

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)

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

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。一方で高齢者の多くをアドホック的に患わず感染症に対する生体防御レベルをどう制御すれば「ちょっとした病気に強い高齢者」を増やすことができるかという命題には免疫系の老化に関しての分子・細胞レベルでの研究が不可避である。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。その上で研究期間内に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

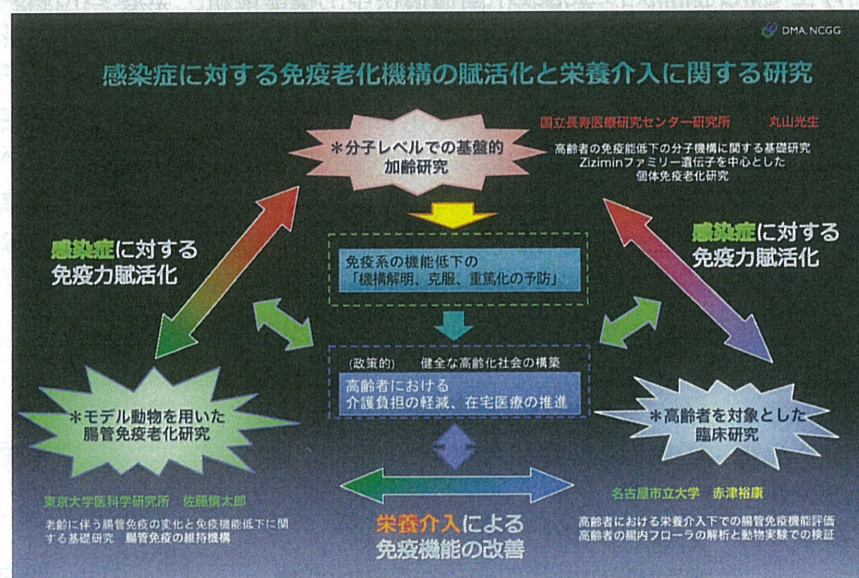
赤津 裕康 名古屋市立大学大学院医学研究科

特任教授

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2年目にあたる27年度は具体的に、この2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年度以降、さらに発展する形で「生体防御機能低下の予防、克服につながる指標の探索」に繋ぐ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解析を計画している。上記①と②に関する研究として、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関する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、「感染症を指標にした個体老化の分子的研究」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うことにしている。



(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「26-22 班」との連関

B. 研究方法

本研究課題開始の昨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う。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。これからは、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、比較する。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を検討する。

研究協力者として 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、さらに今年度からは森永乳業株式会社に加えて KIRIN 株式会社が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化の可能性についての腸管免疫系解析に関して新井、及び桐浴が一部参加した。

(倫理面への配慮)

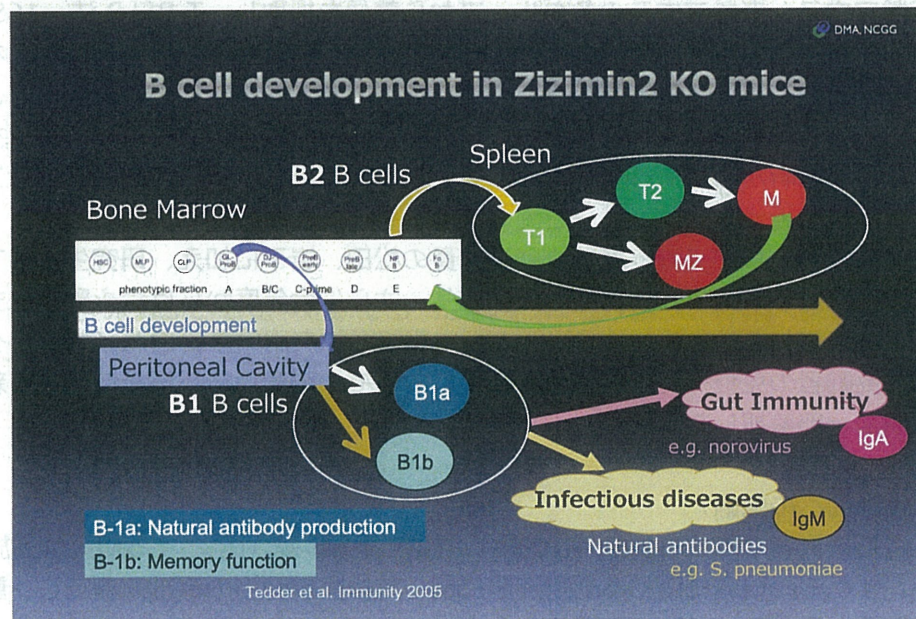
主任研究者の属する施設(NCGG)ではヒト試料を対象とする研究は実施していない。すべての研究に関わる動物実験に関しては実験動物の福祉を順守し、動物愛護上の配慮を踏まえ、的確に管理されたもとで実施した。具体的には実験動物の使用、及び処分に関しても苦痛の軽減等、倫理上の問題はすべて、独立行政法人国立大学実験動物施設協議会指針等に基づき、また、遺伝子改変動物の扱いについてはカルタヘナ条約を遵守した適切な拡散防止措置も施した上で、当該研究施設の倫理委員会で承認を受けた後に各研究機関が定めた動物実験ガイドラインに則って実施した。さらに機能的老化モデルマウス(免疫老化関連遺伝子欠損マウス)、あるいはMEF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、適切に実施している。

C. 研究結果

① 個体老化に伴う免疫機能低下レベルの分子的研究

昨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継続し、免疫応答機能を相対化できる指標を探索している。特に腸管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。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。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。28 年度を含め、今後はこのことも検証するために、肺炎球菌ワクチンモデルをこうした免疫老化モデルマウス、あるいは野生型老齢マウスに適用し、その効果を検証していく予定である。



(図 2) Ziz2KO マウスを用いた B 細胞分化における免疫老化との関わり

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る。本年度は、現在までに Ziz2KO マウス、Ziz2,3DKO マウスにおいて腹腔内 B1-a,b 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一つを構築したいと考えている。また免疫応答能の解析として、現在、肺炎球菌血清型 3 型莢膜糖鎖(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 マウスでは免疫後 14 日の抗原特異的な IgM 抗体の産生が低下していることを確認した。

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（C57/Bl6）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ており、今後は給餌成分、施設環境面も考慮し、詳細を検証していく。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。

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」に関しては28年度に向けて、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する。一方で今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に着手した。詳細は分担研究者報告（赤津の稿）にもあるが、N数が限られた試験ではあったが、現在まだ解析中という結果を得ている。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を中心に現在進めている。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来年度に向けて進めている。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、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28年度以降に行う準備を進めている。

「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」については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おいてはマウスにおいて、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おり、28年度以降には、インフルエンザウイルスワクチンモデルと肺炎球菌ワクチンモデルを老齢マウスに適用し、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する予定である。同時に丸山を中心に企業との共同研究として、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進めている。これまでに若齢対照個体を用いてプロバイオティックスの介入による腸内環境における分泌型 IgA 量に効果が見られており、今後はそのメカニズムの解明も含めての老齢個体での結果を期待している。

Ziz2KO マウスを解析した結果については、骨髓由来の未成熟な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-1a,b 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を中心に Ziz

ファミリーが何らかの関与している可能性を検証すべく、今後は Ziz2、3 ダブルノックアウト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

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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
5. Tsuchiya Y, Naito T, Tenno M, **Maruyama M**, Koseki M, Taniuchi I, Naoe Y.

Pharmaceuticals (Basel). 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. *J Leukoc Biol.* 2016 Feb 19. pii: jlb.1A0915-396RR.

6. 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). 2016 Mar;8(3): 427-440.
7. 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
8. **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

2. 学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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, September 6, 2015.

5. 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 October, 2015, Chiang Mai
6. Maruyama M, Matsuda T, Miyazaki T, Takaoka A
PHYSIOLOGICAL PUTATIVE ROLE OF IMMUNOSENESCENCE-ASSOCIATED GENE ZIZMIN2 AND ITS FAMILY
The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2015, 20 October, 2015, Chiang Mai
7. 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 October, 2015, Chiang Mai
8. 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 October, 2015, Chiang Mai
9. 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 October, 2015, Singapore
10. Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M
Deduced Physiological function of Immunosenescence-associated gene Zizmin2 and its family
Biology of Aging Scientific Conference, 24 October, 2015, Singapore
11. 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
12. 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

13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. **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
20. 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
21. 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

22. 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
23. 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
24. 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 SENESENCE
第 8 回 NAGOYA グローバルリトリート、2016 年 2 月 12 日、大府市
25. 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
26. **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
27. **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
28. **Mitsuo Maruyama**
Molecular Research for the Mechanism of Immunological Aging with Zizimin Gene Family The 1st NCGG-ICAH Symposium, June 2, 2015, Obu
30. **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

31. 丸山光生
分子・細胞レベルにおける老化のしくみの解明をめざして
分子総合医学専攻 老化基礎科学講座 平成 27 年度名古屋大学大学院医学系研究
科修士課程入試説明会 2015 年 7 月 4 日 名古屋市
32. 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
33. 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.
34. 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
35. 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
36. **Maruyama M**
Immunity and Aging
Nanyang Technological University, 26 Oct, 2015, Singapore
37. **Maruyama M**
Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock 11) and its family.
Nanyang Technological University, 26 Oct, 2015, Singapore
38. 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
39. 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
40. 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

41. 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

42. 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

43. 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

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