

第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会

BPNP2021 サテライトシンポジウム

B6J Aged 研究会 第 3 回講演会

要旨集

2021 年 7 月 13 日 (火) 15:15-18:50

Web 開催 / 国立京都国際会館 第 2 会場 (Room D)

主催: 日本チャールス・リバー株式会社

第 43 回日本生物学的精神医学会・第 51 回日本神経精神薬理学会 合同年会

BPNP2021 サテライトシンポジウム B6J AGED 研究会 第 3 回 講演会の開催について

B6J Aged 研究会 第 3 回 講演会を BPNP2021 のサテライトシンポジウムとして開催いたします。京都国際会議場 第 2 会場での現地講演およびオンライン配信の「ハイブリッド開催」といたします。

今回は BPNP 2021 の大会長である宮川先生及び功刀先生のご厚意を賜り、サテライトシンポジウムとして共催させていただくことになりました。

今回の講演会は、テーマとして「加齢マウスのさらなる発展を探る」を掲げています。少子高齢化社会に向かう今、加齢に伴う様々な疾患研究のために使用される実験動物のひとつである B6J Aged マウスについて、その発展の可能性を探ることは非常に重要なテーマだと考えました。シンポジウムでは、加齢マウスを用いた各方面の研究トピックスをご紹介します。

本研究会の趣旨としまして、ご参加者には加齢モデルの各種データのフィードバックやご自身のご研究経験に基づく発信を通じて、できるだけ多くのご参加者と幅広く情報を共有化し、意見交換をされる場としてご活用いただくことにより、ヒトの加齢にかかわる様々な疾患研究へお役立ちできる、ということを考えております。

現在、国内における新型コロナウイルス感染症拡大の状況の行方が不透明でありますことを鑑み、今回は懇親会の実施は見送らせていただきますが、現地のみならずオンライン配信を同時に実施することで、より安心・安全な環境下で全国各地より多くの方にもご参加いただけます。皆様のご来場を心よりお待ちしております。

B6J Aged 研究会 事務局

澤浦 雅人

日本チャールス・リバー株式会社内

B6J AGED 研究会 第 3 回 講演会

タイムテーブル

開催日 2021 年 7 月 13 日 (火)

会場 Web 開催 / 国立京都国際会館 第 2 会場 (Room D)

14 : 45-15 : 15	開場および受付 Registration
15 : 15-15 : 30	スケジュール説明・開会の辞 Introduction and Opening
15 : 30-16 : 15	老齢マウスの育成と加齢変化 -亜系統の比較からエンドポイント設定- 小木曾 昇 先生 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター研究所 研究推進基盤センター 実験動物管理室
16 : 15-17 : 00	加齢に伴う造血の変化 -造血幹細胞エイジングに着目して- 田所 優子 先生 金沢大学 がん進展制御研究所 遺伝子・染色体構築研究分野
17 : 00-17 : 15	休憩 Break time
17 : 15-18 : 00	高齢敗血症患者の予後改善を目指して -Aged マウスを用いたモデル- 齋藤 雅史 先生 神戸大学医学部医学研究科 外科系講座 災害・救急医学分野 先進救命救急医学部門
18 : 00-18 : 45	マウスの加齢に伴う行動特性変化の理解と行動薬理学への応用 -IntelliCage システムの活用事例- 遠藤 俊裕 先生 フェノバンス・リサーチ・アンド・テクノロジー合同会社-
18 : 45-18 : 50	閉会の辞 Conclusion and Closing

講演番号1

老齡マウスの育成と加齡変化
—亜系統の比較からエンドポイント設定—

小木曾 昇

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所
研究推進基盤センター 実験動物管理室

高齡化は先進国のみならず発展途上国においても急速に進行しており、より健康で長生きできる社会の実現は、国際社会における重要な課題の一つである。近年、老化の遅延、老年病の発症や老化に伴う機能低下の抑制に関するヒト老化メカニズムの解明・制御につながる研究開発が推進している。

国立長寿医療研究センターでは、老化のメカニズム、認知症（例、アルツハイマー病）や骨粗鬆症、フレイル等の老年病の研究に用いる遺伝子組換え動物の他、正常自然加齡（老化）動物（マウス、ラット）を加齡育成している。これらの長期的に飼育された自然加齡動物を用いる場合、生物学的因子（遺伝学および微生物学的素因）や環境的因子（物理的および化学的因子）により加齡にともなう病気の発症時期や症状、寿命等が異なる。その中でも生物学的環境因子（または社会的因子）、例えば飼育方法（飼料、床敷き、単飼育または複数飼育）、特異行動（ファイティング、バーバリング）、動物間コミュニケーション、飼育者（ハンドリング）、環境エンリッチメント等は、生体・生理学的な反応に影響するような重要な因子であるにも関わらずあまり注目されていないのが現状である。それらの因子を把握した上で自然老化動物の生理・行動等を的確に知ることが適正な飼育環境あるいは自然老化動物の飼育管理の標準化に繋がる。また、遺伝子組換えマウスのバックグラウンドとなるC57BL/6マウス亜系統（JまたはN）の加齡変化を知ることが重要である。演者は加齡に伴う生体現象や老化マーカーをとらえるべく生理学、行動学、病理・形態学、血液学、生化学的に網羅的な解析を行い、加齡変化に関する基礎データの蓄積とともに自然老化動物の加齡・老化モデルとしての有用性の検証を進めていく中で、B6マウス亜系統の加齡変化の特徴や特性をはじめとして、自然老化動物の自然死を知ること、人道的エンドポイントを設定するための客観的な基準（老化マーカー）を特定することが必要であると考えた。しかし、自然老化動物（マウス）は、加齡とともに活動性の低下をはじめとして粗毛や背を丸めるなどの外観だけでなく、兆候もなく突然死が発生することから若月齢に比較すると人道的エンドポイントの設定は難しい。本発表では、これまでに蓄積したマウス亜系統の特徴や特性を示す基礎データから人道的エンドポイントの設定まで、基礎老化研究を推進させるモデルについて紹介する。

メモ

講演番号2

加齢に伴う造血の変化
—造血幹細胞エイジングに着目して—

田所 優子
金沢大学 がん進展制御研究所

加齢に伴い、造血は、赤血球やリンパ球系細胞が減少する一方で、炎症に関与する骨髄球系（ミエロイド）細胞が増加する。いわゆる、“ミエロイドバイアス造血”となっている。その結果、高齢者では、貧血が現れたり、リンパ球系細胞の減少により感染症や発がんのリスクが高まる。さらに、増加したミエロイド細胞があらゆる組織に浸潤して慢性炎症状態を引き起こし、動脈硬化や心疾患などの加齢性疾患発症のリスクを増大させる。また加齢では、造血が変化するだけでなく、各血液細胞の質的变化も生じる。最近の研究では、ミエロイド細胞の質的变化がアルツハイマー型認知症に関与していることや、免疫老化があらゆる組織の血液以外の細胞において細胞老化（Senescence）を誘導することが報告されている。このように、造血あるいは血液細胞の加齢変化を解析し、そのメカニズムを解明することは、組織や個体の老化、そして加齢性疾患の理解にもつながる。

我々はこれまで、このような造血の加齢変化を引き起こす原因の1つとして、すべての血液細胞を作り出す能力（多分化能）と自己を複製する能力（自己複製能）を併せ持ち、一生涯にわたって造血を支えている造血幹細胞の加齢変化（造血幹細胞エイジング）にあると考え、研究を行ってきた。本シンポジウムにおいては、B6Jマウスの造血幹細胞の加齢変化について紹介し、新たな幹細胞エイジング機構の可能性についてディスカッションしたい。

メモ

講演番号3

**高齢敗血症患者の予後改善を目指して
—Agedマウスを用いたモデルの構築—**

齋藤 雅史

神戸大学医学部医学研究科 外科系講座 災害・救急医学分野

日本人の平均寿命は80歳を超え、2030年には総人口の約30%を65歳以上の高齢者が占めると予測されている。一般的に、高齢者は免疫機能の低下から感染症に罹患しやすく、集中治療を必要とするケースも多い。近年、診療ガイドラインの普及や集中治療室（ICU: Intensive care unit）における医療技術の発展により、集中治療を受けた高齢者の生存率は大幅に改善した一方、退院後を含めた長期予後の改善はいまだに大きな課題である。敗血症は、感染に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす多臓器障害として定義されるが、集中治療分野において最も重要な疾患の一つである。これまでの研究から、65歳以上の高齢者敗血症の3ヶ月後生存率は、成人敗血症患者と比較して有意に低いことが明らかにされている。また、敗血症患者の亜急性期および長期の死亡要因は、免疫機能の低下による二次感染が圧倒的に多いことが報告されており、その大半が高齢者であることが知られている。すなわち、高齢者敗血症患者の生命予後、長期予後の改善には、低下した免疫機能を早急に回復することが重要であると考えられる。

一方、敗血症患者におけるICU退院後の長期予後にも大きな関心が集まっている。近年の研究から、敗血症患者は他のICU患者と比較して、ICU退室後の認知、精神、運動機能の低下がより重篤であることが示されている。これらは、まとめて集中治療後症候群（PICS: Post- Intensive care unit syndrome）と呼ばれており、敗血症患者の長期予後改善において大きな障害となっている。

本講演においては、Agedマウスの敗血症モデルを用いて、高齢者敗血症患者の予後改善を目的として取り組んできた研究を3つのテーマで発表する。1つ目は、Interleukin(IL)-15が敗血症Agedマウスの生命予後と免疫機能の改善に与える影響について発表する。IL-15はNatural Killer細胞やCD8⁺T細胞の増殖に不可欠なサイトカインであり、若齢の敗血症マウスの生命予後を改善することが報告されている。しかしながら、高齢の敗血症マウスにおいては、生命予後や長期的な免疫機能に対する効果については不明であった。2つ目は、Agedマウスに敗血症を誘導してPICSの3項目（認知、精神、運動機能）について検討した結果について発表し、3つ目は、10-12週齢時に敗血症を誘導したマウスの1年半後について免疫細胞の分布やPICSについて検討した結果を報告する。

メモ

講演番号4

マウスの加齢に伴う行動特性変化の理解と行動薬理学への応用
—IntelliCageシステムの活用事例—

遠藤 俊裕

フェノバンス・リサーチ・アンド・テクノロジー合同会社

適切に加齢した動物モデルを用いた精神医学研究は、加齢と認知機能の低下や疾患発症との関係を明らかにするため、また、特に壮・老年期に好発する疾患症状に対する臨床予測性の高い治療・予防法の開発を進めるために有効な手段です。しかしながら、標準化された加齢動物を用いた研究例は世界的にみても多くありません。本講演では、マウスの生涯発達の神経・行動特性変化についての最新知見を概説しながら、高齢マウス (B6J-Aged、日本チャールス・リバー) を用いた行動薬理学的研究の事例を紹介いたします。一般に、加齢の進んだマウスでは、運動機能・感覚機能や、心理的・身体的ストレスに対する耐性の衰えが、その行動の解釈における交絡要因となる可能性に十分注意しなければなりません。このような研究では、マウスに対する運動的・感覚的負荷やヒト (実験者) との接触によるストレスを最小化しながら、その行動を24時間365日観察しつづける自動ホームケージモニタリング (AHCM) と呼ばれる行動解析手法が有効です。私達はこのAHCM、特にIntelliCageと呼ばれる集団飼育環境下での全自動マウス認知行動解析システムとその試験プロトコルを発展させ、離乳直後 (生後3週齢) の幼若期から老齢期にいたるまで、マウスの生涯発達の認知的行動の変容を、効率的かつ長期的に追跡可能な試験系を確立してきました。その結果、マウスが加齢に伴い、選択行動の常同性・固執性や、行動抑制、学習機能、行動柔軟性、快感消失、情動反応など、ヒトの加齢現象ともリンクし得る様々な行動特性の変化を示すことがわかってきました。また、最近、高い再現性をもって、B6J-Agedの加齢性行動変容が複数の項目にわたり改善される薬理的介入の方法を発見し報告しましたので、その概要を紹介させていただきます (Oizumi *et al.*, *Front. Pharmacol.*, 2020)。

メモ

B6J Aged 研究会事務局

〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 3-17-6 イノテックビル 11 階

日本チャールス・リバー株式会社 内

TEL:045-474-9340 FAX:045-474-9331

e-mail:AskCRJ@crl.com

本要旨集の内容、テキスト、画像等の無断転載・無断使用を固く禁じます