

プログラム

15:55-16:00 開会ご挨拶 下川功（合同会社 SAGL）

16:00-16:30 講演 1：久芳さやか先生（長崎大学病院 乳腺・内分泌外科）：

「乳癌治療のトピックス～病理診断に基づく手術・薬物療法の進化」

座長：林洋子先生（佐世保総合医療センター病理診断科）

16:30-17:00 講演 2：樋上賀一先生（東京理科大 薬学部生命創薬科学科）：

「カロリー制限による脂肪組織の質の向上～ミトコンドリア機能制御を中心として～」

座長：石井恭正先生（東海大学医学部分子生命科学）

17:00-17:30 講演 3：新谷知也先生（公益財団法人東洋食品研究所）：

「抗老化物質としてのグルコサミンとその社会展開に向けて」

座長：清水孝彦先生（順天堂大学大学院医学研究科

食と生殖機能先端研究講座）

17:30-18:00 講演 4：東海大学・寄付講座「長寿レジリエンス科学」

1. 石井恭正先生（東海大学医学部分子生命科学）：

「ミトコンドリアと老化」

2. 安田佳代先生（東海大学健康学部健康マネジメント学科）：

「C. elegans の寿命を指標とした機能性食品の探索」

3. 宮沢正樹先生（東海大学健康学部健康マネジメント学科）：

「細胞内鉄代謝制御とがん・老化・生活習慣病」

座長：下川功先生（合同会社 SAGL）

18:00-18:05 閉会のご挨拶 土谷智史先生（富山大学・呼吸器外科）

18:45-21:00 情報交換会・懇親会

開会のご挨拶：大谷博先生（福岡白十字病院病理診断科・科長）

講演要旨



乳癌治療のトピックス～病理診断に基づく手術・薬物療法の進化

久芳さやか

長崎大学病院 乳腺・内分泌外科

要旨：世界では2022年に約230万人が乳癌と診断され、66万人の女性が乳癌で死亡しており、乳癌は最も多く診断されるがんであり、がん死亡率でも最も高い。日本でも、2020年に年間9万人以上が乳がんと診断され、1万5000人以上が死亡している。乳癌の治療は、手術療法、薬物療法、放射線療法を組み合わせた集学的治療が基本となる。近年、手術療法は、センチネルリンパ節転移陽性例における腋窩郭清の省略、センチネルリンパ節生検自体の省略、さらには手術自体の省略などde-escalation（治療の縮小）が進んでおり、過不足のない治療を目指した臨床研究が進められている。薬物療法に関しては、CDK4/6阻害剤、抗体薬物複合体（Antibody-drug conjugate 製剤）、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤など新規薬剤の登場により、乳癌の予後は着実に改善している。これらの治療の選択は、病理診断によるサブタイプ分類（HR陽性/HER2陰性、HER2陽性、TNBCなど）に基づいておこなわれる。一方で、手術療法のde-escalationもサブタイプごとに検討されている。本講演では、病理診断に基づく乳癌治療の選択方法と、最新の治療戦略について概説する。特に、手術療法と薬物療法の統合的なアプローチの進展について最新の知見を提示する。

略歴：

2001年 医師免許取得、長崎大学第二外科入局

2011年 長崎大学大学院医歯薬総合研究科博士課程修了（博士（医学））

2013年 長崎大学病院 移植・消化器外科 助教

2022年 同病院講師（2023年、医歯薬学総合研究科・講師）

資格：日本外科学会・専門医、指導医／日本乳癌学会・専門医、指導医／日本がん治療認定医／検診マンモグラフィ読影認定医／乳がん検診超音波検査実施・判定認定医

論文：

1. A randomized phase III study evaluating dexamethasone-based mouthwash to prevent chemotherapy-induced stomatitis in patients with breast cancer. Kuba S, Soutome S, Hagiwara Y, et al. Jpn J Clin Oncol 2025; 55: 172–175
2. Chemotherapy effects on bone mineral density and microstructure in women with breast cancer. Kuba S, Niimi R, Chiba K, et al. J Bone Mineral Metab 2024; 42: 591-599
3. Aromatase inhibitors, bone microstructure, and estimated bone strength in postmenopausal women with breast cancer: a 5-year prospective study. Kuba S, Chiba K, Watanabe K, et al. J Bone Mineral Metab 2024; online ahead of print
4. Histopathological Downgrading of Borderline Phyllodes Tumor in a Young Patient Following Chemotherapy: A Case Report. Hara Y, Yamaguchi R, Otsubo R, Fukushima A, Inamasu E, Akashi M, Morita M, Kuba S, et al. J Breast Cancer. 2024; 27: 343-349

カロリー制限による脂肪組織の質の向上 ～ミトコンドリア機能制御を中心として～

樋上賀一

東京理科大学 薬学部生命創薬科学科 分子病理・代謝学研究室

要旨：カロリー制限 (CR; caloric restriction) による代謝改善・抗老化・寿命延伸効果は、成長ホルモン (GH) / IGF-1 シグナル依存的にも、非依存的にも制御されており、白色脂肪組織 (WAT; white adipose tissue) が重要な役割を担うと考えられる (1)。しかし、WAT をはじめ種々の臓器が担う役割やその詳細なメカニズムは不明な点も多い。WAT の主要構成細胞である成熟白色脂肪細胞は、栄養状態によりその表現型が変化する。CR 動物の WAT では、脂肪細胞は小型化し、善玉アディポカインの分泌は増加、炎症性サイトカインの分泌は抑制される。アディポカイン分泌パターンをはじめとする WAT の性質変化が寿命を制御する。また、WAT において、CR によりミトコンドリア生合成の主要な調節因子 PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) の発現が増加し、ミトコンドリアが増加する。我々は、WAT において脂肪酸生合成の主要な調節因子 SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c) の発現増加が、PGC-1 α の発現増加を介して、ミトコンドリア生合成を活性化することを報告した (2, 3)。加えて、ミトコンドリアに局在するサーチュインである成熟型 SIRT3 タンパク質が増加すること、この増加は MIPEP (mitochondrial intermediate peptidase) の発現増加が関連することを明らかにした (4, 5)。MIPEP の基質やその機能に関する知見は少ない。そこで、脂肪組織特異的 Mipep 欠損 (aMKO; adipose-specific Mipep knockout) マウスを作製して、解析した。aMKO マウスでは、WAT が萎縮し、ミトコンドリアにおいてはクリステ構造の破綻や機能低下、プロテオスタシス障害に起因した GDF15 (Growth Differentiation Factor 15) や FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) などのミトカイン発現のみが亢進する非典型的な UPR^{mt} (mitochondrial unfolded protein response) が惹起された。また、血漿中炎症性サイトカインの増加や脾臓の腫大、軽度の糖代謝異常、脂肪肝など全身性の炎症と代謝異常が生じ、寿命は短縮した (6, 7)。さらに、aMKO マウスに CR を行うと、CR により発現が増加する Srebp-1c や脂肪酸合成関連遺伝子群の発現が顕著に抑制された。それゆえ、CR による SREBP-1c 発現の増加を介した脂肪酸生合成の増加は、ミトコンドリア機能に制御されていることが示唆された血中 GDF15 は老化にともない増加し、フレイルのバイオマーカーとして注目されている。そこで、aMKO マウスを遺伝的背景として GDF15 を欠損するマウスを作成し寿命を解析した。その結果、野生型、aMKO マウスとも、GDF15 の欠損により寿命が短縮した。それゆえ、GDF15 は寿命制御において防御的に機能していると考えられた。

略歴：

1990 年 8 月：米国テキサス大学サンアントニオヘルスサイエンスセンター生理学教室

1993 年 1 月：長崎大学医学部病理学第一講座・助手、講師

2000 年 7 月：同上 助教授

2002 年 4 月：長崎大学医歯薬学総合研究科生命医科学講座探索病理学講座・准教授

(2001 年 8 月～2003 年 8 月：米国ウィスコンシン大学マディソン校内科学教室および国立霊長類研究所)

2007 年 4 月：東京理科大学薬学部生命創薬科学科・教授 (現在に至る)

参考文献：

1. Hoshino S, et al., Mechanisms of the anti-aging and longevity effects of caloric restriction: evidence from studies of genetically modified animals. *Aging* (Albany NY). 10(9):2243-2251, 2018.
2. Fujii N, et al., Sterol regulatory element-binding protein-1c orchestrates metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction. *Aging Cell*. 16(3):508-517, 2017.
3. Kobayashi M, et al., SREBP-1c-dependent metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction. *Int J Mol Sci*. 19(11):3335, 2018.
4. Kobayashi M, et al., Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction. *FEBS Lett*. 591(24):4067-4073, 2017.
5. Otani Y, et al., Effect of mitochondrial quantity and quality controls in white adipose tissue on healthy lifespan: Essential roles of GH/IGF-1-independent pathways in caloric restriction-mediated metabolic remodeling. *Pathol Int*. 73(10):479-489, 2023.
6. Nozaki Y, et al., Disordered maturation of mitochondrial matrix proteins in adipose tissue leads to local and systemic metabolic and inflammatory derangements in adipocyte-specific Mipep knockout mice. *Sci Rep*. under review at 2nd round.
7. Kobayashi M, et al., Mitochondrial unfolded protein responses in white adipose tissue: Lipotrophy, whole-body metabolism and lifespan. *Int J Mol Sci*. 22(6):2854, 2021.

抗老化物質としてのグルコサミンとその社会展開に向けて

新谷知也

公益財団法人東洋食品研究所

要旨：膝関節の健康をサポートする機能性食品素材であるグルコサミンが、哺乳類培養細胞において細胞内の分解系であるオートファジーを誘導することを演者は報告した。¹⁾ 次に線虫 *C. elegans* においてオートファジーに依存して寿命延長することを報告した。²⁾ また欧州のチームから、グルコサミンが糖代謝の調節を介して中高齢マウスの寿命を延長することが報告された。³⁾ 更に2020年には、英国 Biobank を利用した大規模疫学研究において、摂取者の死亡率の低値が報告された。⁴⁾ このような知見からグルコサミンがカロリー制限効果を模倣する物質であることが考えられた。⁵⁾ これらの研究結果が出てきたあと、アメリカ国立老化研究所が実施する抗老化物質の検証プログラム (The Interventions Testing Program) への応募の機会を得た。林田隆広氏 (合同会社林田理財) を申請代表者とする日本チームに参加した。海外2チームからも応募があり、グルコサミンは共同採択となった。本プログラム採択により、本年2025年から米国3施設でグルコサミンのマウスへの長期投与が実施される。また、経口摂取したグルコサミンは、全ては吸収されないことが報告されていたことから、摂取した一部が大腸へ移行して、腸内環境に影響を与える可能性が考えられた。⁷⁾ そこで、神戸大学が開発したヒト大腸内腸内細菌叢モデルにグルコサミンを添加したところ、ヒト腸内で優勢なアナエロスティペス属の増加が観察されている。⁸⁾ アナエロスティペス属は、酪酸の産生菌であり、長寿との関連が報告されている。⁹⁾ このようにグルコサミンは、膝関節の健康をサポートする機能性食品素材として世界中で使用されてきたが、抗老化物質としての研究開発と社会展開が加速している。

略歴：

2008 年 神戸大学 発達科学部 人間環境科学科 卒業
2008-2010 年 京都大学大学院 生命科学研究科 修士課程
2010-2022 年 松谷化学工業株式会社 研究所 研究員 主査研究員
2020 年 愛媛大学 大学院連合農学研究科 社会人博士課程 修了
2018-2022 年 東京都健康長寿医療センター 研究所 協力研究員 (客員) 兼任
2023-2024 年 神戸大学 大学院科学技術イノベーション研究科 特命助教
2024 年 6 月 - 現在 公益財団法人 東洋食品研究所 研究部 研究主任

引用文献

- 1) Shintani et al. Biochem Biophys Res Commun. 2010, vol391, p1775.
- 2) Shintani et al. J. Appl. Glycosci. 2018, vol65, p37.
- 3) Weimer et al. Nat. commun. 2014, vol5, p3563.
- 4) Shintani et al. Nutrients 2018, vol10, pE1821.
- 5) Li ZH et al. Ann Rheum Dis 2020, vol79, p829.
- 7) Shintani et al. GeroScience 2023, vol45, p3475.
- 8) Shintani et al. Medicine in Drug Discovery 2024, vol22, p100184.
- 9) Naito et al. J. Clin. Biochem. Nutr. 2024, vol75, p161

ミトコンドリアと老化

石井恭正

東海大学医学部分子生命科学・長寿レジリエンス科学講座

要旨：

老化研究において、Denham Harman のフリーラジカル説・ミトコンドリア説の下、ミトコンドリアは老化の原因となる酸化ストレスを生じる場とされてきた。その後、長寿研究が盛んになるにつれて、ミトコンドリアはエネルギー代謝のみならず、低酸素応答・エピジェネティック制御（代謝産物偏重ストレス）、プロテオスタシス（ミトコンドリア-小胞体関連ストレス）、細胞機能障害・損傷応答（炎症ストレス）の恒常性に寄与していることが明らかにされてきた。このため、ミトコンドリアの品質管理は、細胞老化・細胞関連障害・慢性炎症を抑え、疾患予防・寛解、さらには生体組織を長寿化化すると報告が増えている。

演者らの研究グループは、線虫 *C. elegans* 短寿命モデル *mev-1* をもちいた研究において、フリーラジカル説とミトコンドリア説を世界に先駆けて証明した。その後、哺乳動物モデル *Tet-mev-1* マウスをもちいて、酸化ストレスを原因とした生理機能変化とその分子機序（低出生体重/発生遅延・角膜変性・不妊・記憶障害・造血幹細胞老化・肺間質炎症・筋萎縮（下線部未発表））を明らかにしてきた。今後、これらの老化症状を改善する分子機構（抗炎症ストレス応答・抗細胞外小胞ストレス応答・抗エピジェネティック代謝産物偏重ストレス応答）の解明を目指して、長寿レジリエンス科学を実践する。

本講演では、合同会社 SAGL および林田理財（敬称略）のご支援により開設された講座での今後の研究展望について紹介する。

略歴：

2005 年 東海大学大学院医学研究科機能系専攻 博士（医学）取得

2005 年－2007 年 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学 奨励研究員

2007 年 厚生労働科学研究推進事業・長寿科学総合研究推進事業・外国への日本人研究者派遣事業派遣研究員

2007 年－2009 年 Institute for Behavioral Genetics, University of Colorado at Boulder, Research associate

2009 年 4 月－現在 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学 助教・講師・准教授

論文：

1. Harada K., Yahata T., Onizuka M., Ishii T., Ibrahim A.A., Kikkawa E., Gondo Y., Ando K. (2023) Mitochondrial electron transport chain complex II dysfunction causes premature aging of hematopoietic stem cells. *Stem Cells* 41: 39-49.

2. Ishii T., Takanashi Y., Sugita K., Miyazawa M., Yanagihara R., Yasuda K., Onouchi H., Kawabe N., Nakata M., Yamamoto Y., Hartman P.S. and Ishii N. (2017) Endogenous reactive oxygen species cause astrocyte defects and neuronal dysfunctions in the hippocampus: a new model for aging brain. *Aging Cell* 16: 39-51.

C. elegans の寿命を指標とした機能性食品の探索

安田 佳代

東海大学健康学部健康マネジメント学科
長寿レジリエンス科学講座

要旨：

線虫の一種である *C. elegans* は老化の研究において大きく貢献した実験動物である。動物の老化を分子遺伝学的に研究するための実験動物の条件は、多細胞生物であること、遺伝学が確立されていること、実験しやすい寿命を持つことなどが挙げられる。長寿命変異株が *C. elegans* で発見されて以来、寿命に関わるシグナル経路が解明されてきた。その代表的なものとして、インスリン/IGF-1 シグナル (IIS) 経路が挙げられる。*C. elegans* の *daf-2* (インスリン受容体) や *age-1* (PI3 キナーゼ) 変異体は寿命が大幅に延長することが報告されており、この経路が老化に深く関与していることが示された。また、この IIS 経路は哺乳類にも保存されており、マウスやヒトの老化研究においても重要なターゲットとなっていることから、*C. elegans* での老化研究はヒトを含めた他の動物にも適応できることが示されている。

酸化ストレスを中心とした老化のメカニズムを調べる一方で、抗酸化物質の探索や、食品や漢方などの抗老化作用の分子メカニズムの解明を進めている。*C. elegans* の寿命を指標とした機能性食品の探索の有用性が示されているが、最長寿命を延ばすことよりも、健康寿命を延伸することが求められる。健康寿命の延伸には、老化の分子機構を標的とした栄養素の探索が重要であり、そのために、寿命のみならず運動機能や耐ストレス性などを指標とした評価法が求められる。*C. elegans* を用いた寿命解析と活動量評価を組み合わせた食品スクリーニング法について紹介し、健康長寿を支える機能性食品の開発に向けた今後の展望を考察する。

略歴：

1992 年 東海大学医学部分子生命科学教室 技術職員
2003 年 東海大学医学部教育・研究支援センター
2007 年 東海大学 博士 (医学) 取得
2015 年 東海大学医学部生命科学統合支援センター
2018 年～2025 年 東海大学健康学部健康マネジメント学科 講師
2025 年～現在 東海大学健康学部健康マネジメント学科 准教授

論文：

1. Yasuda K, Miyazawa M, Ishii T, Ishii N. The role of nutrition and oxidative stress as aging factors in *Caenorhabditis elegans*. *J Clin Biochem Nutr.* 2023 Nov;73(3):173-177
2. Desaka N, Ota C, Nishikawa H, Yasuda K, Ishii N, Bito T, Kishinaga Y, Naito Y, Higashimura Y. Streptococcus thermophilus extends lifespan through activation of DAF-16-mediated antioxidant pathway in *Caenorhabditis elegans*. *J Clin Biochem Nutr.* 2022 Jan;70(1):7-13.

細胞内鉄代謝制御とがん・老化・生活習慣病

宮沢 正樹

東海大学健康学部健康マネジメント学科
長寿レジリエンス科学講座

要旨：

鉄 (Fe) はヒトの生命維持に不可欠な元素であり、酸素運搬、エネルギー産生、DNA 複製などさまざまな生理機能に関与している。一方で、体内に過剰に蓄積した鉄は活性酸素種 (ROS) の過剰産生を招き、DNA 損傷を介して老化の促進や発がんリスクの上昇をもたらすことが知られている。実際、鉄の摂取量と腫瘍の悪化には正の相関が報告されており、また、貯蔵鉄の指標であるフェリチン値の上昇は、2 型糖尿病の発症リスクとも関連している。このように、鉄代謝の異常は、がんや老化、生活習慣病（糖尿病など）と深く関わる。

細胞内鉄の恒常性は、鉄応答エレメント/鉄調節タンパク質 (IRE/IRP) 系によって制御されており、高鉄状態では IRP (Iron Regulatory Protein) の IRE (Iron Responsive Element) への結合が阻害される。その結果、トランスフェリン受容体 1 (TfR1) の発現は低下し、フェリチンが増加することで、鉄の取り込みが抑制され、貯蔵が促進される。このようにして、細胞内鉄の過剰蓄積を防ぐ巧妙な制御機構が構築されている。

本研究室では、この IRE/IRP 制御系に着目し、鉄代謝の破綻ががんの進展、老化、生活習慣病にどのように関与するかを明らかにする研究を進めている。特に、抗がん剤シスプラチンが IRP2 と直接結合してその機能を阻害し、鉄制御の破綻を介してがん細胞死を誘導する新たな作用機序を見出している。また、がん細胞において鉄枯渇を増幅することで、抗腫瘍効果が高まることも明らかにしている。現在は次のステップとして、独自に作製した IRP2 コンディショナルノックアウトマウスを用いた *in vivo* 研究を開始している。このマウスモデルは、組織特異的に IRP2 を欠損させることが可能であり、鉄代謝異常ががん、老化、糖尿病などの生活習慣病にどのように関与するかを、網羅的かつ精密に検証できる強力なツールとなる。今後はこのモデルを活用し、鉄制御を介した新規疾患病態メカニズムの解明を進め、健康長寿の実現や抗老化医療への応用を目指した研究を展開していく。

略歴：

2009 年 東海大学大学院医学研究科博士課程修了 博士（医学）取得

2009 年～2011 年 東海大学医学部 奨励研究員

2011 年～2016 年 ノースカロライナ州立大学 (NCSU) Biological Sciences, Postdoctoral Fellow

2016 年～2017 年 ノースカロライナ州立大学 (NCSU) Biological Sciences, Research Associate

2018 年～2023 年 東海大学健康学部健康マネジメント学科 講師

2023 年～現在 東海大学健康学部健康マネジメント学科 准教授

論文：

1. Miyazawa M, Bogdan AR, Tsuji Y. Perturbation of Iron Metabolism by Cisplatin through Inhibition of Iron Regulatory Protein 2. *Cell Chem Biol* **2019**; 26: 85-97
2. Bogdan AR[#], Miyazawa M[#], Hashimoto K, *et al.* Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease. *Trends Biochem Sci* **2016**; 41: 274-286. [#] These authors contributed equally to this work