

プログラム

13:55 開会ご挨拶 下川 功 (SAGL, LLC.)

14:00-15:00 老化・関連研究・ショートトーク

(座長：安田佳代先生、宮沢正樹先生)

1) 山座治義 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

ヒト乳歯歯髄由来幹細胞のトランスレーショナルリサーチ

2) 土谷先生 (富山大学・医学部)

肺腺癌細胞は3次元環境と2次元環境において機械的ストレスに異なる反応を示す

3) 石井恭正 (東海大学医学部寄付講座「長寿レジリエンス科学」)

老化細胞標的自然免疫機構の解明

4) 樋上賀一 (東京理科大学・薬学部)

転写抑制因子 PARIS (ZNF746) を介する脂肪組織の質の制御

5) 清水孝彦 (順天堂大学)

グルコサミンの機能性 in vivo 評価試験

6) 千葉先生 (早稲田大学)

Fmo3 の欠損がカロリー制限による遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析

15:00-15:10 休憩

15:10-17:10 招待講演

(座長：蒲原涼太郎先生)

15:10-15:40 黨和夫先生 (国立病院機構 嬉野医療センター 消化器外科部長)

「地域中核病院における消化器癌に対する外科的治療の変遷」

15:40-16:10 沖本智昭先生（兵庫県粒子線医療センター 院長）

「35年間で学んだ様々な放射線治療」

（座長：下川功先生）

16:10-16:40 泉尾直孝先生（東京大学）

「脳加齢性疾患における末梢性因子の役割」

16:40-17:10 細川昌則先生（老化促進モデルマウス（SAM）学会）

「老化の実験病理学とSAM系統マウス」

17:10-17:15 閉会ご挨拶 林田 隆広（HFM, LLC）

18:00- 情報交換会・懇親会

ご挨拶・乾杯 林洋子先生（佐世保総合医療センター）

20:00- 締めのご挨拶 大谷博先生（福岡白十字病院）

講演要旨



1. ヒト乳歯歯髄由来幹細胞のトランスレーショナルリサーチ

山座治義

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科発生発達成育講座小児歯科学分野

ヒトの乳歯は永久歯への生え変わりに伴い自然に抜け落ち、通常は廃棄されます。しかし、2003年に米国の研究グループにより、この脱落乳歯の歯髄からヒト乳歯歯髄由来幹細胞（stem cells from human exfoliated deciduous teeth: SHED）が単離され、再生医療への応用が注目されるようになりました。我々もこのSHEDの単離と特性解析に成功し、in vitro モデルの構築による病態解明や、全身疾患への応用を目指した基礎研究に取り組んでまいりました。本講演では、これまでの研究成果の概略と、今後の鹿児島大学におけるトランスレーショナルリサーチの展望についてご紹介します。

キーワード：SHED、細胞治療、トランスレーショナルリサーチ

2. 肺腺癌細胞は 3 次元環境と 2 次元環境において機械的ストレスに異なる反応を示す

北村直也¹⁾、岩竹真弓²⁾、溝口聡³⁾、小林功明¹⁾、Shadil Ibrahim Wani¹⁾、
Muhammad Hasnain¹⁾、Van Dung Nguyen¹⁾、横山稜¹⁾、北出成¹⁾、尾嶋紀洋¹⁾、
下山孝一郎^{1,3)}、木場直哉⁴⁾、八田秀樹⁵⁾、Micha Sam Brickman Raredon⁶⁾、平林健
一⁵⁾、森永芳智⁶⁾、土谷智史¹⁾

¹⁾ 富山大学学術研究部医学系・呼吸器外科学

²⁾ 名古屋大学 未来社会創造機構 量子化学イノベーション研究所

³⁾ 長崎大学医学部・大学院医歯薬学総合研究科・腫瘍外科

⁴⁾ 東海ヒット株式会社 ⁵⁾ 富山大学・病理診断学講座 ⁶⁾ 富山大学学術研究部 微生物学講座

二次元 (2D) 培養モデルはがん研究で広く用いられているが、生体組織に存在する複雑な機械的刺激を再現することができない。本研究では、脱細胞化ラット肺にヒト肺腺癌細胞を播種することにより *ex vivo* 三次元 (3D) 肺がんモデルを構築し、呼吸運動 (respiratory motion: RM) および血流を模倣した圧力チャンバーと灌流システムで培養した。3D 培養では、RM は細胞接着と細胞増殖を促進し、さらに β -catenin および YAP の核内移行を増加させ、integrin $\beta 1$ および E-cadherin の発現を増強した。加えて、細胞外マトリックス (ECM) および細胞接着に関連する遺伝子の発現上昇が特に顕著であった。一方、2D 培養では RM は細胞増殖を抑制し、アポトーシスを誘導し、さらに腫瘍抑制遺伝子の顕著な発現上昇が認められた。これらの結果は、培養の次元 (2D vs 3D) と機械的ストレスが相互作用して肺がん細胞の挙動に影響することを示している。また、本研究は、生体肺組織の微小環境をより忠実に再現する 3D モデルの必要性を強調するものである。

キーワード：three-dimensional culture、lung cancer、細胞接着、細胞増殖、バイオリアクター

3. 老化細胞標的自然免疫機構の解明

石井恭正^{1,2)}

¹⁾ 東海大学医学部・分子生命科学

²⁾ 東海大学医学部・寄付講座長寿レジリエンス科学

肺間質での酸化傷害は間質性肺炎（ILD）の増悪因子となる。肺間質での酸化傷害の修復や清浄化を担う細胞連関については、未だ不明な点が多い。本研究は、肺間質に出現する免疫細胞・線維芽細胞・内皮細胞の細胞連関、およびこれらの細胞が構築する微小環境に着目し、組織修復の炎症応答が慢性化する分子機構を解明することを目的とした。現在、ミトコンドリア電子伝達系複合体 II の SDHC サブユニットに V69E 変異を導入して電子伝達系を部分的に阻害し、活性酸素種（ROS）を過剰発生させた短寿命モデル *Tet-mev-1* マウスをもちいて、研究を遂行している。これまで、肺間質の「酸化傷害→三次リンパ組織（TLS）形成→慢性炎症→線維化」といった加齢依存的な一連の変容を明らかにしてきた。近年、これらの微小環境において、老化細胞を標的とする炎症性細胞が出現していることを明らかにした。本講演では、酸化傷害により生じた老化細胞を標的とする 4-HNE-CD36 重合体・GPCR5B-Cav1-Fyn 脂質ラフトのカベオラ依存性エンドサイトーシス機構が介在する細胞連関の分子機構解析の展望を紹介する。

キーワード：ミトコンドリア、酸化ストレス、老化細胞、自然免疫

4. 転写抑制因子 PARIS (ZNF746) を介する脂肪組織の質の制御

樋上賀一¹⁾

¹⁾ 東京理科大学・薬学部・生命創薬科学科／総合研究院・老化生物学研究部門

白色脂肪組織 (WAT) の形質が、老化関連疾患の発症や寿命制御に重要な役割を担っている。また、マウスの WAT において、カロリー制限によりミトコンドリア生合成の主要な制御因子である Pgc-1a の発現が増加する。一方、肥満症の WAT ではその発現は減少する。我々は PGC-1 α の転写を負に制御する転写抑制因子 Parkin-interacting substrate (PARIS) に着目した。PARIS は、神経細胞において PINK1 によるリン酸化を経て PARKIN によるユビキチン化を介して分解される。PARIS は複数の組織で発現しており、WAT では脂肪前駆細胞の核に多く発現し、肥満症 WAT 由来間葉系間質細胞では、その発現が増加した。また、PARIS 高発現細胞や欠損細胞のミトコンドリア機能は低下した。さらに、ミトコンドリアストレスにより短時間で分解された。脂肪特異的 PARIS 欠損マウスや通常食を摂餌した全身性 PARIS 欠損マウスでは大きな表現型の変化は観察できなかったが、高脂肪食摂餌条件下では PARIS 欠損により体重や WAT 重量は増加した。一方で、インスリン感受性は改善し、WAT では特に皮下脂肪組織において脂肪細胞の過形成が促進されたが、脂肪肝も観察された。現在、さらなる PARIS 機能の解明を進めている。

キーワード：PARIS (ZNF746)、脂肪前駆細胞、ミトコンドリア、脂肪細胞の過形成、脂肪肝

5. グルコサミンの機能性 *in vivo* 評価試験

清水孝彦¹⁾、澁谷修一²⁾、林田隆広³⁾、下川功³⁾

¹⁾ 順天堂大学・大学院医学研究科

²⁾ 山口東京理科大学・薬学部

³⁾ 合同会社 SAGL

グルコサミンは関節機能の改善効果が期待される機能性食品素材として広く知られている。加えて、線虫、ショウジョウバエ、マウスで寿命延長作用も報告されている。作用機構として O-GlcNAc 修飾を介した抗炎症作用やオートファジー活性化作用が考察されている。さらに、我々を含めた複数のグループ提案が米国国立老化研究所の寿命介入プログラム (NIA-ITP) に採択され、4 系統交雑マウスを用いた寿命測定試験が進行中である。このような背景の中で、我々は老齢マウス (2 年齢) にグルコサミン (1.5 g/kg BW) を 1 ヶ月間強制経口投与 (5 回/週) することで老化関連病態緩和作用を調べた。老齢マウスは栄養指標 (TG, T-cho, ALB, RBC, Hb) の低下を示し、低栄養状態を再現したが、グルコサミン投与で有意な改善は認められなかった。加えて、肝臓機能マーカーや肝臓重量の加齢変化も改善しなかった。血清中の加齢マーカー (GDF-15, TNF- α , IL-6) の加齢性増加をグルコサミン投与で減少傾向 ($P = 0.08$) を示した。さらに内蔵脂肪を用いた RNA-seq 解析の結果、加齢で有意に増加した炎症関連遺伝子群がグルコサミン摂取で有意に低下していた。以上の結果から、1 ヶ月のグルコサミン経口投与では、有意な臓器表現型改善は認められないが、脂肪組織での炎症関連遺伝子発現は低下させることが強く示唆された。グルコサミン摂取は加齢組織 (特に内蔵脂肪) に対し炎症緩和 (抗炎症) 作用を示しうることを考察された。

キーワード：グルコサミン、老化、抗炎症

6. Fmo3 の欠損がカロリー制限による遺伝子発現変化に及ぼす影響の解析

中川辰信、千葉卓哉

早稲田大学人間科学学術院基礎老化学研究室

目的

カロリー制限 (Calorie Restriction, CR) は、自由摂食 (ad libitum: AL) より 30-40%程度摂取カロリーを制限する介入方法であり、モデル生物 (酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウス) で老化の進行を抑制し、寿命を延伸する効果が報告されている。また、CR 条件下では、Fmo3 の mRNA 発現量が AL 群と比較し 1,000 倍以上に上昇することが知られている。しかし、その発現上昇の具体的な機能はまだ未解明な点が多い。本研究では、CR 条件下での Fmo3 遺伝子の欠損が、肝臓における遺伝子発現に与える影響をマウスを用いて解析した。

方式

CRISPR-Cas9 を用いて Fmo3 ノックアウトマウスを作製し、雄の野生型マウス (WT)、ノックアウトマウス (KO) を 12 週齢から野生型 AL (WT-AL)、野生型 CR (WT-CR)、Fmo3 ノックアウト AL (KO-AL)、Fmo3 ノックアウト CR (KO-CR) に分けて 110 週齢まで飼育した。CR 群では、AL 群と比較して 30%の CR を行った。CR 群の給餌は 12 週齢から約 110 週齢まで継続した。マウスを安楽死させ肝臓を採取して液体窒素で凍結した。Total RNA を抽出し RNA-seq 解析を行い、そのデータを用いて KEGG 解析、転写因子解析を行った。また定量的 PCR 法により肝臓における各種遺伝子発現を解析した。

結果

摂食条件 (AL,CR) と遺伝子型 (WT,KO) を二要因とする二要因分散分析の結果、体重と血糖値では、摂食条件の主効果で有意な差が認められたが交互作用は認められなかった。肝臓重量は摂食条件、遺伝子型の主効果、交互作用は認められなかった。一方、KEGG 解析では、WT-CR と比較して KO-CR 群で、Biological oxidations の増加が認められた。さらに転写因子解析では、WT-CR 群と比較して KO-CR 群で転写因子 Nrf2,Nfkb1 の活性化が示唆された。また、qPCR の結果からも、Nrf2 の下流遺伝子である NQO1,Gsta1 が KO-CR 群で増加した。

結論

CR 条件下において Fmo3 が、抗酸化ストレス応答に抑制的に働くことが示唆された。さらに、Fmo3 が Nrf2 を制御する可能性も示唆され、Fmo3 が CR 条件下で Nrf2-keap1 経路に関連する可能性が示唆された。

キーワード：カロリー制限、Fmo3、Nrf2、FoxO1

招待講演 1. 地域中核病院における消化器癌に対する外科的治療の変遷

黨 和夫

NHO 嬉野医療センター 消化器外科

消化器外科領域で 2040 年問題といわれる社会的課題を御存じでしょうか。20 年後の 2040 年には消化器外科医の数が、現在の 50%にまで減少すると試算され、癌の手術を受けるのに半年待ちなどが当たり前になる時代が訪れると予想されている。嬉野医療センターは 24 診療科を標榜する地域の中核病院で、また、佐賀県の 3 つの地域がん診療連携拠点病院の 1 つであり、佐賀県西部と長崎県東部のがん医療を広く担っている。癌医療だけではなく、近隣に 3 次救急に対応する病院がないため医療圏が広く、緊急手術を行う救急病院としても重要な役割を担っている。しかし、長崎県や佐賀県の中心からは離れており、外科だけでなく多くの診療科でスタッフの確保に苦勞している現状がある。消化器外科を志す研修医の減少に対して多くの施設で人材確保に動いており、長崎大学でも、旧腫瘍外科は、「RYOMA プロジェクト」を、旧移植・消化器外科は「ブラックジャックセミナー」を開催して、卒前より人材確保に動いているが、困難な状況が続いている。その中で手術支援ロボットである「ダヴィンチ」の導入は若手外科医の勧誘に大きな役割を果たしている。消化器外科医減少の一方で、今後、人口減少と患者の高齢化により、消化器癌手術の減少と緊急手術の増加が予測されている。手術症例の減少による手術の質の低下の回避と緊急手術の増加に対応するマンパワーの確保が必要となる。この問題については以前より病院機能の集約化(いわゆる統廃合)が鍵とされているが、簡単な問題ではない。消化器癌の手術症例をいかにして確保していくかが、地域中核病院における喫緊の課題となっている。特に胃癌の手術症例は全国的に減少しており、症例確保のためには手術適応を広げる必要がある。全身管理の進歩もあり、当院でも高齢だけの理由で手術適応外とはせず、患者の全身状態に応じて手術適応を判断している。そのためには術後合併症や予後を反映するマーカーを用いて手術リスクを評価することが重要となる。これまでの当院における消化器癌に対する外科的治療の変遷をご紹介します。

招待講演2. 35年間で学んだ様々な放射線治療

沖本智昭

兵庫県立粒子線医療センター

要旨：35年間で様々な放射線治療を学び実践してきました。その中で本シンポジウムに参加する皆さんの興味を引きそうな放射線治療を紹介いたします。また第一病理で学んだ基礎研究者として放射線治療に関して行った研究成果も紹介させていただきます。

略歴：

1990年3月 長崎大学 医学部医学科 卒業

1990年6月 長崎大学 医学部附属病院 放射線科 研修医

1991年4月 長崎大学大学院 医学博士過程（病理学専攻）入学

1994年10月 テキサス大学ヘルスサイエンスセンター（米国サンアントニオ市）研究員

1996年3月 長崎大学大学院 医学博士過程（病理学専攻）卒業

1996年4月 テキサス大学ヘルスサイエンスセンター（米国サンアントニオ市）研究員

1997年4月 長崎大学 医学部 第一病理学教室 助手

1998年4月 長崎大学 医学部附属病院 放射線科 医員

2004年4月 県立広島病院 放射線科 医長

2008年4月 山口大学 医学部 放射線医学教室 講師

2011年12月 北海道がんセンター 放射線診療部長

2014年4月 兵庫県立粒子線医療センター 副院長

2015年4月 兵庫県立粒子線医療センター 院長（現在に至る）

主な役職

神戸大学大学院医学研究科 粒子線医学部門客員教授

大阪大学大学院医学研究科 招聘教授

日本放射線腫瘍学会 粒子線治療部会 常任幹事

日本量子医科学会 代議員、保険医療委員、広報委員

招待講演3. 脳加齢性疾患における末梢性因子の役割

泉尾 直孝

東京大学 先端科学技術研究センター 細胞関連医科学

我々の身体では、全身の臓器同士が相互連携することで、恒常性が維持されています。身体情報伝達の上位に位置する脳も、末梢からの種々の入力を受けてその状態を変化させています。今回は、生理的および病態下において、脳が末梢システムによりどのように制御されているかについて、① アルツハイマー病における2型糖尿病による増悪機構、② 加齢によるエクソソームの変化とその役割、という2つのテーマでお話をさせていただきます。

略歴：

2013年 京都大学にて学位取得 博士（薬学） 中枢神経薬理の研究

2013-2018年 千葉大学 大学院医学研究院 博士研究員

清水孝彦 研究室にて老化研究を始める

2018-2019年 豪州メルボルン大学 博士研究員 エクソソーム研究を始める

2019-2024年 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 助教 情動や薬物依存の研究

2024-現在 東京大学 先端科学技術研究センター 助教

星野歩子 研究室にてエクソソームを中心に老化・脳疾患の研究を進める

招待講演4. 老化の実験病理学とSAM系統マウス

細川昌則

老化促進モデルマウス (SAM) 学会

老化促進モデルマウス (SAM) : SAM 系統マウスは、京都大学結核胸部疾患研究所病理学部門において竹田俊男らにより、促進した老化過程ならびにヒトの老年性疾患の自然発症モデルとして樹立された関連近交系マウスです。現在国内外で様々な老化依存性病態の発症機序や予防と治療の研究に利用されています。本講演では、SAM 系統マウスの研究を振り返って、SAM 学会名誉会長故竹田俊男先生の門下生や共同研究者が大きな影響をうけ、“タケダイズム”と呼んだ竹田先生の研究に対する考え方・姿勢・心構えなどの一端を、教えをうけた者の眼からご紹介したいと考えます。SAM 系統マウスは、この“タケダイズム”の中から生まれてきたと考えています。

SAM 系統マウスが創りだされた土壌として、京都大学医学部第二病理学講座の実験病理学の流れがありました。竹田先生は、自然発症高血圧ラット (SHR) を樹立し世界の高血圧研究をリードされた岡本耕造先生の下で実験病理学を学ばれました。SAM 系統マウスを老年性疾患の自然発症モデル動物として樹立する際に用いられた実験手技、SAM 系統マウスを利用して老年性疾患を研究するために1984年に設立された老化促進モデルマウス (SAM) 研究協議会などは、SHR の研究がモデルになりました。

“タケダイズム”にはいくつかの象徴的な言葉があります。「月月火水木金金」、
「なんでや!」、
「これが見えんのか! どこにあるんや!」、
「SAM 学で終わるな」、
「マウスはヒトとは違う」。これらの言葉についてご紹介させていただきます。

略歴:

1970年 京都大学 医学部 入学

1976年 同 卒業, 京都大学結核胸部疾患研究所附属病院第1内科 研修医

1979年 同 病理学部門 入職

2002年 愛知県心身障害者コロニー 発達障害研究所 入職

2017年 同 定年退職

2017年 京都光華女子大学 健康科学部 入職

2025年 同 任期満了退職

2025年 同 非常勤講師

老化促進モデルマウス (SAM) 学会 会長

日本病理学会 功労会員, 日本基礎老化学会 名誉会員

愛知県医療療育総合センター (前愛知県心身障害者コロニー) 発達障害研究所 名誉所長

京都光華大学 (前京都光華女子大学 名誉教授

参考図書：

1. *The SAM Model of Senescence*, Takeda T. ed., Excerpta Medica, Amsterdam, 1994.
2. *The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): An Animal Model of Senescence*, Nomura Y, Takeda T, Okuma Y eds. *International Congress Series 1260*, Elsevier BV, Amsterdam, 2004.
3. *The Senescence-Accelerated Mouse (SAM): Achievements and Future Directions*. Takeda T. et al. eds Elsevier BV, Amsterdam, 2013.