中で、加齢とともに生体防御機能が低下するメカニズムの解明は、高齢者の死因でも常に上位にある感染症に対しても深く関与する機構の解明であり、その重要性、必要性を疑う余地はない。本研究では、「加齢に伴う免疫機能低下機構をウイルス感染時に見られる変化を指標に解析し、低下の予防、克服を目指す新たな知見を得る」までに焦点を絞る。そして、得られた知見を検証し、新たな免疫応答能力の指標作りを提案することで、臨床応用への開発につなげる成果を目指している。主任研究者はこれまでも免疫系の加齢変化に特異的な細胞集団や遺伝子発現、機能タンパクに注目し、そうした変化が生体防御系にどのような機能を与えるのか検討してきた。本研究では臨床研究への展開の方向性をさらに明確するために全体計画として研究開始から3年目にあたる28年度は具体的に、この3年間の成果として26、27年度に①「個体老化に伴う免疫機能低下レベルの分子的研究」と②「ウイルス感染における老化免疫応答低下レベルの評価システムの開発」に関する研究を行い、得られた結果を28年度を中心に「生体防御機能低下の予防、克服につながる指標の探索」への手がかりを見つけることで免疫機能改善の指標となる栄養、老化によって変化する腸内細菌の探索とそれらと宿主免疫系の機能解析へとさらに発展させていくことを目的とした。上記①と②に関する研究としては、免疫老化関連遺伝子欠損マウスを中心とした免疫応答の解析、分担研究者とともに老化に伴う腸管免疫能低下と腸内フローラの変化との関連についても解析を行うことを目的とした。

主任研究者は研究班全体の総括をするとともに、免疫老化関連遺伝子の1つである Zizimin2(Ziz2)を中心とした Zizimin ファミリーの免疫系に関する分子機構を明らかにするために、「加齢に伴う免疫機能低下の分子機構解明に関する基礎研究」としては免疫老化関連遺伝子として同定した Ziz2 の個体レベルでのウイルス、病原体感染時における機能を中心にそのファミリー遺伝子も含めた解析をこの研究班では行った。

B. 研究方法

3年間全体について

本研究課題開始の26年度より用いている免疫老化関連遺伝子欠損マウス(Ziz2、Ziz3 KO マウス)を用いた個体レベルでの免疫応答について、Zizimin ファミリー遺伝子の機能的補完の可能性について継続的に検討する。加齢育成した野生型 C57Bl/6 マウスにおける骨髄、脾臓、胸腺、さらにはパイエル板や腸管リンパ節等の免疫組織における加齢変化を分子、細胞レベルでの解析を行った。一方の腸管免疫系の解析については、若齢マウス、老齢マウスの各グループから糞便を採取し、T-RFLP 法、16S rRNA クローンライブラリー法を用いて共生細菌群のプロファイリングを行う。26、27年度においては、より網羅的でバイアスのかかりにくい 16S rRNA PCR-DGGE 法を用いて、複数施設で飼育した若齢マウス、老齢マウス糞便の共生細菌群のプロファイリングを行い、比較した。解析が難航する場合は代替案として、盲腸内容物からのゲノムサンプリングを行い、次世代シーケンサーを用いた解析も検討した。

研究協力者として26、27年度は流動研究員の松田、岩下に加え、研究生として名古屋大学大学院医学研究科修士課程の大学院生、27、28年度に行った共同研究として実験動物を用いたプロバイオティクス介入による高齢者の免疫機能賦活の可能性についての腸

管免疫系解析に関しては 27 年度の森永乳業株式会社（新井）に加えて、28 年度は KIRIN 株式会社（森田、城内）が一部参加した。

平成 28 年度について

主任研究者の分担研究課題としては Ziz2/3KO を用いた個体レベルでの免疫応答について、Ziz2/3KO の加齢(老齢)個体を用い自然免疫系や腸管免疫系における機能解析を中心に行った。Ziz2/3 DKO マウスが作出できたので、主として以下の分子機能解析を 26、27 年度に行った。樹状細胞系列における活性化シグナルの解析、腸管免疫系の加齢との関連、あるいはインフルエンザウイルス感染実験を絡めた Ziz2/3KO マウスの解析と論文化を目指し、現在論文投稿中である(28 年度)。具体的には研究協力者（研究開発費研究員 1 名）が参加して、腹腔内 B1-B 細胞の加齢変化と細菌感染との関連を B1-a 細胞における Ziz2/3 遺伝子発現との関連を解析した。

併せて、28 年度より木村准教授が分担研究者に参加していただいたので、**腸管の代謝変化と加齢に伴う免疫機能低下に関する基礎研究**として、加齢に伴う栄養利用変化および腸内細菌叢変化からの腸管代謝変化に着目し、加齢マウスと若齢マウスを用い、腸管での各種脂質受容体群の発現変化比較および腸内代謝物の脂溶性メタボローム解析比較を行うことができた。

（倫理面への配慮）

主任研究者の属する施設 (NCGG) ではヒト試料を対象とする研究は実施していない。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、的確に管理されたもとで実施した。具体的には実験動物の使用、及び処分に關しても苦痛の軽減等、倫理上の問題はすべて、独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針等に基づき、また、遺伝子改変動物の扱いについてはカルタヘナ条約を遵守した適切な拡散防止措置も施した上で、当該研究施設の倫理委員会で承認を受けた後に各研究機関が定めた動物実験ガイドラインに則って実施した。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（ノロウイルス、あるいはインフルエンザウイルス）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、ならびに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。また本研究はいくつかの組み換え DNA 実験と動物実験より構成されるので、我が国の感染症新法とカルタヘナ条約の批准による組み換え生物拡散防止に関する法の 2 つの法令に沿って計画した。

C. 研究結果

3 年間全体について

①個体老化に伴う免疫機能低下レベルの分子的研究

平成 26 年度から研究に用いている免疫老化関連遺伝子欠損マウス(Zizimin2/3KO マウス)に加えて加齢育成した野生型 C57Bl/6 マウスにおける骨髓、脾臓、胸腺、さらにはパイエル板や腸管リンパ節等の免疫組織における加齢変化を分子、細胞レベルでの解析を継続し、免疫応答機能を相対化できる指標を探索した。腸管粘膜免疫系においては分担研究者、佐藤とともに脾臓リンパ球系免疫応答の加齢変化との比較解析を進め始めた。

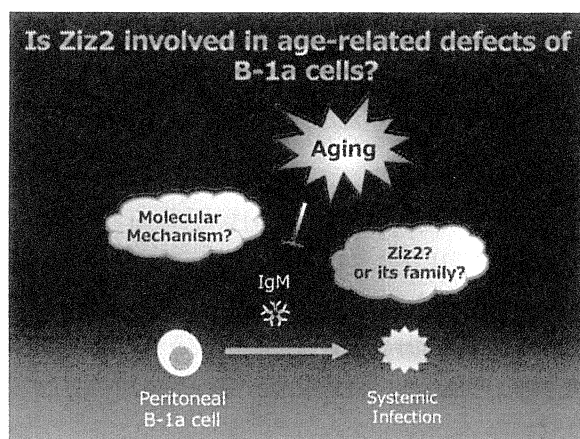
特に平成28年度からは腸内環境における加齢に伴う栄養摂取を介した恒常性維持への免疫・代謝機能変化の影響についても分担研究者、木村の研究対象とする各種脂肪酸受容体群の関与も含めて検討を行うなど、免疫老化研究の対象を広げることができた。

免疫老化関連遺伝子欠損マウス(Zizimin2、3 遺伝子のダブルノックアウトマウス (Ziz2/3DKO) を用いて、これらの遺伝子が抗体産生等に重要な機能を有する B 細胞分化にどのような影響を及ぼすか検討し、これまでに骨髄の Pro B 細胞において、また末梢の辺縁帯 B 細胞において、その産生に変化が生じることを確認した(Matsuda T et al. 2015)。また、マウスにおいて上気道の粘膜免疫は腸管粘膜免疫に比べ老化の影響を受けにくいことが報告されている。

② ウイルス感染における老化免疫応答低下レベルの評価システムの開発

①で得られた知見に加え、ウイルス、細菌感染を指標にした免疫応答（抗体産生、サイトカイン産生）を評価できるマウスモデルシステムの開発を行った。本研究では特に高齢者の罹患後の重篤度が深刻なインフルエンザウイルス（呼吸器系）とノロウイルス感染（消化器系）に対する生体防御機能を解析できる実験条件を確立し、感染後の免疫応答の変化を解析することで加齢による免疫応答レベルの予防、さらに回復に向けた手立てを考察したいと考えていたが、予備実験として行った限りでは、Ziz2KO マウス、Ziz2/3DKO マウスと野生型対照マウス間で体重変化や感染後の生存曲線などに有意な差は見出せなかった。28年度は、現在までに Ziz2KO マウス、Ziz2/3DKO マウスにおいて腹腔内 B1-a B 細胞分画の減少を確認し、これらの分画が積極的に関与する自然抗体の産生や細菌感染、特に肺炎球菌感染におけるこれらの自然抗体の生理的意義を考察する

ことで、肺炎球菌感染における老化免疫応答改善の評価システムの構築を試みた。また免疫応答能の解析として、現在、肺炎球菌血清型 3 型荚膜糖鎖(PPS3)をモデル抗原に用いた肺炎球菌の感染モデル系を作成し、Ziz2/3DKO マウスでは肺炎球菌 (Wu2 株) 感染 20 日前に PPS3 でプライミングを行なっても最近感染後以降の免疫応答は惹起されず、その後の生存率においても同週齢野生型とは有意に近い低値を示した。



(図2) 腹腔 B1-aB 細胞の加齢変化と Ziz2/3 遺伝子

③ 生体防御機能低下の予防、克服につながる指標の探索

加齢に伴う腸内細菌叢の変化にも注目し、野生型マウスを用いて、腸内フローラの変化を解析した。これまで、網羅的でバイアスのかかりにくい次世代シーケンサーに供し、複数施設で飼育した若齢マウス、老齢マウス糞便の共生細菌群のプロファイリングと細菌のメタゲノム解析を行い、若齢・老齢マウス間で腸内細菌叢に明らかな変化が普遍的に起こっていることが確認できた。一方で野生型間 (C57Bl/6) であっても飼育環境による共生細菌群のプロファイリングには加齢変化とは違うエピジェネティックな変化も見いだした。また、少数サンプルながら、メタゲノム解析も行うことができた。興味深い

ことに、老齢マウスにおいては、脂質代謝に関わるパスウェイが向上していることを示唆する結果を得た（分担研究者、佐藤の報告）。

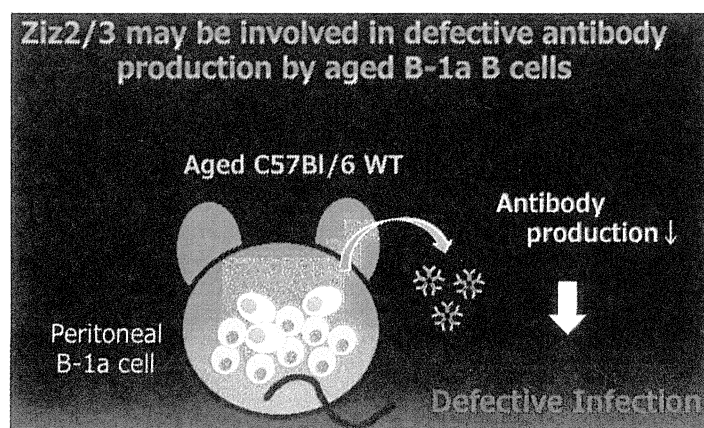
平成 28 年度について

肺炎球菌ワクチンモデルを免疫老化モデルマウス(Ziz2/3DKO マウス)、あるいは野生型老齢マウスに適用し、その効果を検証しようと試みた

D. 考察と結論

①「個体老化に伴う免疫機能低下レベルの分子的研究」

28 年度までの 3 年間、免疫記憶能の維持等にも影響するか、腸内フローラとの関連も視野に入れ検討を行なった。一方で 27 年度の後半にはあらためて赤津、森永乳業との共同研究を中心とした研究で高齢者に対して、プレ/プロバイオティックスの介入を行い、血中サイトカインの変化、便性、便からの腸内細菌叢遺伝子解析によるフローラの変化の解析を手掛けた。これまでの詳細は分担研究者報告（分担研究者、赤津の報告）にもあるが、N 数が限られた試験ということもあり、引き続き解析が継続している。高齢者における栄養介入下での腸管免疫機能評価と老齢動物モデルでの検証というアプローチについても赤津、28 年度からは腸管での各種脂質受容体群の発現変化比較および腸内代謝物比較というアプローチで木村を中心に始動し始めている。さらに加齢育成した野生型 C57Bl/6 マウスへの栄養介入試験を通して、そのメカニズムの解析を行う準備を今後に向



けて進めた。高齢者における栄養介入下での腸管免疫機能評価と老齢動物モデルでの検証というアプローチについても、加齢育成した野生型 C57Bl/6 マウスへの栄養介入試験も含め、赤津を中心に現在介入対象になる素材が宿主の免疫機能にどのように関与するのかというメカニズムの解析を今後も継続して行う準備を進めている。

(図 3)Ziz2/3 遺伝子と老化 B1-a 細胞の自然抗体産生低下との関連

「② ウイルス感染における老化免疫応答低下レベルの評価システムの開発」

感染における老化免疫応答低下レベルの評価システムの開発ではマウスにおいて、上気道の粘膜免疫と腸管粘膜免疫では加齢変化の影響が異なることが報告されている。本研究においても 27、28 年度には、加齢育成（老齢）マウスを用いてインフルエンザウイルスあるいは肺炎球菌ワクチンに対するモデルマウスの樹立を目指したが、実験動物施設棟のスペースの問題等で結果的にこの研究期間で完了できなかった。しかし、これらはぜひ、継続課題として、高齢者の罹患後の重篤度が深刻なインフルエンザウイルス（呼吸器系）とノロウイルス感染（消化器系）に対する生体防御機能を解析できる実験条件をマウスモデルシステムとして確立し、感染後の免疫応答の変化を解析することで加齢による免疫応答レベルの予防、さらに回復に向けた手立てを考察したいと考えている。

Ziz2/3KO マウスを解析した結果については、骨髄由来の未成熟なB細胞（分画 A）において、B-1 細胞への分化に影響を及ぼす結果を得ており、これらが分化した腹腔 B-1aB 細胞の自然抗体産生能、あるいは細菌感染に対する生体防御能が肺炎球菌感染モデルを用いた系で以下の点を明らかにすることができた。(1)9-13 週齢の若齢の野生型(C57Bl/6)、Ziz2/3KO マウス間、あるいは野生型の 19 ヶ月齢の老齢マウス間とのいずれにおいても腹腔内 B-1aB 細胞数や割合に有意な差は認められなかったが、IgM 陽性の自然抗体産生能において若齢 Ziz2/3KO マウスは野生型の老齢マウス同様、若齢の野生型に比べて有意な低下が見られた。老齢マウスの内在性 Ziz2 遺伝子の発現も低下していることから、Ziz2 遺伝子の発現が IgM 陽性自然抗体産生能と機能的連関があることを示唆している（図3）。さらに我々はこうした自然抗体産生能の低下は一般的に知られている B lymphocyte maturation protein-1(Blimp-1)-リン酸化 Akt を介したシグナル伝達系に起因するという結果も得ている（投稿準備中）。いずれにせよ、Ziz ファミリーが老齢マウスの感染防御に絡む免疫系の低下に何らかの関与している結果を得たので、今後はこれらの可能性を検証すべく Ziz2/3DKO マウスを中心に用いて、Ziz ファミリーとして関与する免疫老化の分子メカニズムを明らかにしていく。

「③生体防御機能低下の予防、克服につながる指標の探索」においては分担研究者の佐藤と共に共生細菌群のプロファイリングに関して、今年度はより網羅的でバイアスのかかりにくい次世代シーケンサーを用いた解析にて、複数施設で飼育した若齢マウス、老齢マウス糞便の共生細菌群のプロファイリングを行い、比較した。しかし、サンプル数が少ないために、個体差を見ているに過ぎない可能性も十分にあるため、28 年度以降に可能であれば N 数を増やして検証したいと考えている。今後はこれらの結果を免疫機能改善の指標となる栄養、老化によって変化する腸内細菌の探索を開始することで、高齢者において栄養改善と生体防御機能の変化（活性化）の関連性につなげて検討していきたい。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 28 年度

1. Hashimoto M, Asai A, Kawagishi H, Mikawa R, Iwashita Y, Kanayama K, Sugimoto K, Sato T, Maruyama M and Sugimoto M: Elimination of p19ARF-expressing cells enhances pulmonary function in mice, JCI Insight1: e88057. 2016
2. Omata Y, Tharasegaran S, Lim YM, Yamasaki Y, Ishigaki Y, Tatsuno T, Maruyama M, Tsuda L. Expression of amyloid- β in mouse cochlear hair cells causes an early-onset auditory defect in high-frequency sound perception Aging (Albany NY). 8(3):427-439 2016
3. Tsuchiya Y, Naito T, Tenno M, Maruyama M, Koseki H, Taniuchi I, Naoe Y.

ThPOK represses CXXC5, which induces methylation of histone H3 lysine 9 in Cd40lg promoter by association with SUV39H1: implications in repression of CD40L expression in CD8+ cytotoxic T cells. **Leukoc Biol.**100(2):327-338, 2016

平成 27 年度

4. Hayakawa T, Iwai M, Aoki S, Takimoto K, Maruyama M, Maruyama W, Motoyama N. SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation. **PLoS One**. 2015, 10(1):e0116480.
5. Akatsu H, Nagafuchi S, Kurihara R, Okuda K, Kanesaka T, Ogawa N, Kanematsu T, Takasugi S, Yamaji T, Takami M, Yamamoto T, Ohara H, Maruyama M. Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. **Geriatr Gerontol Int**. 2015 doi: 10.1111/ggi.12454.
6. Matsuda T, Yanase S, Takaoka A, Maruyama M.
The immunosenescence-related gene Zizimin2 is associated with early bone marrow B cell development and marginal zone B cell formation. **Immunity and Ageing**. 12(1), 2015
7. Yamakoshi, K., Katano, S., Iida, M., Kimura, H., Okuma, A., Ikemoto-Uezumi, M., Ohtani, N., Hara, E., Maruyama, M.
Dysregulation of the Bmi-1/p16Ink4a pathway provokes an aging- associated decline of submandibular gland function. **Aging Cell**, 14(4), 616-624, 2015
8. 松田剛典、丸山光生
The 2015 Ageing Summit を終えて、基礎老化研究 39(2): 69-70, 2015
9. 丸山光生 岩下雄二、杉本昌隆（共著日本語訳）、Roger B. McDonald 著、近藤 祥司 監訳 「老化生物学」 老いと寿命のメカニズム
メディカル・サイエンス・インターナショナル 83-120, 2015

平成 26 年度

10. Kishimoto M, Matsuda T, Yanase S, Katsumi A, Suzuki N, Ikejiri M, Takagi A, Ikawa M, Kojima T, Kunishima S, Kiyoi H, Naoe T, Matsushita T, Maruyama M.
RhoF Promotes Murine Marginal Zone B Cell Development **Nagoya Journal of Medical Science**. 2014 Vol.76, No.3,4
11. Hayakawa T, Iwai M, Aoki S, Takimoto K, Maruyama M, Maruyama W, Motoyama N. SIRT1 suppresses the senescence-associated secretory phenotype through epigenetic gene regulation. **PLoS One**. 2015 Jan 30;10(1):e0116480.
12. Akatsu H, Nagafuchi S, Kurihara R, Okuda K, Kanesaka T, Ogawa N, Kanematsu T, Takasugi S, Yamaji T, Takami M, Yamamoto T, Ohara H, Maruyama M.
Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. **Geriatr Gerontol Int**. 2015 Jan 22. doi: 10.1111/ggi.12454.
13. Matsuda T, Yanase S, Takaoka A, Maruyama M.
The immunosenescence-related gene Zizimin2 is associated with early bone marrow B cell development and marginal zone B cell formation. **Immunity and Ageing**. 12(1), 2015 Feb 22

14. Yamakoshi K, Katano K, Iida M, Kimura H, Okuma A, Ikemoto-Uezumi M, Ohtani N, Hara E, Maruyama M.
Dysregulation of the Bmi-1/p16Ink4a pathway provokes an aging-associated decline of submandibular gland function **Aging Cell**. 2015 Mar 31.
15. 松田剛典、丸山光生
老化にともなう免疫能変化 (Variation in immune response with aging) **Surgery Frontier** Vol.21 No.3 pp25-29, 2014

2. 学会発表

平成 28 年度

1. Maruyama M
Zizimin2 and Immunosenescence, 2016 Spring International Conference of the Korean Society for Gerontology, 16 Jun 2016, Korea
2. Matsuda T, Zou C, Takaoka A, Maruyama M
Putative physiological function of Zizimin2 and immunosenescence, Cell Symposia Aging and Metabolism, July 11, 2016, Sitges, Spain
3. Maruyama M
Our latest research findings in the field of ageing and immunity, Max Planck Institute of Psychiatry, July 14, 2016, Munich, Germany
4. Matsuda T, Zou C, Hanashiro J, Sakamoto A, Sugimoto M, Takaoka A, Maruyama M: Gene regulation of Zizimin2 and its impact on immunosenescence, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Mechanism of Aging), 27 SEP, 2016, Cold Spring Harbor, NY, USA
5. Iwashita Y, Sugimoto M, Maruyama M
Exploration and functional analysis of cellular senescence-associated long non-coding RNAs, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Mechanism of Aging), 27 SEP, 2016, Cold Spring Harbor, NY, USA
6. Maruyama M: Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock 11) and its family, IFOM, 16 September 2016, Milan, Italy
7. Maruyama M: Putative function of immunosenescence related gene, Zizimin2(Dock11) and its family, Pasteur Institute, 19 SEP, 2016, Paris, France
8. Maruyama M Cellular senescence and aging research from the standpoint of host defense or immune system, RIKEN BSPO Aging symposium, 17 Nov, 2016, Tokyo
9. Maruyama M, Sakamoto A, Matsuda T: Both Zizimin2 and 3 double knockout mouse represents impaired protective immunity against pneumococcal infection with immunosenescence The Scripps Research Institute, 23 January 2017, Florida, U.S.A.
10. 岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生: 細胞老化関連 long non-coding RNAs の探索と機能解析 第 39 回日本基礎老化学会大会、2016 年 5 月 28 日、伊勢原市
11. 岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生: Exploration and functional analysis of cellular

- senescence-associated long non-coding RNAs、日本分子生物学会、2016 年 12 月 1 日、横浜市
12. 坂本明彦、坂名城隼、高岡晃教、丸山光生 Concomitant deletion of Zizimin2/3 for mimicking impaired protective immunity in aged mice、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016 年 12 月 5 日、沖縄
 13. 坂名城隼、坂本明彦、丸山光生 The murine immunosenescence-associated gene Zizimin2 promoter region and its transcriptional regulation with aging、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016 年 12 月 6 日、沖縄
- 平成 27 年度
14. Yamakoshi K, Katano K, Iida M, Kimura H, Okuma A, Ikemoto-Uezumi M, Ohtani N, Hara E, Maruyama M. Dysregulation of the Bmi-1/p16Ink4a pathway provokes an aging- associated decline of submandibular gland function.**EMBO Workshop**, Crete, Greece, May 26-27, 2015
 15. Matsuda T, Yanase S, Matsui M, Miyazaki T, Takaoka A, Maruyama M. Immunosenescence-related gene Zizimin2 is implicated in Early BM B Cell development and splenic marginal zone B cell localization Gordon Research Conference, Jul 23, 2015, Sunday River, USA
 16. Miyazaki T, Nakagawa H, Kobatake E, Maruyama M, Kawasaki Y. Identification and analysis of critical genes to regulate life span and senescence **Gordon Research Conference**, Jul 23, 2015, Sunday River, USA
 17. Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M: Immunosenescence-Associated Gene Murine Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in B1a Cell Development in Peritoneal Cavity. A Satellite Symposium of the 4th European Congress of Immunology (Immunosenescence – Hot Topics & Interventions), Vienna, Austria, Sep. 6, 2015.
 18. Arai S, Iwabuchi N, Matsuda T, Xiao J, Abe F, Hachimura S, Maruyama M Effects of oral administration of heat-killed Lactobacillus on mucosal immunity of mice with aging The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2015, 19 Oct, 2015, Chiang Mai
 19. Maruyama M, Matsuda T, Miyazaki T, Takaoka A: PHYSIOLOGICAL PUTATIVE ROLE OF IMMUNOSENESCENCE-ASSOCIATED GENE ZIZIMIN2 AND ITS FAMILY The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2015, 20 Oct, 2015, Chiang Mai
 20. Iwashita Y, Ishizawa K, Sugimoto M, Maruyama M THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAs IN TWO DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESCENCE The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics, 2015, 20 Oct, 2015, Chiang Mai
 21. Miyazaki T, Nakagawa H, Kobatake E, Maruyama M IDENTIFICATION AND FUNCTIONAL ANALYSIS FOR CRITICAL GENES TO REGULATE LIFE SPAN AND SENESCENCE The 10th IAGG Asia/Oceania

- Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2015, 20 Oct, 2015, Chiang Mai
22. Iwashita Y, Ishizawa K, Sugimoto M, Maruyama M
THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAs IN TWO
DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESCENCE
Biology of Aging Scientific Conference, 24 Oct, 2015, Singapore
 23. Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M
Deduced Physiological function of Immunosenescence-associated gene Zizimin2
and its family **Biology of Aging Scientific Conference**, 24 Oct, 2015, Singapore
 24. 岩下雄二、石澤和也、杉本昌隆、丸山光生
二種類の細胞老化における長鎖非コード RNA のトランスクリプトーム解析
第 38 回日本基礎老化学会年会、2015 年 6 月 14 日、横浜
 25. 石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生
細胞老化関連遺伝子 TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析
第 38 回日本基礎老化学会年会、2015 年 6 月 14 日、横浜
 26. 山越貴水、片野諭、飯田万由、木村広美、大熊敦史、池本-上住円、大谷直子、原英
二、丸山光生：加齢に伴う顎下腺機能低下は Bmi-1/p16Ink4a 経路の破綻によっ
て生じる。第 38 回日本基礎老化学会大会、2015 年 6 月 14 日、横浜
 27. 鄒 岑、松田剛典、岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生
マウス免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 のプロモーター領域における機能的解析
第 38 回 日本基礎老化学会、2015 年 6 月 14 日、横浜市
 28. 松田亜沙実、勝見章、天野睦紀、永田泰之、小野孝明、大西一功、丸山光生、貝
淵弘三、清井 仁、直江知樹 血球特異的な Rho ファミリー蛋白 RhoH による
Rac の不活性化機構は T 細胞活性化 GAP (TAGAP) を介する 第 77 回日本血液学会
学術集会、2015 年 10 月 17 日、金沢市
 29. Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M
Murine Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in B1 Cell Development in
Peritoneum Cavity, 第 44 回日本免疫学会、2015 年 11 月 20 日、札幌市
 30. 鄒 岑、松田剛典、岩下雄二、杉本昌隆、丸山光生
マウス免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 のプロモーター領域における機能解析 第
38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2
日、神戸市
 31. 丸山光生
老化の分子メカニズムと関連する老年疾患
第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会 BMB2015 ワ
ークショップ、神戸、2015 年 12 月 2 日
 32. 岩下雄二、石澤和也、杉本昌隆、丸山光生
二種類の細胞老化における長鎖非コード RNA のトランスクリプトーム解析 第
38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2
日、神戸
 33. 石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生
細胞老化関連遺伝子マウス TARSH/Abi3bp のプロモーター領域の解析 第 38 回

日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸

34. 龍 訥、**丸山光生**、南山 誠、丸山和佳子、本山 昇
The depletion of FOXO3 transcription factor promotes neuronal phenotype of α -synuclein Lewy Body models. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 2 日、神戸
35. 松田亜沙実、勝見 章、天野陸紀、永田泰之、小野孝明、**丸山光生**、清井仁、直江知樹
血球特異的 Rho ファミリー蛋白 RhoH は T cell activation GTPase activating protein (TAGAP)を介して Rac を不活性化する 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年 12 月 3 日、神戸
36. 岩下雄二、杉本昌隆、**丸山光生**
THE TRANSCRIPTOME PROFILES OF LONG NON-CODING RNAS IN TWO DIFFERENT TYPES OF CELLULAR SENESCENCE
第 8 回 NAGOYA グローバルリトリート、2016 年 2 月 12 日、大府市
37. Matsuda T, **Maruyama M**
Murine Zizimin2 and Zizimin3 promote peritoneal cavity B-1b cell number and maintain pneumococcal polysaccharide-specific antibody titer in a later phase.
第 8 回名古屋グローバルリトリート、2016 年 2 月 12 日、大府市
38. **丸山光生**
役に立つ老化の基礎研究～日本の高齢者は優等生～
大同 YOU・YOU 会 2015 年 5 月 14 日、名古屋市
39. **丸山光生**
B 細胞応答と免疫記憶
名古屋大学医学部講義「免疫と生体防御」2015 年 5 月 22 日、名古屋市
40. **Mitsuo Maruyama**
Molecular Research for the Mechanism of Immunological Aging with Zizimin Gene Family, The 1st NCGG-ICAH Symposium, June 2, 2015, Obu
41. **丸山光生**
免疫系の加齢変化における牛乳摂取効果に関する研究
平成 26 年度「牛乳乳製品健康科学」学術研究報告会、2015 年 6 月 28 日、東京
42. 松田剛典、築瀬正伍、**丸山光生**
免疫老化関連遺伝子 Zizimin2 は辺縁帯 B 細胞の形成に関与する
第 38 回日本基礎老化学会、2015 年 6 月 14 日、横浜市
43. **丸山光生**
老化のメカニズムの解明に向けて
キリン株式会社講演会 2015 年 7 月 10 日 横浜市
44. Matsuda T, **Maruyama M**
Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock11) and its family.
Seminars in Genetics (CECAD Research Center, Institute for Genetics, Cologne University), Cologne, Germany, September 2, 2015.
45. **丸山光生**

- 免疫系の老化
中部大学 老化基礎医科学 第9・10 時限、2015 年 10 月 1 日、春日井市
46. 丸山光生
栄養、代謝と老化
中部大学 老化基礎医科学 第9・10 時限、2015 年 10 月 7 日、春日井市
47. Maruyama M
Immunity and Aging
Nanyang Technological University, 26 Oct, 2015, Singapore
48. Maruyama M
Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock 11) and its family.
Nanyang Technological University, 26 Oct, 2015, Singapore
49. 丸山光生
癌と老化
中部大学 老化基礎医科学 第9・10 時限、2015 年 11 月 5 日、春日井市
50. 丸山光生
老化機構の解明に向けた挑戦
エイジングメタボリズム研究会 2015 年 11 月 6 日 京都市
51. 丸山光生
健康長寿を目指した基礎老化研究の取り組みについて
不二製油株式会社 2015 年 11 月 13 日 つくばみらい市
52. 丸山光生
生体防御論
至学館大学 健康科学部栄養学科 3 年講義、2015 年 11 月 17 日、大府市
53. 丸山光生
生体防御論
藤女子大学 人間生活学部食物栄養学科第 5 限、2015 年 11 月 18 日、石狩
54. 丸山光生
実験動物を用いた基礎老化研究への取り組み
東海実験動物研究会例会、2016 年 3 月 19 日、名古屋市

平成 26 年度

55. Maruyama M: Functional analysis of Zizimin family in immune response and immunosenescence **2014 Korea-Japan Joint Symposium** and Annual Meeting of Korean Society for Gerontology, June 21, 2014, Jeju Island, South Korea
56. Iwashita Y, Harada T, Matsuda T, Sugimoto M, Maruyama M.
Putative function of a cellular senescence-related gene, TARSH/Abi3bp in cell proliferation and cancer metastasis
2014 Korea-Japan Joint Symposium and Annual Meeting of Korean Society for Gerontology, June 21, 2014, Jeju Island, South Korea
57. Maruyama M : Physiological implication of cellular senescence-related gene, TARSH/Abi3bp in cancer proliferation and metastasis. **2014 Mini-symposium**

- on “Aging and Oxidative stress” Oct. 17, 2014, Chunchoen, Gangwon-do Korea
58. Maruyama M
Physiological functional of Immunosenescence-associated gene, Zizimin2
The 4th International Symposium of Asian Society for Aging Research,
November 9, 2014, Beijing, China
 59. Matsuda T, Yanase S, Hayakawa T, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M.
Immunosenescence-associated gene Zizimin2 is involved in marginal zone B cell
localization through down-regulating migratory activity towards CXCL13.
Molecular Genetics of Aging, **Cold Spring Harbor Laboratory Meeting**, Cold
Spring Harbor, NY, USA, September 30, 2014.
 60. Iwashita Y, Harada T, Matsuda T, Terauchi K, Shimada J, Sugimoto M,
Maruyama M. Functional role of a cellular senescence-related gene, TARSH/
Abi3bp in cell proliferation and cancer metastasis Molecular Genetics of Aging,
Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Cold Spring Harbor, NY, USA,
September 30, 2014
 61. Matsuda T, Yanase S, Hayakawa T, Matsui N, Matsushita T, Takaoka A, Casola S,
Maruyama M. IMMUNOSENESCENCE-RELATED GENE ZIZIMIN2
REGULATES MARGINAL ZONE B CELL LOCALIZATION
The 2015 Ageing Summit, February 11, 2015, London, UK
 62. Matsuda T, Yanase S, Iwashita Y, Hayakawa T, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M.
Zizimin2 Promotes Marginal Zone B Cell Development.
第79回インターフェロン・サイトカイン学会, 2014年6月19日、北海道
 63. 松田剛典、岸本磨由子、築瀬正吾、勝見 章、松下 正、丸山光生
マウス RhoF は辺縁帯 B 細胞の形成を促進する
第79回インターフェロン・サイトカイン学会, 2014年6月19日、北海道
 64. 飯田万由, 片野 諭, 木村広美, 丸山光生, 山越貴水
The role of p16 in the age-related functional decline of the submandibular gland.
第37回日本基礎老化学会大会, 2014年6月27日, 愛知
 65. Matsuda T, Yanase S, Iwashita Y, Hayakawa T, Matsui N, Casola S, Maruyama M.
Zizimin2 Promotes Marginal Zone B Cell Development
第37回日本基礎老化学会, 2014年6月27日, 愛知
 66. Iwashita Y, Harada T, Matsuda T, Sugimoto M, Maruyama M.
Implication of a cellular senescence-related gene, TARSH in cell proliferation and
cancer metastasis : The 37th Annual Meeting of Japan Society for Biomedical
Gerontology, June 27, 2014, Aichi
 67. 岸本磨由子、松田剛典、築瀬正伍、鈴木伸明、池尻 誠、高木明、國島伸治、小
嶋哲人、直江知樹、丸山光生、勝見 章、松下 正: RhoF の B 細胞分化に関する
生体内での機能の解析 第76回日本血液学会学術集会 2014年10月31日大阪市
 68. Iwashita Y, Harada T, Ishizawa K, Matsuda T, Terauchi K, Shimada J, Sugimoto
M, Maruyama M. Implication of a cellular senescence-related gene, TARSH
/ Abi3bp in cellular proliferation and lung cancer metastasis

- 第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 25 日、横浜市
69. Ishizawa K, Iwashita Y, Matsuda T, Sugimoto M, Maruyama M.
Analysis of functional promoter region of a cellular senescence-related gene, TARSH: 第 37 回日本分子生物学会年会、2014 年 11 月 27 日、横浜市
70. Cen Zou, Matsuda T, Iwashita Y, Sugimoto M, Maruyama M.
Investigation and Functional Analysis of Promoter Region for Murine Immunosenescence-Associated Gene, Zizimin2:
第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 27 日、横浜市
71. Matsuda T, Maruyama M: Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in Marginal Zone B Cell Localization through Down-Regulating Migratory Activity Towards CXCL13 日本免疫学会総会、2014 年 12 月 11 日、京都市
72. 岩下雄二、原田種展、石澤和也、松田剛典、寺内邦彦、島田順一、杉本昌隆、丸山光生 Investigation of a cellular senescence-related gene, TARSH/Abi3bp in cellular proliferation and lung cancer metastasis
第 7 回 NAGOYA グローバルリトリート、2015 年 2 月 13 日、愛知
73. 石澤和也、岩下雄二、松田剛典、杉本昌隆、丸山光生: Analysis of functional promoter region of a cellular senescence-related gene, TARSH/Abi3bp 第 7 回 NAGOYA グローバルリトリート、2015 年 2 月 13 日、愛知

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明者：森田悠治、城内健太、藤原大介、丸山光生

発明の名称：乳酸菌を有効成分とする加齢による網膜細胞死を抑制するための組成物

出願日：2016 年 9 月 9 日 出願番号：特願 2016-177056

出願人：国立長寿医療研究センター、小岩井乳業株式会社、
キリン株式会社 R & D 本部健康技術研究所

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし