

長寿医療研究開発費 平成 30 年度 総括研究報告

加齢に伴う腸内環境の変化と防御免疫機能低下に関する研究 (29-26)

高齢者の感染に対する防御免疫機能低下に関する基礎研究

主任研究者 丸山 光生 国立長寿医療研究センター 副所長・老化機構研究部長

研究要旨

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。本研究の「研究の対象範囲」は長寿医療研究開発費取扱規定第 2 条に示された「老化の機構に関する研究」に属する。高齢者が患う認知症や骨粗鬆症などの老年疾患の直接の引き金とはならないまでも、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。その中で特に本研究課題では、「加齢に伴う免疫機能低下機構を腸内環境に関わる粘膜、腸管免疫系に見られる変化を中心に解析し、低下の予防、克服を目指す新たな知見を得る」までに焦点を絞るを研究目的の根幹としている。これまで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。一方では国内外において、近年、腸管を含む粘膜免疫系も加齢に伴う機能低下を示すことや腸内細菌が宿主のリンパ球系免疫機能を制御してウイルスや細菌感染時の免疫応答の維持に関与することが強く注目されている。そこで、本研究課題では腸内環境の加齢変化に注目し、基礎老化研究として感染と深く関わる「①防御免疫機能の低下機構と腸内フローラの相関に関する研究」を根幹として、臨床への橋渡し研究として「②ウイルス、細菌感染あるいは炎症時に見られる腸内フローラや免疫応答の変化」に関する研究を、さらには評価システムの開発研究として「③加齢に伴う栄養摂取を介した恒常性維持への免疫・代謝機能変化とその評価モデル系の開発」の 3 点に焦点を絞って研究を進めていく。

本研究に関わる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、的確に管理する。さらに一部のウイルス株を用いた感染実験においては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、適切に実施する。

主任研究者

丸山 光生 国立長寿医療研究センター 副所長・老化機構研究部 (部長)

分担研究者

赤木 一考 国立長寿医療研究センター 組織恒常性 PT (PL)

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 (教授)

木村 郁夫 東京農工大学 農学研究院 (特任准教授)

A. 研究目的

世界的にも長寿先進国である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。本研究の「研究の対象範囲」は長寿医療研究開発費取扱規定第2条に示された「老化の機構に関する研究」に属する。高齢者が患う認知症や骨粗鬆症などの老年疾患の直接の引き金とはならないまでも、加齢とともに生体防御機能が低下する老化の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りその重要性、必要性を疑う余地はない。その中でこれまで先行研究により得られた知見を元に29年度開始の本研究課題では、全体計画としては「加齢に伴う免疫機能低下機構を腸内環境に関わる粘膜、腸管免疫系に見られる変化を中心に解析し、低下の予防、克服を目指す新たな知見を得る」までに焦点を絞ることを研究目的の根幹としている。そしてさらに個々の分担研究者を中心としては以下の研究内容を3本柱として時系列的に研究を進める事を目標に設定した。

①防御免疫機能の低下機構と腸内フローラとの相関に関する研究

②ウイルス、細菌感染あるいは炎症時に見られる腸内フローラや免疫応答の変化

③加齢に伴う栄養摂取を介した恒常性維持への免疫・代謝機能変化とその評価モデル系の開発

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、「高齢者の感染に対する防御免疫機能低下に関する基礎研究」の一部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も引き続き行う。また

B. 研究方法

先行研究により得られた知見を元に29年度開始の本研究課題では、具体的には29、30年度に「老齢、老化モデルマウス由来免疫組織の加齢変化の解析と免疫応答指標の探索」と「加齢に伴う腸内フローラの変化と腸管免疫能低下との関連の解析」を行い、30、31年度を中心に「モデルマウスを用いた慢性炎症、細菌感染実験と防御免疫能の解析」、「モデル生物での腸管内脂質受容体群の発現変化と腸内代謝物の脂溶性メタボローム解析評価」をはじめめ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を行う。

①防御免疫機能の低下機構と腸内フローラとの相関に関する研究

：(木村・佐藤・赤津・丸山)

免疫老化関連遺伝子であるZizimin2遺伝子の機能解析においては腹腔B1-a細胞における解析を中心に丸山が分担する。具体的には先行研究以来用いている免疫老化関連遺伝子欠損マウス(Ziz2、Ziz3 KO、さらにはZiz2,3DKO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の有無に加えて、B細胞を中心に細胞特異的Cre発現マウスを交配させることで、Zizimin2が関わる新たな免疫老化のメカニズムの解析も継続的に検討する。佐藤は昨年同様、よりマウス感染に最適

化されたインフルエンザウイルス、A/California/7/2009 (H1N1) pdm 株を用いて、若齢・老齢マウスに感染させ、老化に伴う腸内細菌相変化と免疫応答の関連、とりわけインフルエンザを指標にした感染症と腸内細菌叢との関連について科学的に立証していく。

②ウイルス、細菌感染あるいは炎症時に見られる腸内フローラや免疫応答の変化

：(佐藤・丸山)

昨年度の感染前、感染後 42 日目にそれぞれのマウスから血清、7, 10, 14, 28 日後における糞便由来の含まれる total IgG と抗原 (HA) 特異的 IgG 量の測定に引き続き、30 年度は若齢、老齢マウスの A/California/7/2009 (H1N1)感染前、感染 28 日後における糞便を採取し、そこに含まれる total IgA と HA 特異的 IgA 量を測定すると共に、次世代シーケンサーを用いた 16S rRNA メタゲノム解析を行い、それぞれのマウス群における腸内細菌叢の変動を解析するとともに iPath3 を用いて代謝パスウェイの比較解析も行う。

③加齢に伴う栄養摂取を介した恒常性維持への免疫・代謝機能変化とその評価モデル系の開発

：(赤木・木村・丸山)

赤木は 30 年度、加齢に伴う腸の透過性の変化(主に上昇)や炎症がどのような分子メカニズムで起こるのかをこれまで彼が指標にしてきた細胞競合のシステムに注目して研究を行う。その結果、加齢に伴う腸内環境の変化が腸管上皮恒常性に与える影響についてシグナル経路や作用機序の解明を目指す。また木村を中心にして近年、食物繊維等の食事由来多糖類の腸内細菌主要代謝産物である短鎖脂肪酸や、食事由来の長鎖脂肪酸である ω 6 脂肪酸、 ω 3 脂肪酸等の腸内代謝脂肪酸が、各種脂肪酸受容体群を介し、腸管免疫系に深く関与することで宿主側の恒常性維持機構に多大な影響を与えることが明らかになりつつある。この中で、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もまた、これら各種脂肪酸受容体群の関与が予想される。そこで、加齢に伴う種々の脂肪酸受容体と腸内細菌叢、ならびにその代謝産物の代謝恒常性の破綻のメカニズムに着目し、加齢マウスと若齢マウスの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。加齢に伴う栄養・腸内変化による腸管免疫系から全身性の免疫系、あるいは恒常性機能への関与について解析を試みる。

一方、腸管免疫系における加齢変化については、免疫能の改善も期待されるプロ、あるいはプレバイオティクス等の栄養介入によって老化関連疾患の発症や有病率が変化する要因について解析した。具体的には、乳酸菌パラカゼイの一種を長期摂取させたマウスでは小腸粘膜固有層における腸内細菌叢の改善、炎症を惹起させる CD4 陽性 T 細胞の抑制等のこれまでも見られた老化関連の変化の詳細を検討しつつ、乳酸菌を長期摂取させる栄養介入において、小腸粘膜固有層周辺で見られた抗炎症、免疫応答がどのように全身の炎症反応に関与していくのかを腸内細菌叢、SASP 因子を含む炎症性サイトカイン等の変化を解析する。研究協力者として 30 年度も引き続き、研究開発費研究員の坂本に加え、研究生として共同研究として上述した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に関する腸管免疫系解析に関しては KIRIN 株式会社 (森田) 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、適切に実施した。また本
研究はいくつかの遺伝子組み換え 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

①防御免疫機能の低下機構と腸内フローラとの相関に関する研究

この株は老齢マウスにおいて感染 10 日後をピークとして体重減少が認められ、それに伴
う振戦も認められた。老齢マウスでも感染後に死亡しない感染量を求めた。結果、15 ヶ
月齢の C57BL/6J を用いて検討し、老齢マウスでは 1.0×10^4 TCID₅₀/mL、 5.0×10^4
TCID₅₀/mL の 2-dose で感染をさせることとした。

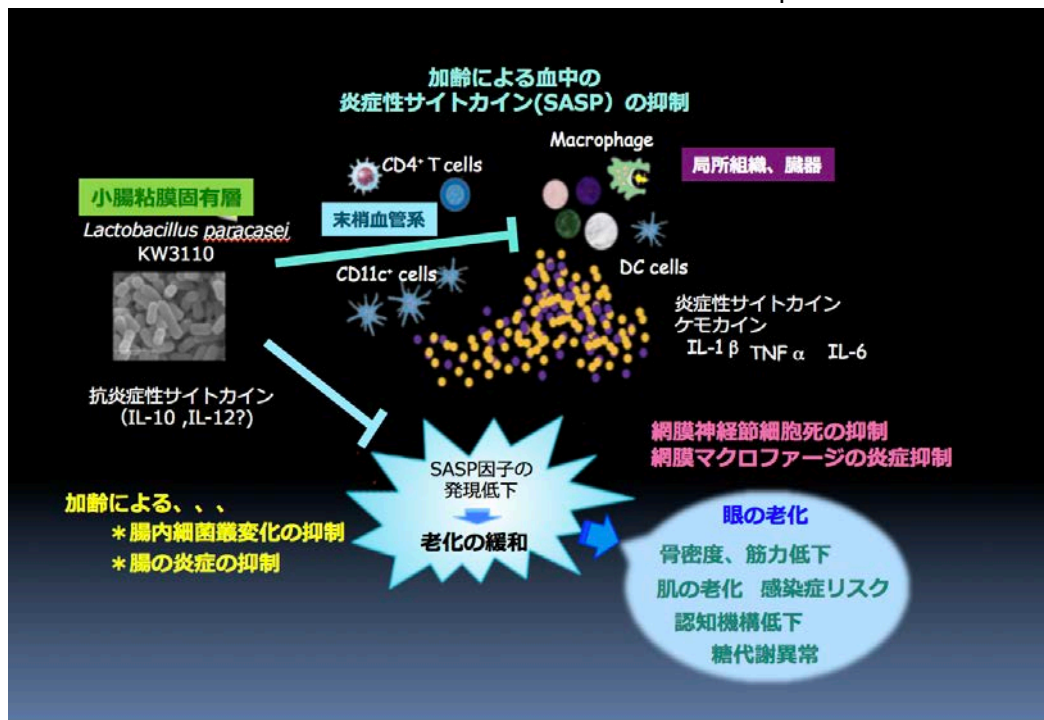
②ウイルス、細菌感染あるいは炎症時に見られる腸内フローラや免疫応答の変化

若齢マウスとして 8 週齢（4 週間老齢マウスと同一施設で飼育）、老齢マウスとして 16
か月齢のものをを用いて、感染を実施した。体重変化を見ると、予備実験の時とは多少異
なるが、感染後 10 日をピークに、若齢、老齢マウスで共に顕著な体重減少を認め、その
後回復傾向を見せた。A/California/7/2009 (H1N1) 感染後 28 日目の Balb/cA マウスから糞
便を採取し、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析を行い、さらに代謝パスウェ
イの比較解析を行った、その結果、分担佐藤の稿に示すように若齢マウスと比較して、
老齢マウスは全体に腸内細菌の代謝変動が小さいことが明らかになった。

③加齢に伴う栄養摂取を介した恒常性維持への免疫・代謝機能変化とその評価モデル系の開発

赤木は老化細胞マーカーの一つとして用いられる SA-β-Gal を指標として、腸管における適応度の
低い細胞 loser cell の検出を高感度に SA-β-Gal を検出することができる SPiDER-β-Gal (DOJINDO)
を用いて試みた。DR および高栄養条件で飼育した若齢個体と老齢個体の腸管を解析したところ、
高栄養条件下において、加齢に伴い SPiDER-β-Gal 陽性細胞の数が顕著に上昇することが判明した。
次に木村を中心として加齢と脂肪酸受容体の関連を引き続き解析したところ、一年齢マ
ウスと二年齢マウスを用いた腸管での各種脂質受容体群の発現比較の結果、加齢に伴い
長鎖脂肪酸受容体 GPR40 に比べて GPR120 の大腸での発現はともに激減した。今年度は
さらに食事性油脂に対する応答の違いも解析したところ、高脂肪食負荷により加齢マウ
スでも若齢マウスでも血糖値が有意に上昇していた。インスリン値は加齢や高脂肪食負
荷で統計的に有意な変動がみられなかったものの、若齢マウスでは高脂肪食負荷で消化
管ホルモンである GLP-1 が低値を示すこと、逆に加齢マウスではコントロール食群でも
高脂肪食群でも低値を示した。さらに腸管 GPR120 のリガンドとなりうる脂肪酸の分析

を試みた。食事由来の脂肪酸のほとんどは回腸までで吸収されるが、吸収を逃れた脂肪酸が腸内細菌によって代謝され特殊な構造を持つ脂肪酸になる。そこで、盲腸中の脂肪酸を測定してみたところ、CLA2 (trans-9-trans-11-octadecanoic acid)や KetoB (10-oxooctadecanoic acid)といった加齢と高脂肪食によって影響を受ける脂肪酸のあることが判明した。またその際の糞便中の細菌叢を Family level で解析したところ、高脂肪食を与えると対照食に比べて若齢でも加齢でも *Streptococcaceae*が増加して、*Bacteroidales*S24-7 が減少することもわかった。昨年度に NCGG 動物実験施設棟内で飼育されている加齢育成動物（老齢群 20～25 ヶ月齢と若齢群 6 週齢とともに雌 6 個体）より採糞し、短鎖脂肪酸の解析を木村とともにガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) を用いて解析した結果、加齢とともに糞便に含まれる短鎖脂肪酸の量は増える傾向が明らかにしたが、今年度は食物繊維と腸内細菌叢に与える影響も解析した。食物繊維負荷により糞便中の酢酸やプロピオン酸が若齢と加齢マウス双方で増加（または増加する傾向）していた。糞便中の腸内細菌叢の解析を行ったところ、Family Level の解析では、若齢、加齢でも食物繊維負荷で *Desulfovibrionaceae*が増加することがわかった。高脂肪-高糖質食負荷のみでは、若齢と加齢で短鎖脂肪酸と腸内細菌叢に変化がみられなかった。一方、プロバイオティクスを用い、野生型高齢マウスに長期栄養介入する事で加齢による血中の炎症性サイトカイン (SASP) の抑制にどのような影響があるのか、またその結果、全身性にどのような老化が緩和されるのかという検証をキリン株式会社との共同研究にて解析した。具体的には雌の C57BL/6J マウス(3 カ月齢、17 あるいは 22 カ月齢)に KW3110 株を 1 mg/day で 6 ヶ月間摂取させ、終了後の腸内細菌叢、腸内免疫細胞解析、サイトカイン分析、網膜免疫細胞解析、網膜細胞評価を一連の解析として行った。結果、KW3110 は加齢による腸内細菌叢変化を抑制する傾向が見られたが、腸内の *Bifidobacteriaceae* を有意に維持させた。また小腸の粘膜固有層の IFN γ 、Cd4 陽性 T 細胞の増



(図 乳酸菌パラカゼイ株摂取における炎症抑制効果の作用機序)

加を抑制させ、IL-6, TNF- α , IFN γ 等も炎症性サイトカインも同様に抑制し、その効果は血中サイトカインにも及んだ。結果として彼委員夜網膜免疫細胞の炎症を抑制する事で網膜神経節細胞死を抑制することが明らかになった。

D. 考察と結論

本研究は「老化の機構に関する研究」のみならず、中期計画における「加齢に伴う疾患等の本態解明」、すなわち老化に伴う身体機能の脆弱化の中でも、多くの老年疾患の引き金となる生体防御系の機能低下について、そのメカニズムを理解し、克服し、重篤化を予防することが期待される。研究開始後2年目になる平成30年度は先ずは加齢と高脂肪食負荷が長鎖脂肪酸受容体 GPR120 の発現や消化管ホルモンである GLP-1 量に影響を与えていることが明らかになった。加えて高脂肪食や加齢によって影響を受ける腸内細菌とその脂肪酸代謝物を検出することができたことはやはり、加齢に伴って腸管の受容体発現低下や腸内細菌叢とその代謝産物が、宿主の代謝機能の低下に重大な影響を与えている可能性が考えられた。一方で、近年、獲得免疫系、自然免疫系が巧みなバランスで働くことで生体を防御することが明らかになった粘膜・腸管免疫系（腸内フローラと炎症、感染症を含む各種疾患との関連性）が注目されている。すなわち、加齢に伴う免疫機能が低下する原因として、腸内フローラの加齢変化を通じた腸管免疫系の免疫動態を客観的に評価することが注目されており、本研究を継続することで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ている。ショウジョウバエを用いたモデルシステムで加齢した腸管では SPiDER - β -Gal 陽性細胞が増加し、その増加は DR によって抑制できることが明らかになった。今後は SPiDER- β -Gal 陽性細胞がこれまでに報告されている loser cell マーカーやサイトカインの発現を同時に検討していく必要がある。また、30年度は免疫能の改善も期待されるプロ、あるいはプレバイオティクス等の栄養介入によって老化関連疾患の発症や有病率が変化する要因について解析した。結果にも示したように乳酸菌パラカゼイの一種を長期摂取させたマウスでは小腸粘膜固有層における腸内細菌叢の改善、炎症を惹起させる CD4 陽性 T 細胞の抑制等のこれまでも見られた老化関連の変化のみならず、驚いたことに加齢に伴う網膜細胞の欠落にも抑制効果を示した。このことから、我々はこのパラカゼイ株は生理的老化マウスにおける慢性炎症や加齢依存的な網膜細胞欠損の抑制に寄与したと考察している。健常高齢者においても日常生活の中で免疫能の低下が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、感染等に対するリスクの軽減に大いに期待される。いずれにせよ、本研究における腸内環境の変化に注目した感染症に対する免疫力賦活化に関する試みは政策的にも介護負担の軽減につながり、今後、間接的に在宅医療の推進を図れる等、健全な高齢化社会を築く上でも不可欠な研究として位置づけられる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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

2. 学会発表

- 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、小木曾昇、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

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