

長寿医療研究開発費 2020 年度 総括研究報告

基礎老年学研究拠点の育成・強化（19-1）研究  
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

主任研究者 丸山 光生 国立長寿医療研究センター 副所長

### 研究要旨

世界水準の基礎老年学研究拠点として国内外で急速に展開し始めた老年学研究への貢献を目指すものとして、本研究は長寿医療研究開発費取扱細則第 2 条に示された研究開発費で行う研究の対象範囲「a.老化の機構に関する研究」と合致する。加えて研究期間内には「b. 加齢に伴う疾患のメカニズムに関する研究」「c.加齢に伴う疾患の予防手法の開発に関する研究」に発展が大いに期待できる研究である。老化そのものを疾患と捉えることなく、**I.老化の要因、II.老化レベルの定量化、可視化**を細胞、組織における代謝機能、恒常性の維持を指標にした老化関連疾患の新規標的分子やバイオマーカーの探索を目指した。さらに、感染予防や炎症予防を指標にした **III.生理的な老化メカニズムの解明**を通して、老化やフレイルの分子機構の解明に発展させる。NCGG 内での分担研究間の連携を最重要課題とし軌道修正、班員の流動性にも配慮した。いずれにせよ「**基礎老年学研究拠点の育成・連携強化**」を最大限意識して以下の研究内容を 3 本柱において時系列的に研究を推進した。

- 1 老化の要因、細胞老化、癌抑制、サルコペニア等の分子機構解明に関する基礎老化研究
- 2 加齢に伴う生体機能の変化とその虚弱(フレイル)、低下に関する個体老化の基礎老化研究
- 3 実験モデル生物を用いた栄養、炎症制御を介する老化疾患の制圧につながる基礎老化研究

主任研究者、分担研究者を含め本研究に関わるヒト試料を対象とする研究は含まれていない。また、NCGG の実験動物施設棟に固有の加齢育成動物を個体としての供給に留めず、研究所内、将来的には国内外の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究の対照動物としての組織、細胞、遺伝子の維持、解析を進めることで、加齢育成個体の提供、さらには国内外の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究、寿命研究の基盤にすべく実験動物施設棟における個体の一括加齢育成を目指し、実験動物を用いた老化・加齢研究の均てん化に努めた。すべての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、的確に管理した。さらに一部のウイルス株や細菌を用いた感染実験においては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、適切に実施してきた。

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

杉本 昌隆	国立長寿医療研究センター	老化機構研究部
山越 貴水	国立長寿医療研究センター	老化機構研究部
小木曾 昇	国立長寿医療研究センター	実験動物管理室
佐藤 亜希子	国立長寿医療研究センター	中枢性老化・睡眠制御研究 PT
清水 孝彦	国立長寿医療研究センター	老化ストレス応答研究 PT
本山 昇	梶山女学園大学	
山下 均	中部大学	

## A. 研究目的

老化は時間経過に伴って不可逆的に進行するすべての細胞、組織、臓器の恒常性と再生能力の低下に付随した形態的・生理的な衰弱現象であるだけでなく、癌や心疾患、動脈硬化性疾患や代謝疾患、認知症等を含む様々な老化関連疾患の最大のリスクと捉えられている。すなわち、本研究の根幹である「疾患と切り分けた老化そのもののプロセスやメカニズムの解明やエビデンス」を元に老化を制御することは、健康寿命の延伸という観点から社会的にも極めて重要な目的である。一方で老化現象として捉えられる表現型は組織間で大きく異なり、ゲノム、エピゲノム研究を含めた老化の分子メカニズムに関する統合的な理解が求められる。よって本指定研究の研究対象範囲としては長寿医療研究開発費取扱細則第2条に示された「a 老化の機構に関する研究」に属し、「I.老化の内的、外的要因の解明」、「II.老化レベルの定量化、可視化」について様々な細胞、組織における代謝機能、恒常性の維持を指標にした老化関連疾患、あるいは組織、細胞の老化、個体老化に特有のあるいは相関する新規ターゲット分子やバイオマーカー遺伝子の探索を目指した。さらに「I」、「II」の進捗、成果と並行して、感染や炎症予防を指標に老化やフレイルの分子機構の解明を含めた「III.生理的な老化メカニズムの解明」につなげる事を目的に据えている。具体的にはNCGGで行う基礎老年学として「研究内容の成熟」と「社会実装研究の促進」を最大限意識して以下の研究内容を3本柱において時系列的に研究を推進する。

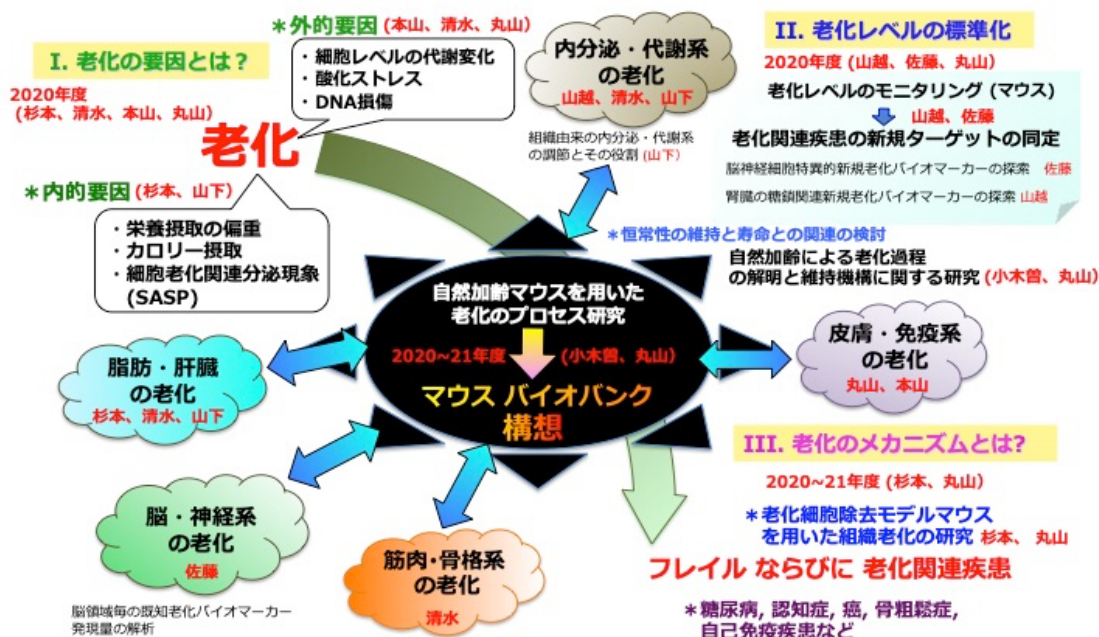
- ① **老化の要因、細胞老化、癌抑制、サルコペニア等の分子機構解明に関する基礎老化研究**
- ② **加齢に伴う生体機能の変化とその虚弱（フレイル）、低下に関する個体老化の基礎老化研究**
- ③ **実験モデル生物を用いた栄養、炎症制御を介する老化疾患の制圧につながる基礎老化研究**

また本研究を遂行するに不可避な点としては、NCGGの実験動物施設棟に固有の加齢育成動物を個体としての供給に留めず、研究所内、将来的には国内外に存在する種々の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究の対照動物としての組織、細胞、遺伝子の維持、解析を進めることで、実験動物を用いた老化・加齢研究の均てん化にも努め流事ができる点である。加えて、**基礎老年学研究拠点の育成・連携強化**には個人研究が行う共同研究とは異なる意味でNCGG発の老化セミナーや合同シンポジウムの定期開催といった**研究機関単位での情報交流の促進**が必要であり、分担研究者を含めた研究班主導の活性化企画立案ワーキングの設置も計画していた。同時に「研究拠点としての知名度の向上」に向けた動きとして既存の日本基礎老化学会を始め関連老年学会への積極的な参加、貢献も本研究目的においては重要かつ独創的な点である。これについては本指定研究第一期の形成期から継続的に行う研究環境の整備、充実に加えて、拠点全体では有能な人材の招聘を含めた積極的な研究領域の拡大を目指した。

## B. 研究方法

基礎老年学研究拠点 NCGG で行う基礎老年学としての 2016 年度からの基礎老年学研究拠点の形成期(~2018 年度の 3 年間)に積み上げた基盤のもとに研究内容の成熟と社会実装研究の促進を最大限意識して、以下の研究内容を「A.研究目的」に掲げた①~③の 3 本柱において時系列的に研究を推進した。全体研究では、前期に自然加齢モデルマウスとして C57Bl/6 野生型マウス(雌雄)3 ヶ月ごとに 3 ヶ月齢から 24 ヶ月齢まで 8 群にわけて継時的に組織(大脳、小脳、胸腺、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、空腸、生殖器(卵巣、精巣))のサンプリングを行った。2020 年度も引き続き、これら採取した試料を用いて老化(自然加齢マウス)の指標候補となる遺伝子、分子、組織レベルの解析を行った。またこれらの横断的解析に加えて、第二期の今期から始めた末梢血や糞といった同じ個体を 3 ヶ月ごとの時系列にそってサンプリング縦断研究試料の採取も行ってきた。一方で、マイクロアレイ・RNAseq 解析、凍結切片組織を用いた HE、免疫染色による個体老化の指標、プロセスの解析を通して、外部への資料の提供、情報の公開を目指した。最終的には国内外の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究、寿命研究の基盤にすべく実験動物施設棟においては加齢育成個体の提供、さらには個体の一括加齢育成を目指し、引き続き、老齢、老化モデルマウスの飼育環境、管理に関する研究、整備を継続してきた。

## 基礎老年学研究拠点の育成・連携強化(19-1) 2020~2021年度



(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分担研究者を含め、ヒト試料を対象とする研究は含まれていない。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て確実に管理した。さらに一部、免疫老化関連遺伝子欠損マウス、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)あるいは細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、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。本申請研究全体については2020年度研究開始前には全て所定の手続きを申請、審査終了後の承認を得て遂行した。その他、移動等を伴う遺伝子組換え体の扱いについてはカルタヘナ議定書に基づく「遺伝子組換え生物等の使用に規則による生物多様性の確保に関する法律」に従って遂行した。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・準備されてきた。

### C. 研究結果

総括研究報告では全体研究として、NCGGの実験動物施設棟に固有の加齢育成動物を個体としての供給に留めず、研究所内、将来的には国内外の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究の対照動物としての組織、細胞、遺伝子の維持、解析を進めることで、加齢育成個体の提供、さらには国内外の老化関連遺伝子改変マウスの加齢研究、寿命研究の基盤にすべく実験動物施設棟における個体の一括加齢育成を目指し、実験動物を用いた老化・加齢研究の均てん化に努めてきた。本研究ではC57BL/6NCrSlc (B6N) およびBALB/cCrSlc (BALB/c) マウスの4週齢(雌雄各75匹)を購入して、組織の保存を中心とした基礎データを蓄積してきた。とりわけ、これまでの横断研究的試料採取では考察が困難であった血清中のタンパク質を含めた代謝産物の変化や次世代シーケンス解析を用いての採糞による腸内細菌叢の加齢変化を同一個体で解析できる縦断的試料採取を目的とした加齢飼育を始めており、2021年2月末時点で、3,6,9,12,15,18ヶ月齢のマウス組織サンプルを採取してきた。さらに分担研究者の小木曾を中心にモデル動物の長期飼育(1年以上)におけるRefinement(苦痛の軽減)に配慮した適正な飼育環境を設定するためのエビデンス集積にも努めてきた(一部、小木曾の報告の項を参照)。

#### 1. 行動学的解析(ロータロッド試験、握力試験、行動観察等)

ロータロッド試験におけるB6Nマウスでは、3ヶ月齢までの走行時間(208.6±61.4s)をピークとして、それ以降の月齢では減少傾向にあった。

#### 2. 生理学的解析(生存率、体重測定、体温等)

現在までの生存率(20ヶ月齢)は、B6Nマウス雄90.5%、雌86.6%、BALB/cマウス雄73.3%、雌93.3%であった。12ヶ月齢時と同じくBALB/cマウス雄の生存率の減少傾向が顕著である。

#### 3. 病理・形態学的解析(剖検所見、病理組織)

剖検数は42例(B6N:17例、BALB/c:25例)であった。特にBALB/cマウスの雄の死亡(20例)が顕著であった。B6Nマウスでは雌の3例の死亡が確認された。推定される死因は、加齢に伴う病変ではなく、環境要因(ファイティング等)による炎症と推察された。

以上の解析結果から、今の段階での加齢に伴う病態は見られていないが系統や性別の特性が明らかとなった。これらは研究資源としてマウスの組織を保管・管理するマウス臓器バンクの設立に向けた基礎データとしても大変有用であると考えている。

引き続き、その他の個別の成果としては、

#### ①老化の要因、細胞老化に関する基礎老化研究(丸山、杉本、本山)

杉本を中心として加齢依存的なマウス肺組織の生理機能及び遺伝子発現の変化について解析

を行ってきた。ヒトやマウスの肺組織の老化過程では、組織弾性の低下が特徴的に観察され、マウスにおける肺組織弾性の低下は雌雄ともに、性成熟後加齢依存的に生じることを確認した。さらに、肺組織に遺伝子発現の加齢性変化を RNA シークエンスにより解析を行った。これまでの先行研究で横断的個体から収集した結果をもとに、3、6、12、24 ヶ月齢の雄性マウス肺組織の RNA シークエンスを完了した。クラスター解析の結果 3 ヶ月と 6 ヶ月齢の間には大きな変化は認められなかったが、6 ヶ月以降は徐々に遺伝子発現の変化が見られ、12 ヶ月と 24 ヶ月齢の間では特に大きな変動が認められた。RNA シークエンスのデータから、生理機能変化と関連付けられた遺伝子発現の変化について引き続き、分析を行った。一方、本山が進めている FOXO-SIRT 1 および、その関連因子の遺伝子発現の加齢変化を RT-PCR で定量する研究に関してはプライマー等、PCR の条件設定ができたものの、今年度に入ってからコロナ禍の影響が厳しく、在宅勤務の多い中、研究そのものに半年近い遅延が生じタコとも合わせて報告する。

### ②加齢に伴う生体機能変化に関する個体老化の基礎老化研究 (山越、佐藤、山下)

山越は自然加齢マウスの腎臓と脾臓において糖鎖に着目した老化のマーカーを見つけることを目的とし、自然加齢マウスから組織のサンプリングを行い、老化の継時的変化を追って解析した。今回は C57BL/6N マウスにおける腎臓の RNA シークエンス解析を行った。ピアソン相関分析から、比較的若い 3 ヶ月齢と 6 ヶ月齢のマウス腎臓については類似した遺伝子発現パターンを示すが、12 ヶ月齢と 24 ヶ月齢の発現パターンは若いマウスと比べて異なり、特に 24 ヶ月齢では大きな変化が見られた。このことからマウス腎臓においては、12 ヶ月齢以降に遺伝子発現に大きな変化が生じるものと考えられた。佐藤は既存の老化バイオマーカーである p16INK4a と interleukin (IL)-6 の mRNA 発現量を、老齢および若齢マウスの 7 つの脳領域 (嗅球、海馬、視床、視床下部、大脳、小脳、脳幹) で測定した。その結果、p16INK4a 発現量は、いずれの脳領域においても、老齢マウスでは若齢マウスと比較して高い値が示された。一方、IL-6 発現量には、脳領域特異的な加齢変化が認められた。また、ピアソンの積立相関解析から、p16INK4a と IL-6 の mRNA 発現量の間には、相関関係が極めて低い ( $r=0.0413$ ) が示された。現在、既存のバイオマーカーの他に、新規の老化バイオマーカーとなりうる候補分子の発現変化も検討しており、これら候補分子の細胞内局在とその加齢変化も現在検討中である。中部大学の山下は肝臓に注目し、FGF21 および 36B4 の mRNA レベルを解析した。その結果、FGF21 の発現レベルは加齢とともに上昇すること、その発現レベルには性差があることを明らかにした。

### ③実験モデル生物を用いた栄養、ストレス、炎症制御を介する老化疾患の基礎老化研究 (清水、小木曾、丸山)

清水は心臓組織での老化ストレス応答関連分子 (ATF4, Lmna, Lmnb, Ink4a, Sirt6) の加齢に伴う遺伝子発現変化 (3 ヶ月齢から 24 ヶ月齢) を解析した。各関連分子特異的なプロンプトを用いて、Ink4a 遺伝子の発現を対照に RT-PCR 解析を行った。ATF4, Lmna, Lmnb, Sirt6 遺伝子は、3 ヶ月齢に比べ、6~9 ヶ月齢で発現が減少し、その後発現が回復するが、若齢時と同等のパターンを示した。こうした結果は老化ストレス応答関連遺伝子が加齢に伴い増減するだけでなく、複雑な発現動態を示すことを示唆する。腸内フローラと免疫老化の関連について

は、自然加齢マウス個体の糞便を採取してのメタゲノム解析や腸内細菌代謝産物に焦点を当てたメタボローム解析等のシステム生物学的手法を駆使し、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(丸山)も今年度から計画して採糞を今年度は行った。一方「老齡、老化モデルマウスの飼育環境、管理に関する基礎老化研究」という事では小木曾を中心に全体での研究計画でも記載したように施設棟内加齢育成動物(マウス)の飼育環境、管理に関する基盤整備と NCGG 内の老化モデルマウスの加齢研究に関する実態、希望の調査・検討している。具体的には個体レベルを中心に生理学的、行動学的、病理・形態学的な解析による老化のメカニズムの解明を進めてたいと考えていた。

#### **D. 考察と結論**

「基礎老年学研究拠点の形成」としてスタートした本研究は高齢化社会の健康長寿化における科学的議論の共通プラットフォームとして、NCGG が我が国の基礎老化研究を率先して牽引する基礎老年学研究拠点となる実績の蓄積を目指してきた。国立長寿医療研究センター研究所に属する研究者を中心として、まずは基礎的な老化研究を系統的に行う体制を整え、広範な老化科学を統合的に研究する国内外の研究拠点化の足場をさらにステップアップさせた

「基礎老年学研究拠点の育成と発展」という視点で3年計画の2年目の研究をこれまで持続的に継続してきたが、次年度の継続が叶わなかった事は大変残念に考え、主任研究者として猛省している。研究の進捗でも報告したが、2020年度に入ってから SARS-CoV-2 パンデミックの影響で国内外の研究者との情報交換に制限が生じたのみならず、本研究班の一部の研究者においてはこの今期予定されていた研究が滞った事は一過的には全体の進捗には影響を及ぼしているが、現在までに予定していた自然加齢プロセスの血清や採糞については順調に研究を進め流事ができたことは朗報と考えている。そして、本研究の成果としての一つとして、昨今、急速に展開し始めたライフサイエンスとしての老化研究に対しても、他の研究組織、機関とのコンソーシアム形成について十分に貢献でき、今後は大学、国立研究所、また民間企業とも連携を図ることで間接的には行政や健康長寿社会の実現に向けた高齢者の医療、保健、福祉の向上につながる効果も大いに期待している。基礎老化研究者としても研究協力を中心とした人的交流に力を注いだ組織の強化に努めるべきで、そのためには特定の研究テーマの推進に留まらない研究所発の指定研究の継続を切に懇願したい。一方で、同時に実験モデル生物としての老齡、あるいは老化モデルマウスの飼育環境、管理等では日本のイニシアチブを取るべく施設の改善、ルール作りも進めべきである。形は変われども、このような研究は継続することで、基礎老化研究成果を臨床老年学研究へつなげるために研究資源としてマウスの組織を保管・管理するマウス臓器バンクの設立も長期的展望の元で続けなければならないものであると考える。

#### **E. 健康危険情報**

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakamoto A, Maruyama M  
Contribution of DOCK11 to the Expansion of Antigen-Specific Populations among Germinal Center B Cells.  
*Immunohorizons*. 2;4(9):520-529, Sep, 2020
- 2) Akatsu H, Manabe T, Kawade Y, Tanaka H, Kanematsu T, Arakawa K, Masaki Y, Hishida C, Kanesaka T, Ogawa N, Hashizume Y, Tsuneyama K, Ohara H, Maruyama M, Yamamoto T.  
Iron deposition in autopsied liver specimens from older patients receiving intravenous iron infusion.  
*PLoS One*. 4;15(8): e0237104, Aug, 2020.
- 3) Kawaguchi K, Kim SE, Sugiyama D, Sugimoto M, Maruyama M  
Age-associated alterations in murine dermis through inflammatory response with mitochondrial DNA deletions. *Geriatrics & Gerontology International*. 19: 451–457, 2019
- 4) Kim SE, Kawaguchi K, Hayashi H, Furusho K, Maruyama M  
Remission Effects of Dietary Soybean Isoflavones on DSS-Induced Murine Colitis and an LPS-Activated Macrophage cell Line. *Nutrients* 11, 1746, 2019
- 5) Maruyama M, Sakamoto A, Morita Y, Takaoka A  
Immunosenescence: The Forefront of Infection and Trophic Control  
*Yakugaku Zasshi*. 2020; 140(3): 391-393.
- 6) 錦見昭彦、丸山光生  
老化が免疫系に及ぼす影響  
*医学のあゆみ*, 273 (13) : 535-540, 2020
- 7) 錦見昭彦, 丸山光生 リンパ球の老化と SASP 老年内科 2 : 631-637, 2020
- 8) 古庄克宏 丸山光生  
免疫系の老化-Inflammaging における核酸センサーの役割を中心に-  
*Geriatric Medicine 老年医学* 57(8):787-790, 2019
- 9) 古庄克宏 丸山光生 三宅健介  
TLR 7/8 による核酸認識機構およびそれらの関連する炎症病態  
*炎症と免疫* 9月号 vol.27no.5:2-6(358-362), 2019
- 10) 亀山昭彦、松野裕樹、飯田真由、丸山光生、渡邊淳、山越貴水  
分子マトリックス電気泳動で解明する唾液腺ムチンの老化に伴う変化  
*電気泳動*, 2019 年 63 巻 2 号 p. 55-61, 2019
- 11) 坂本明彦、丸山光生  
決定版 阻害剤・活性化剤ハンドブック, p64, 羊土社, 2019 年 09 月 25 日

### 2. 学会発表

- 1) Yamakoshi K, Kameyama A, Nishijima R, Maruyama M

- Analyses of mucins in submandibular gland during aging in mic.  
第 71 回日本電気泳動学会総会, 2020 年 11 月 12 日, 東京, (Web 開催)
- 2) 坂本明彦、丸山光生  
老齡マウスの液性免疫不良における DOCK11 の寄与  
第 43 回日本基礎老化学会大会, 2020 年 5 月 27-28 日, 長崎 (誌面開催)
  - 3) 亀井優香、川口耕一郎、渡辺憲史、錦見昭彦、松田一成、杉本昌隆、丸山光生  
老化細胞可視化除去モデルマウスを用いた皮膚老化解析への試み  
第 43 回日本基礎老化学会大会, 2020 年 5 月 27-28 日, 長崎 (誌面開催)
  - 4) 渡辺憲史、亀井優香、五十嵐美樹、杉本昌隆、木村郁夫、丸山光生  
自然加齢マウスにおける水溶性イソフラボン摂取とその効果  
第 43 回日本基礎老化学会大会, 2020 年 5 月 27-28 日, 長崎 (誌面開催)
  - 5) 川口耕一郎、古茂田かおり、三河隆太、丸山光生、浅井あづさ、杉本昌隆  
Alveolar senescence promotes lung metastasis of melanoma cells.  
第 43 回日本基礎老化学会大会, 2020 年 5 月 27-28 日, 長崎 (誌面開催)
  - 6) 錦見昭彦、丸山光生  
新規老化細胞可視化マウスの作製と老化細胞における糖鎖の発現パターン  
第 93 回日本生化学会大会, 2020 年 9 月 16 日, (Web 開催)
  - 7) Maruyama M. Infrastructure and Platform Building for Geroscience in Japan Asian  
Geroscience Conferences 25 May, 2019 Shenzhen China
  - 8) Maruyama M. Infection and tropic control on Immunosenescence 2019 Spring  
International Conference of the Korean Society for Gerontology and Korea-Japan Joint  
Symposium 27 June, 2019 Seoul Korea
  - 9) Akatsu H, Kawabe Y, Arakawa K, Masaki Y, Tanaka H, Kanematsu T, Hashizume Y,  
Tsuneyama K, Manabe T, Ohohara T, Maruyama M, Fukushima NST team  
How Risky of Intravenous Iron Administration? (Analysis of Iron Deposition By 157  
Pathological Liver Tissues) 41st ESPEN Congress on Clinical Nutrition & Metabolism  
Sep 2 2019 Krakow, Poland
  - 10) Kawaguchi K, Kim SE, Sugiyama D, Sugimoto M, Maruyama M. Age-associated  
alterations in murine skin involving inflammatory response with mitochondrial DNA  
deletions ICSA 2019 in Conference Sep 11 2019 Athens, Greece
  - 11) Kawaguchi K, Kim SE, Sugiyama D, Sugimoto M, Maruyama M. Age-associated  
alterations in murine dermis through inflammatory response with mitochondrial DNA  
deletions 11th IAGG AOR congress Oct 26 2019 Taipei, Taiwan
  - 12) Maruyama M. Current Aging Research and Society in Japan The 2nd International  
Conference on Biomedical Health in Beijing, UNESCO, Dec 16 2019 Beijing, China
  - 13) Kim SE, Morita Y, Sakamoto A, Maruyama M. Inflammation and trophic control on  
immunosenescence. The 42nd Annual Meeting of the MBSJ, workshop, Dec 4 2019,  
Fukuoka Japan
  - 14) Maruyama M. The nutritional interventions on the basic mechanisms of aging and  
age-related diseases. Conclusion The 42nd Annual Meeting of the MBSJ, workshop Dec 4



2019, Fukuoka Japan

- 15) 亀井優香、川口耕一郎、金湘殷、保田朋波流、真下知士、杉本昌隆、丸山光生  
老化細胞可視化除去マウスの作製と免疫老化機構の解明 第 42 回日本基礎老化学会大会  
2019 年 6 月 7 日 仙台市
- 16) 金湘殷、亀井優香、木村郁生、國澤 純、丸山光生  
水溶性大豆イソフラボンが腸内細菌叢に与える影響と加齢変化  
第 42 回日本基礎老化学会大会 2019 年 6 月 7 日 仙台市
- 17) 山越貴水、亀山昭彦、西島里咲、飯田万由、丸山光生  
ポリコームタンパク質 Bmi-1 による顎下腺 $\Delta$ チン糖鎖構造の制御  
第 42 回日本基礎老化学会大会 2019 年 6 月 8 日 仙台市
- 18) 坂本明彦、丸山光生  
B 細胞の免疫応答における DOCK11 の関与  
第 42 回日本基礎老化学会大会 2019 年 6 月 8 日 仙台市
- 19) 川口耕一郎、金湘殷、杉山大二郎、杉本昌隆、丸山光生  
皮膚の自然老化における慢性炎症の分子機構解析  
第 42 回日本基礎老化学会大会 2019 年 6 月 8 日 仙台市
- 20) 坂本明彦、錦見昭彦、高岡晃教、丸山光生 抗原特異的 B 細胞の増殖における DOCK11  
の寄与 第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 6 日 福岡市
- 21) 亀井優香、川口耕一郎、小谷祐子、松田一成、保田朋波流、真下知士、杉本昌隆、丸山  
光生 老化細胞可視化除去モデルマウスを用いた皮膚老化解析への試み第 42 回日本分  
子生物学会年会 2019 年 12 月 6 日 福岡市
- 22) Sakamoto A. Maruyama M. Contribution of DOCK11 to the expansion of  
antigen-specific B-cell populations. The 48th Annual Meeting of the JSI Dec 12 2019  
Hamamatsu, Japan

## 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