長寿医療研究開発費　平成 30 年度　総括研究報告（総合報告及び年度報告）

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（28－39）

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

３年間全体について

本指定研究は国立長寿医療研究センター（NCGG）における基礎から応用までの老化に関連した研究を集約、発展させ、国内外で急速に展開し始めた老年学研究への貢献をめざすものとして、本指定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、「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」の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、28 年度から 30 年度までの 3 年間、一貫して「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ターゲットやバイオマーカーの探索を行った。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 内の分担研究者間との連携を最重要課題とし、研究班としての達成目標を明確にするために、軌道修正、班員の流動性にも配慮した。具体的には分担研究者の再生再建医学研究部の橋本有弘部長が 28 年度で研究所を定年離職された反面、29 年度からは中枢性老化・睡眠制御研究プロジェクトチームの佐藤亜希子プロジェクトリーダーを加え、「NCGG で行う基礎老年学としての**研究テーマの集約化**」と「**出口戦略の明確化**」を最大限意識し、以下の研究内容を 3 本柱として時系列的に研究を進めた。

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繋がる基礎老化研究

特に、基礎老年学研究の拠点化に必須な 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、「**実験動物を用いた老化・加齢研究の均てん化**」にも積極的に取り組んでいる。

平成 30 年度について

平成 30 年度も引き続き「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ターゲットやバイオマーカーの探索を行った。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。

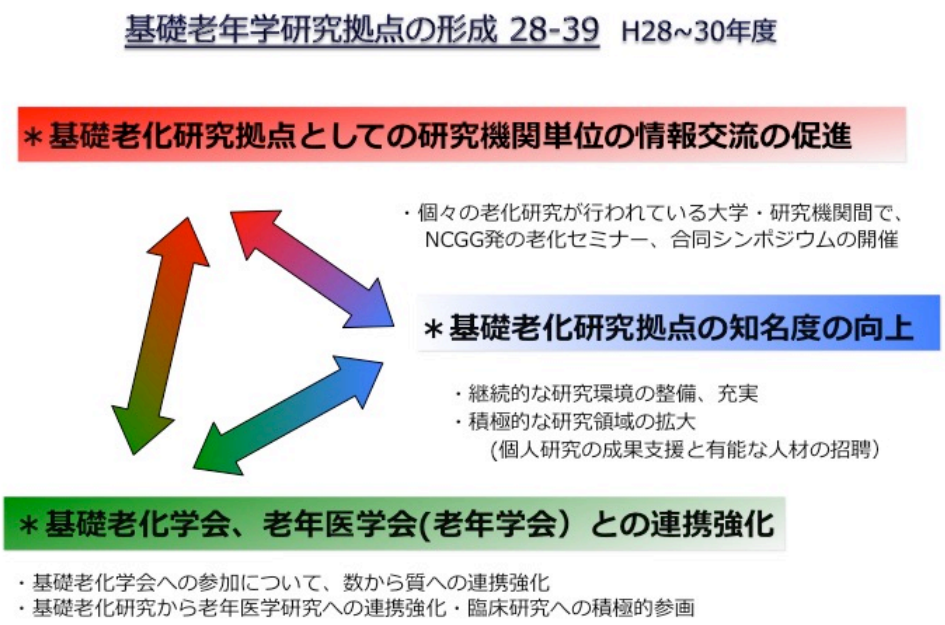
主任研究者

丸山　光生	国立長寿医療研究センター	副所長	

分担研究者

橋本　有弘	国立長寿医療研究センター	再生再建医学研究部(部長)(平成28年度のみ)	
松下　健二	国立長寿医療研究センター	口腔疾患研究部（部長）	
小木曽　昇	国立長寿医療研究センター	実験動物管理室（室長）	
杉本　昌隆	国立長寿医療研究センター	老化機構研究部（室長）	
山越　貴水	国立長寿医療研究センター	老化機構研究部（室長）	
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(PL)	（平成 29、30 年度のみ）
本山　昇	椙山女学園大学	生活科学部	（教授）

研究期間　平成 28 年 4 月 1 日～平成 31 年 3 月 31 日



A．研究目的

老化は、時間経過に伴って不可逆的に進行し、すべての細胞、組織、臓器の恒常性と再生能力の低下が付随した形態的・生理的な衰弱現象であるだけでなく、癌や心臓病、認知症を含む様々な老化関連疾患のリスクとなる。すなわち、老化機構の解明ならび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である。「NCGG で行う基礎老年学としての研究テーマの集約化」と「出口戦略の明確化」を最大限意識し、以下の研究内容を上記「研究要旨」に掲げた①～③の 3 本柱において、この 3 年、時系列的に研究を進めてきた。全体研究ではモデル動物(マウス)、あるいは樹立培養細胞株を用い、加齢に伴う免疫応答、骨格筋、歯周組織の低下メカニズムについて NCGG 内での連携した研究の進捗を常に確認しながら、推進してきた。老齢個体における免疫応答の低下と細胞老化との関連についての解析では、特に免疫応答低下の原因の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て解析を行った。不死化成人ヒト筋樹立細胞および高齢者筋細胞を用いて、分化状態およびストレス刺激存在下で、ヒト筋細胞が産生する分泌因子の全容を明らかにする事を目指した。加えて、サルコペニア患者骨格筋組織から、筋幹細胞の分離・培養、さらには不死化を試み、DNA および抗体アレイ解析等の網羅的スクリーニングを行い、遺伝子タンパク質の発現、機能解析を通して、その性質を成人および高齢者筋細胞と比較した。歯周組織の加齢変化に関しても、老齢個体を用いた遺伝子発現プロファイルの解析、老化関連遺伝子の同定と歯周病病態への関与についても検討した。また、薬剤によるドライマウス誘発性を in vitro および in vivo の実験系で検証を行う一方で、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老齢、老化モデルマウスの飼育環境、管理に関して、まずは野生型 C57Bl/6 マウスの自然加齢変化に伴う遺伝子、細胞、組織レベルの変化を縦断的に解析してきたことが最も大きく、貴重な目的として研究を継続した。

B．研究方法

3 年間全体について

当該実験動物施設棟内の飼育環境と老化研究に関する基礎データを集約し、マウスを用いた老化研究における老化関連遺伝子、細胞、組織レベルでのアノテーション作りを通して、本施設で飼育している加齢育成動物を種々の遺伝子改変老化研究モデルマウスの対照となりうる飼育環境、品質管理においてオーサライズするものであり、基礎老年学研究の拠点化にも必須な研究として研究者全員で開始した。28 年度より 3 年間、C57BL/6N マウス雌雄各 10 個体より 3 ヶ月毎に組織（大脳、小脳、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、空腸、精巣もしくは卵巣）を採取し、保存した。平成 30 年末の時点で、3,6,9,12,15,18,21,24 ヶ月齢のマウス組織サンプルを採取している。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だと考えている。マウス組織サンプリングと並行して、杉本を中心に C57BL/6N 系統の肺組織の加齢性変化について、スパイロメトリーによる計測を行った。雄性マウスにおいては現時点では経時的変化はほとんど観察されないが、雌性マウスにおいては 15 ヶ月齢までの間に徐々に組織弾性が失われる傾向が見られている。肺組織の老化は、気腫発症のリスク因子であるが、雌性マウスが雄よりも気腫を発症しやすいのは肺組織の加齢性変化が大きいことに起因する可能性が考えられている。また丸山は同じく採取した脾臓リンパ球を解析することで加齢性に変化する B 細胞集団、T 細胞集団を FACS にて解析しているが、大きな変化は見られなかった。

NCGG で行う基礎老年学としての研究テーマの集約化」と「出口戦略の明確化」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進めてきた。

①　老化の要因、細胞老化、癌抑制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

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
（丸山、杉本、橋本(H28 年度のみ)）

平成 28 年度から開始した「基礎老年学研究拠点の形成に必須な分子老化機構解明に関する基礎研究」の総括を進めながら、前述した野生型 C57Bl/6 マウスの自然加齢変化に伴う遺伝子、細胞、組織レベルの変化を縦断的に解析する計画においては小木曽を中心として全ての分担研究者の協力のもと、2016 年 11 月より向こう約 2 年間(24 ヶ月齢)の計画で開始した。

②加齢に伴う生体機能変化とその虚弱（フレイル）、低下に関する個体老化の基礎老化研究
(橋本(H28 年度のみ)、松下、山越、佐藤)

平成 29 年度より、「実験モデル生物を用いた視床下部の加齢変化と睡眠制御機構に関する基礎老化研究」として佐藤を新たに加え、脳部位(視床下部、視床、海馬、小脳、大脳皮質、脳幹)を採取し、RNA サンプルを抽出する。老齢サンプルが揃った時点で、網羅的遺伝子発現プロファイリング解析を実施する。「細胞培養を中心としたサルコペニアの分子機構解明に関する基礎研究」として、サルコペニアの分子機構を解明するための基盤情報をうるために、80 歳以上の高齢者由来のヒト骨格筋細胞を含む複数の不死化ヒト筋細胞を樹立し、それらに関する遺伝子発現解析データを蓄積し、ヒト筋細胞の加齢に伴う変化を遺伝子発現レベルで明らかにする。口腔感染症に係る加齢に伴う口腔機能低下に関する研究については老齢マウス上皮において発現の変化する遺伝子の解析を松下が進める。

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繋がる基礎老化研究
(本山、小木曽、丸山)

「老化の要因、細胞老化の分子機構解明と炎症制御を介する老化疾患の制圧につながる老化研究」として、寿命および老年病発症に密接に関与する細胞老化および細胞老化付随分泌現象（SASP）のメカニズム解明を試みる。また SASP 因子の発現に対して p53 が抑制的に作用することが知られているが、そのメカニズムは明らかにされていないので、特に p21 との関連についての解析も行った。一方「老齢、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」という事では全体での研究計画で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・検討を継続した。

平成 30 年度について

主任研究者として研究の総括を行いながら、「基礎老年学研究拠点の形成に必須な分子老化機構解明に関する基礎研究①、②、③」の中で特に①、③について、分担研究課題としては「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 C57Bl6 野生型マウスを自然加齢させた個体から 3 ヶ月ごとに 24 ヶ月齢までに継時的に組織のサンプリングを行った。また、免疫系細胞の変化を調べ、加齢に伴う生体機能の変化について定量的解析を行った。引き続き 30 年度は 21, 24 ヶ月齢のサンプリングを行い、脾臓、腹腔、胸腺のリンパ球の構成についてフローサイトメトリーにより解析を行った。この時点までのデータをまとめ細胞老化とマウス個体での免疫応答の加齢性変化の因果関係の解析を試みた。

さらに老化した細胞が分泌する因子や血中など体内に存在する液性因子が組織や個体の老化を制御していること（SASP：細胞老化関連分泌現象）による老化制御が明らかになるにつれ、炎症反応の分子メカニズム、あるいはその改善につながる栄養介入を含めた代謝、生理機能解析に関する研究が注目されている。平成 30 年度は感染、損傷から保護するために必須なプロセスである炎症が加齢とともに慢性化するメカニズムについて、病原体侵入の第一のバリアと言われる皮膚の自然老化のメカニズムの解析を引き続き行ってきた。

（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的確に管理されていた。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。

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・準備されている。

C．研究結果

3 年間全体について

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

（丸山、杉本、橋本(H28 年度のみ)）

「実験モデル生物を用いた老化の要因、細胞老化、癌抑制の分子機構解明に関する基礎老化研究」としては、杉本を中心に哺乳動物細胞の分裂寿命はストレスシグナルによる CDKN2A 遺伝子座の制御に依存するところが大きい事に注目し、これまでに CDKN2A 遺伝子座の制御に関わる因子の探索系を樹立した。この系を用い、CDKN2A 遺伝子座を介して細胞分裂寿命に影響を与える因子の同定を試みた。

②加齢に伴う生体機能変化とその虚弱（フレイル）、低下に関する個体老化の基礎老化研究

(橋本(H28 年度のみ)、松下、山越、佐藤（H29、30 年度のみ))

「細胞培養を中心としたサルコペニアの分子機構解明に関する基礎研究」として、サルコペニアの分子機構を解明するための基盤情報に関する遺伝子発現解析データを蓄積し、ヒト筋細胞の加齢に伴う変化を遺伝子発現レベルでこれまでのデータを比較解析した結果、高齢者にのみ共通に見られる遺伝子発現変化は同定されなかった。その一方で培養下におけるヒト筋細胞の筋分化過程で、これまでに報告されていないプロスタグランジン D2 合成酵素、FNDC5、SIRT2 の 3 遺伝子は、分化条件で培養すると、急激かつ著しい発現が増大する事を見いだした。「口腔感染症に係る加齢に伴う口腔機能低下に関する研究」としては松下が中心に老齢マウス上皮において、接着分子の Claudin-1、Occludin および E-cadherin の発現が低下すること明らかにした。山越は分子マトリクス電気泳動(SMME)を用いて、加齢によるヒト唾液粘性の変化を調べる予備実験としてまず、マウス顎下腺サンプルを使用して検討を進めた。これまでに顎下腺に含まれる高分子糖蛋白質をうまく分離することに成功した。

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繋がる基礎老化研究

(本山、小木曽、丸山)

寿命および老年病発症に密接に関与する細胞老化および細胞老化付随分泌現象（SASP）のメカニズム解明に関して、具体的には DNA 損傷・酸化ストレス・クロマチンリモデリングを誘導する因子による細胞老化誘導条件を樹立した。特に 29 年度に細胞老化誘導因子である細胞周期抑制因子 p21 の細胞老化および SASP における役割を検討した結果、p21 は細胞老化誘導には必須ではないことを明らかにした。さらに p53 によって発現誘導される p21 が SASP を抑制している可能性を明らかにしつつある。また、SASP 発現抑制作用を持つ SIRT1 が細胞老化誘導に伴う p21 の発現上昇に必須であることを明らかにした。小木曽を中心としては具体的に前述の C57BL/6J マウス雌雄の組織収集のみならず加齢に伴う生体変化や老年病の発症時期について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た。特に今年度は行動学的解析からロータロッド試験において月齢に伴う変化が観察された。

平成 30 年度について

「個体老化における機能低下と炎症反応の分子機構に関する研究」を中心に皮膚における慢性炎症と自然老化との関連を分子レベルで明らかにすることを目的として、若齢（6～8 週齢）及び老齢（24～25 ヶ月齢）C57/BL6N 雌マウスの皮膚を用いて解析した。老齢マウスの皮膚ではコラーゲン代謝の恒常性破綻による真皮層の菲薄化が観察されるとともに、ILs、TNFα等の SASP 因子の発現量が顕著に上昇していた。また、老齢マウス皮膚では真皮層への炎症性細胞の浸潤が顕著に観察され、自然老化したマウスの皮膚においても炎症反応がみられることがわかった。さらに炎症反応の分子機序を明らかにするため、皮膚組織における ROS(Reactive Oxygen Species)の産生量を調べたところ、老齢マウス皮膚組織では ROS 産生量が上昇していた。

D．考察と結論

3 年間全体について

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

「実験モデル生物を用いた老化の要因、細胞老化、癌抑制の分子機構解明に関する基礎老化研究」として CDKN2A 遺伝子座の制御に関わる因子の探索系を用い、CDKN2A 遺伝子座を介して細胞分裂寿命に影響を与える因子の同定を行うことを考えている。具体的には細胞老化と加齢に伴う免疫細胞の CDKN2A 遺伝子座の発現変化について、若齢および老齢マウスから免疫応答細胞を採取し、CDKN2A 遺伝子の発現変化を調べ、また同遺伝子座のエピジェネティック状態を解析してきた。CDKN2A 遺伝子に顕著な変化が見られなかったので、他の細胞周期制御因子・経路の解析を行い、免疫反応性が低下する原因を追求した。サルコペニアに関する研究成果については若齢者由来と高齢者由来の筋細胞の増殖要求性を比較し、細胞密度や酸化ストレス等に対する細胞応答に違いを見いだしている。高齢者由来筋細胞においても、筋ジストロフィー筋細胞にみられるような応答性の違いがみられる可能性についても今後検討していくべきであるが、分担研究者の橋本が 28 年度で離職したことから、その後の継続に関しては困難な面が多かった。

②加齢に伴う生体機能変化とその虚弱（フレイル）、低下に関する個体老化の基礎老化研究

「口腔感染症に係る加齢に伴う口腔機能低下に関する研究」については酸化ストレスの促進に関与する Vnn1 やマクロファージのエンドトキシン耐性を促進する Irg1 などの分子の発現増加などが確認されており、今後、組織染色による局在や、細胞培養系におけるそれらの変化の意義について、検討が残されている。また山越はさらに老齢マウスを用い、腎臓と膵臓において糖鎖に着目した老化のマーカーを見つける目的で、前述 3 ヶ月毎にマウス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を継続した。

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繋がる基礎老化研究

今後はこの 3 年間に樹立した DNA 損傷・酸化ストレス・クロマチンリモデリングを誘導する因子による細胞老化誘導条件下で食品由来因子および天然物の細胞老化誘導および SASP 発現における影響の検討が残されている。具体的には線虫およびマウスにおいて寿命延長効果を示すグルコサミン、ポリフェノールを豊富に含むローズ花びら抽出物、豆味噌由来イソフラボン抽出物、リコペンの細胞老化および SASP における影響の検討を進める必要が顕在化した。加

齢と免疫の関連性については、一部は本研究班においても実施し始めたが、栄養調節が免疫機能を制御しうるかどうかを明らかにする目的で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から採取した糞便を用い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についても「老化の指標作り」の一環として、丸山を中心に今後の研究として議論していく。最後に、「老齢、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」では加齢に伴う生体変化や老年病の発症時期について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目指してきた。今後は特に小木曽を中心に形態学的（例．NMJ の変化）な解析を含めた加齢変化の評価を行う必要性、ならびに収集した臓器の解析についてはまださらなる研究期間と研究費が必要であるが、こうした自然加齢マウスの加齢変化の考察ができたことはマウスバイオバンク構想につながる本指定研究課題の最も大きな成果であったことは明らかである。

平成 30 年度について

「個体老化における機能低下と炎症反応の分子機構に関する研究」を中心に皮膚における慢性炎症と自然老化との関連を分子レベルで明らかにする課題において、前項で記した自然老化マウスの皮膚における炎症反応、ならびにその分子機序の一端を解明した。その過程でマウス真皮線維芽細胞の初代培養を用いた実験から、真皮線維芽細胞においてミトコンドリア DNA 欠失が蓄積し、ミトコンドリア機能が低下したことによるレドックスバランスの破綻が、老齢マウス皮膚組織における ROS 産生量上昇の一因であることが考えられた。こうした考察は今後も、自然加齢マウスの皮膚を用いて、細胞レベルでの老化を可視化しつつ、加齢に伴って惹起される慢性炎症とその発生のより詳細なメカニズムの解析を進めることで抗炎症効果の解析を含む皮膚の自然老化のメカニズムの解析の解明を継続していくことが強く待たれる。

Ｅ．健康危険情報

なし

Ｆ．研究発表

１．論文発表

平成 30 年度

1. Iida, M., Matsuno, YK., Watanabe, A., Maruyama, M., Kameyama, A., Yamakoshi, K. A sialo-oligosaccharide-rich mucin-like molecule specifically detected in the submandibular glands of aged mice. **Arch. Oral Biol.**, 12(97), 52-58, 2018.
2. Morita Y, Jounai K, Sakamoto A, Tomita Y, Sugihara Y, Suzuki H, Ohshio K, Otake M, Fujiwara D, Kanauchi O, Maruyama M Long-term intake of Lactobacillus paracasei KW3110 prevents age-related chronic inflammation and retinal cell loss in physiologically aged mice. **Aging** (Albany NY), 10(10)2723-2740, 2018.
3. Partial Identification of Amyloid-β Degrading Activity in Human Serum. Mikawa R, Okuno A, Yoshimi T, Watanabe A, Maruyama M, Takikawa O. **Nagoya J Med Sci**. 2019 Feb; 81(1): 55-64.

4. Kawaguchi K, Kim SE, Sugiyama D, Sugimoto M, Maruyama M Age-associated alterations in murine dermis through inflammatory response with mitochondrial DNA deletions. **Geriatr Gerontol Int**. 2019 in press.
5. 坂本明彦、丸山光生
   基礎老化研究の最前線と健康長寿社会の取り組み
   加齢皮膚医学セミナー,13(1)：1−4, 2018
6. 丸山光生、柳澤勝彦
   基礎老化研究の国家戦略
   日本臨牀増刊号老年医学 上　基礎・臨床研究の最新動向, 76 (5)：57-62, 2018

平成 29 年度

A Sakamoto A, Matsuda T, Kawaguchi K, Takaoka A, Maruyama M
Involvement of Zizimin2/3 in the age-related defect of peritoneal B-1a cells as a source of anti-bacterial IgM. **Int. Immunol.** Nov 1; 29(9): 431-438. 2017

Maruyama M
老年医学を支える基礎老化研究, 序文
Geriatric Medicine 老年医学, Vol.55 (5):469-470, 2017
坂本明彦、丸山光生
細胞老化と個体老化. **病理と臨床** 36(2): 98−101, 2018

平成 28 年度

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 Insight 1: e88057. 2016
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
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
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**. 214 (4): 616-624. 2015
杉本昌隆、丸山光生（日本語共訳）
ハリソン内科学 第 5 版脳と栄養. 加齢医学　老化の生物学
福井次矢・黒川　清　監修, メディカルサイエンスインターナショナル,
94e, 465，2017.
丸山光生
総論Ⅱ　高齢者の易感染性　加齢に伴う生体防御機構の変動
高齢者感染症　長高齢社会の課題と特徴、光山正雄（編）、医薬ジャーナル社、p59-68、

2016

２．学会発表

平成 30 年度

1. Sakamoto A, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M
   Natural antibody immunity and immunosenescence
   Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018 Jeju, South Korea
2. Kim S, Kawaguchi K, Maruyama M
   Potential anti-inflammation effect of water-soluble soybean isoflavones on a murine macrophage cell line and DSS-induced murine colitis model
   Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018 Jeju, South Korea
3. Miyamoto J, Nakatani A, Sutou A, Kamei Y, Maruyama M, Kimura I
   Short-chain fatty acid receptors and aging-related energy metabolism regulation,
   Asian Society for Aging Research Symposium, Apr 19, 2018 Jeju, South Korea
4. Maruyama M Summary Report in Aging Biology, ICAH-NCGG symposium, May 10, 2018, Taipei, Taiwan
5. Hayakawa T, Morimoto R, Kimura Y, Nagasaki M, Nagata M, Maruyama M, Motoyama N.　SIRT1 regulates the expression of p21 during cellular senescence. Metabolism and Aging Cell Symposia, Sep 23-25, 2018
6. Yamakoshi K, Iida M, Nishijima R, Kameyama A, Maruyama M, Bmi-1 controls cancer cell motility and invasion through the glycosyltransferase C2GnT2 International Cell Senescence Association, July 10, 2018, Montreal Canada
7. Kawaguchi K, Kim S-E, Sugiyama D, Maruyama M, Age-associated alterations in murine skin via ROS/SASP axis with mitochondrial DNA deletions，Mechanisms of Aging, Oct 2, 2018, Cold Spring Harbor, NY, USA
8. Kim S-E, Kawaguchi K, Kamei Y, Matsui N, Maruyama M　Remissive effect of dietary soybean isoflavones on DSS-induced murine colitis model and validation of its impact on intestinal microbiome., Mechanisms of Aging, Oct 2, 2018, Cold Spring Harbor, NY, USA
9. 丸山光生、坂本明彦 : B 細胞老化と免疫応答の加齢変化.
   第 18 回日本抗加齢医学会総会、シンポジウム 2018 年 5 月 25 日, 大阪
10. 金湘殷、丸山光生：DSS 誘導型マウス大腸炎における SoyaFlavone HG の抗炎症効果とその腸内細菌叢に及ぼす効果の解析
    第 41 回日本基礎老化学会大会，2018 年 5 月 31 日，東京
11. Ogiso N, Muguruma K, Takano S, Tomita K, Yamaguchi K, Matsui N, Maruyama M: Search for definitive senescence biomarkers in naturally-aged mice.
    機能解析 第 41 回日本基礎老化学会大会、2018 年 5 月 31 日，東京
12. Kim S, Maruyama M: Anti-inflammatory effect of water-soluble soy isoflavones on murine macrophage cells and murine colitis model、第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 1 日, 東京
13. Sakamoto A, Takaoka A, Maruyama M: Contribution of Zizimin2/3 to the

age-related defect in B-1a cells as a source of anti-pneumococcal immunoglobulin M. 第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 2 日, 東京

14. Kawaguchi K, Sugiyama D, Maruyama M: The analysis of molecular mechanisms underlying inflammatory reactions in chronological skin aging 第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 2 日, 東京
15. Iida M, Matsuno Y, Watanabe A, Maruyama M, Kameyama A, Yamakoshi K A sialo-oligosaccharides rich mucin-like molecule is specifically detected in the submandibular glands of aged mice. 第 41 回日本基礎老化学会大会, 2018 年 6 月 2 日, 東京
16. Kawaguchi K, Kim SE, Maruyama M; Age-associated alterations in murine skin via ROS/SASP axis linked by mitochondrial DNA deletions. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 29 日, 横浜
17. 松井直美、亀井優香、小木曽昇、丸山光生: 妊娠、授乳期マウスの持続的ストレスと SASP 因子の加齢変化に関する研究. 第 41 回日本分子生物学会年会, 2018 年 11 月 29 日, 横浜
18. 坂本明彦、丸山光生: Involvement of DOCK11 in B-cell responses against T cell-independent type 2 antigens. 第 45 回日本免疫学会学術集会, 2018 年 12 月 10 日, 福岡

平成 29 年度

19. Sakamoto A, Takaoka A, Maruyama M: Putative function of Zizimin2/3 in Immunosenescence of peritoneal B-1a cells as a source of natural antibacterial IgM KEYSTONE SYMPOSIA, February 27, 2017, Texas USA
20. Hayakawa T, Kimura Y, Nagasaki M, Nagata M, Morimoto R, Maruyama M, Motoyama N: P21 negatively regulates DNA damage-induced pro-inflammatory response during senescence. KEYSTONE SYMPOSIA, February 27, 2017, Texas USA
21. Yamakoshi K, Iida M, Kimura H, Kameyama A, Maruyama M: Bmi-1 controls cancer cell motility and invasion through the glycosyltransferase C2GnT2. Gordon Research Conferences (Aging), July 12, 2017, Switzerland
22. Yamakoshi K, Iida M, Kimura H, Kameyama A, Maruyama M: Bmi-1 controls cancer cell motility and invasion through the glycosyltransferase C2GnT2. Keystone Symposia, May 18, 2017, 横浜
23. Maruyama M, Sakamoto A, Matsuda T, Matsui N, Takaoka A: Concomitant deletion of Zizimin2/3 to mimic impaired protective immunity in aged mice Gordon Research Conferences (Aging Biology of), July 11, 2017, Les Diablerets, Switzerland
24. Maruyama M, Jounai K, Sakamoto A, Morita Y, Kirisako T, Matsuda T, Fujiwara D: A novel food constituent potentially mitigates inflammation in physiologically aged mice. IAGG 2017 World Congress, July 24, 2017, San Francisco, USA.
25. Sakamoto A, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M: Involvement of Zizimin2 in the defective natural antibacterial antibody production by aged peritoneal B-1a B cells. 2017 Aging Seminar between Korea and Japan, August 24, 2017, Korea
26. Maruyama M, Sakamoto A, Takaoka A: Zizimin2-deficient mice showing defective

production of natural antibacterial immunoglobulin M and interruption in B-cell development. 19th GCC, September 14, 2017, Venice, Italy

27. Akatsu H, Arai S, Tanaka T, Kamiya A, Arakawa K, Masaki Y, Tanaka H, Kanematsu T, Ohara H, Inoue K, Xia J-Z, **Maruyama M**: Investigation on the effect of aminolevulinic acid on intestinal environment of aging mice. 39th ESPEN CONGRESS, Sep 10, 2017, Hague, Nederland
28. Muguruma K, Ogiso N, Tomita K, Takano S, Yamaguchi K, Matsui N, Maruyama M: Search for definitive senescence biomarkers in mice: What changes will occur in naturally-aged mice? 68th AALAS National Meeting, Oct 17, 2017, Austin, USA.
29. Ogiso N, Muguruma K, Tomita K, Takano S, Tamura S, Tanii S, **Maruyama M**: Development of naturally-aged rats and elucidation of aging mechanism. 68th AALAS National Meeting, 17 October, 2017, Austin, USA.
30. Kawaguchi K, Sugiyama D, Maruyama M: The analysis of molecular mechanisms underlying inflammatory reactions in chronological skin aging
第 40 回 日本分子生物学会年会　ポスター, 2017 年 12 月 6 日, 神戸市
31. 三河隆太、鈴木洋平、丸山光生、佐藤　匡、杉本昌隆: Clearance of senescent cells ameliorates emphysema-associated pathologies in mice, 第 30 回日本老年学会総会, 2017 年 6 月 15 日, 名古屋
32. Yamakoshi K, Iida M, Kimura H, Kameyama A, Maruyama M: Bmi-1 controls cancer cell motility and invasion through the glycosyl-transferase C2GnT2
第 40 回日本基礎老化学会大会, 2017 年 6 月 15－16 日, 名古屋
33. 坂本明彦、松田剛典、高岡晃教、丸山光生: Involvement of Zizimin2 in the defective antibody production by aged peritoneal B-1a B cells
第 40 回日本基礎老化学会大会, 2017 年 6 月 16 日, 名古屋
34. 城内健太、森田悠治、松田剛典、桐浴隆嘉、坂本明彦、藤原大介、丸山光生: Effects of food constituents on immunosenescence in physiological aged mice 第 40 回日本基礎老化学会大会, 2017 年 6 月 16 日, 名古屋
35. 長友涼介, 岡田泰毅, 筒井陽仁, 赤津裕康, 丸山光生, 井之上浩一: ピコリルアミン誘 導体化 LC-MS/MS を用いた腸内細菌叢解析を目指した短鎖脂肪酸の網羅的分析法の開発日本医用マススペクトル学会第 42 回年会, 2017 年 9 月 15 日, 東京
36. 川出義浩、赤津裕康、丸山光生、大原弘隆: ペクチン含有濃厚消化態流動食(ハイネイーゲル®)の長期投与が栄養状態および消化管に及ぼす影響
第 33 回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 2018 年 2 月 22 日, 横浜市
37. 岡田泰毅, 長友涼介, 赤津裕康, 丸山光生, 井之上浩一
Pattern analysis of branched-chain short-chain fatty acids by derivatized LC-MS/ MS 誘導体化 LC-MS/MS 法によるマウス便中の分岐鎖短鎖脂肪酸のパターン解析日本薬学会第 138 年会, 2018 年 3 月 27 日, 金沢市, 2015 年 6 月 14 日, 横浜

平成 28 年度

38. Maruyama M
Zizimin2 and Immunosenescence，2016 Spring International Conference of the Korean Society for Gerontology, 16 Jun 2016, Korea

39. 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
40. Maruyama M
Our latest research findings in the field of ageing and immunity, Max Planck Institute of Psychiatry, July 14, 2016，Munich, Germany
41. 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
42. 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
43. Maruyama M: Immunosenescence-related gene Zizimin2 (Dock 11) and its family，IFOM, 16 September 2016, Milan, Italy
44. Maruyama M:Putative function of immunosenescence related gene, Zizimin2(Dock11) and its family，Pasteur Institute, 19 SEP, 2016, Paris, France
45. Maruyama M　Cellular senescence and aging research from the standpoint of host defense or immune system, RIKEN BSPO Aging symposium, 17 Nov, 2016, Tokyo
46. 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.
47. 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
48. 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
49. 坂本明彦、玻名城隼、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
50. 玻名城隼、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

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

発明者:丸山光生、坂本明彦、森田悠治
発明の名称:ラクトバシラス・パラカゼイ乳酸菌を有効成分とする加齢による身体活動量低下を抑制するための組成物
出願年月日:2017 年 11 月 30 日
出願人:国立長寿医療研究センター、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