

機関番号：17102

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20790260

研究課題名 (和文) カロリー制限における新規の血糖制御機構と糖毒性への小胞体ストレス反応について

研究課題名 (英文) Study on endoplasmic reticulum stress response to novel blood glucose regulatory system and glucotoxicity in caloric restriction

研究代表者

山座 治義 (YAMAZA HARUYOSHI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：30336151

研究成果の概要 (和文)：カロリー制限(CR)による寿命延長効果の解明を目的に、小胞体ストレスおよび FoxO1 に着目して検索を行った。ES-TRAP マウスでは、小胞体ストレス反応は CR により減弱する傾向であった。FoxO1 ノックアウトマウス(ko マウス)では、CR による酸化ストレスによる細胞周期や DNA 修復に関連する遺伝子の発現上昇が抑制された。また、CR による抗腫瘍効果が ko-CR マウスでは認められなかった。このことから、FoxO1 が CR による酸化ストレスへの応答や抗腫瘍効果に関与することが示唆された。

研究成果の概要 (英文)：To elucidate the effect of lifespan extension by caloric restriction (CR), endoplasmic reticulum (ER) stress response and FoxO1 were focused. In ES-TRAP mice, the response of ER stress trended to be reduced by CR. In FoxO1 knockout (ko) mice, the upregulation of gene expression related with cell cycle arrest and DNA repair by CR was inhibited under the oxidative stress condition. In addition, the antineoplastic effect of CR was abrogated in the ko-CR mice. These results suggested that FoxO1 is involved in the response for oxidative stress and antineoplastic effect by CR.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：実験病理学

科研費の分科・細目：病態医科学

キーワード：カロリー制限、老化、インスリンシグナル、糖代謝

1. 研究開始当初の背景

実験動物の摂取量を適度に制限するカロリー制限(caloric restriction; CR)は、生理的・病的老化現象を遅延させ、平均および最大寿命を延長させる実験的介入法である。CRの寿命延長効果は、様々な生物種で実証されているが、その詳細な分子機構は未だ解明されていない。この寿命延長機構の解明を目的に研究を行った結果、CR ラットでは耐糖能試験時に、血中インスリン濃度の上昇を伴わ

ない正常な耐糖能を示した。この新しい特徴は、老化・寿命の制御のみならず生体のグルコース恒常性にインスリン非依存性の新たな機構が存在することを示唆しており、大変興味深い所見である。

CR ラットに上記の耐糖能試験よりも高濃度のグルコースを投与すると、CR ラットでも血中インスリン濃度の上昇が観察された。その上昇は対照群よりも大きく、CR ラットでは早く血糖値が減少したが、血糖のピーク

値に差異はなかった。この高濃度グルコース刺激は、生理的範囲を逸脱しており、生体、特に膵臓のβ細胞にはストレスであるが、このようなストレス下においてもCRラットでは、そのストレスに適応できる機構を持つことが考えられる。メタボリックシンドロームや糖尿病でのインスリン抵抗性に、酸化ストレスと小胞体ストレスの関与が指摘されている。

2. 研究の目的

CRは、メタボリックシンドロームの病態と対照的な表現型とともに寿命延長を示すが、その分子機構については解明されていない。CR動物は、ストレス耐性であること、高インスリン感受性を示すこと、グルコースに対するインスリンの分泌亢進およびインスリン非依存性のグルコース恒常性機構の存在が示唆されている。そこで本研究課題では、CRにおける新規のグルコース恒常性機構の同定および糖毒性に対する小胞体ストレスの動向ならびにそれらの寿命延長への関連について検索することを目的とする。

また、CRマウスにおいて摂食前後でインスリン濃度が有意に変化することから、CRマウスにおけるインスリンシグナル伝達系を検索するとともに、インスリンシグナル伝達系の下流に位置する転写因子FoxO1ノックアウトマウスと導入して、CRにおけるFoxO1の役割を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

1) カロリー制限ラットの作成と維持、試料の収集：生後4週の雄Wistarラットを購入後、生後6週より自由摂食群の70%の餌を与え、CRコロニーを作製する。対照群は、雄Wistarラットの自由摂食群とする。生後6か月で一晩絶食後、低濃度および高濃度グルコースを投与し、それぞれの血糖値がピークとなる15分および1分で、膵臓や肝臓、骨格筋、白色脂肪組織、脳、血漿を採取後、液体窒素やドライアイスで凍結して保存する。各臓器の遺伝子タンパク質の発現、血液パラメーターの解析を行う。

2) ES-TRAPマウスにおける小胞体ストレス解析：山梨大学医学部より小胞体ストレスを経時的にモニターできるES-TRAPマウスを提供していただく。雄ES-TRAPマウスを生後10週より自由摂食群の70%の餌を与え、コロニーを作製する。対照群は、雄ES-TRAPマウスの自由摂食群とする。6か月で摂食前後やLPS投与によるCR下における小胞体ストレスの変化について、血中SEAP活性を測定することにより解析を行う。

3) カロリー制限マウスの作成と維持、試料の収集：雄C57 BL/6Jマウスを生後10週より自由摂食群の70%の餌を与え、CRコロ-

ーを作製する。対照群は、雄C57 BL/6Jマウスの自由摂食群とする。6か月で摂食前後2時間において、膵臓や肝臓、骨格筋、白色脂肪組織、脳、血漿を採取後、液体窒素やドライアイスで凍結して保存する。各臓器の遺伝子タンパク質の発現、血液パラメーターの解析を行う。

4) FoxO1ノックアウトマウス(KOマウス)の導入と維持、ストレスへの反応、寿命に関する解析：長寿医療研究所よりKOマウスを分与していただく。KOマウスを維持するとともに、生後10週より雄FoxO1ノックアウトマウスおよび野生型の自由摂食群の70%の餌を与え、CRコロニーを作製する。対照群は雄KOマウスおよび野生型の自由摂食群とする。経時的に摂食量や体重、血液パラメーターの検索を行いながら、KOマウスの寿命を検索する。また、生後6か月で3-NPA投与によるストレス応答について、肝臓や脳、血液を採取して検索を行う。

4. 研究成果

1) CRにおけるグルコース恒常性機構の解析：低濃度および高濃度のグルコースを、6ヶ月齢のラットに一晩絶食後投与すると、低濃度での投与では以前の報告と同様に、カロリー制限動物では投与後15分での血中インスリン濃度の上昇がみられなかった。さらに、投与後7.5分においても、CRラットでは、血中インスリン濃度の上昇は見られなかった。このことから、低濃度グルコース刺激時において、CRラットではインスリン非依存性の糖代謝機構が働いていることが示唆された。一方、高濃度グルコースの投与では、CRラットでは対照群である自由摂食動物よりも、血中インスリン濃度が上昇した。以上より、カロリー制限動物のグルコース恒常性機構は、グルコース濃度依存性に異なる機構が働いていることが示唆された。

2) CRにおける小胞体ストレス反応の解析：ES-TRAPマウス導入後に実験コロニーを作製して、生後6か月における血糖値や血中インスリンおよびアディポネクチン濃度を測定した。CR動物の本申請者らの報告や他の報告と同様に、同マウスのCR群では自由摂食群に比べて、血糖値や血中インスリンが有意に減少し、アディポネクチンは有意に情報していることを確認した。また、摂食前後における血清SEAP活性を測定したとこと、その活性に有意な差は認められなかった。また、LPS投与による酸化ストレス下において、SEAP活性はCR群では自由摂食群に比べて上昇する傾向にあった。今後、長期的なモニタリングによるCRと小胞体ストレス反応の関連の検索が必要である。

3) CRマウスにおけるインスリンシグナル伝達系の解析：自由摂食およびCR下にある6

か月齢の C57BL/6J マウスの摂食前後 2 時間において、自由摂食群での血糖値ならびに血中インスリン濃度に変化はみられなかった。CR 群において、血糖値は自由摂食群に比べて優位に減少していたが、摂食前後に差はなく、血中インスリン濃度は摂食後に有意に上昇していた。このことから、インスリン感受性臓器である肝臓や骨格筋、脂肪組織におけるインスリンシグナルについて検索を行った。骨格筋や脂肪組織では、血中インスリン濃度の変化に対応してインスリン受容体およびその下流の Akt のリン酸化が摂食後に有意に上昇するが、肝臓では Akt のリン酸化に変化がみられなかった。また、カロリー制限マウスではインスリンシグナルの下流に位置する転写因子 FoxO1 の核内での発現が、摂食状態に関係なく有意に上昇していた。以上のことから、マウスにおいてもラットと同様に、CR においてインスリン非依存性グルコース恒常性機構の存在が示唆されるとともに、インスリンシグナルにおける CR の影響は臓器特異的にあることが明らかとなった。

4) CR における FoxO1 の役割：上記 3) の結果から FoxO1 は CR の肝臓において特異的に発現していることから、FoxO1 ノックアウトマウス (KO マウス) を導入することにより、CR における FoxO1 の役割について検索を行った。野生型と KO マウス間での CR による寿命延長効果に差は認められなかったが、野生型 CR マウスにおける酸化ストレスへの応答による細胞周期や DNA 修復に関連する遺伝子の発現上昇が、KO マウスの CR 群ではその発現上昇が抑制されていた。さらに、野生型 CR マウスにおける腫瘍発生頻度の減少効果が、KO マウスの CR 群では認められず、FoxO1 が CR による抗腫瘍効果に関与する世界で初めての報告となった。以上のことから、FoxO1 が CR による酸化ストレスへの応答増強と抗腫瘍効果に強く関与することを提唱した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

1. Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T. (2011): Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model. *Pediatr Surg Int* 27(2): 187-92. 査読有
2. Takahashi KF, Kiyoshima T, Kobayashi I, Xie M, Yamaza H, Fujiwara H, Ookuma Y, Nagata K, Wada H, Sakai T, Terada Y, Sakai H. (2010): Protogenin, a new member of the immunoglobulin

superfamily, is implicated in the development of the mouse lower first molar. *BMC Dev Biol.* 10:115. 査読有

3. Akieda-Asai S, Zaima N, Ikegami K, Kahyo T, Yao I, Hatanaka T, Iemura S, Sugiyama R, Yokozeki T, Eishi Y, Koike M, Ikeda K, Chiba T, Yamaza H, Shimokawa I, Song SY, Matsuno A, Mizutani A, Sawabe M, Chao MV, Tanaka M, Kanaho Y, Natsume T, Sugimura H, Date Y, McBurney MW, Guarente L, Setou M. (2010): SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5Kgamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals. *PLoS One* 5(7): e11755. 査読有
4. Yamaza H, Komatsu T, Wakita S, Kijogi C, Park S, Hayashi H, Chiba T, Mori R, Furuyama T, Mori N, Shimokawa I. (2010): FoxO1 is involved in the antineoplastic effect of calorie restriction. *Aging Cell* 9(3): 372-782. 査読有
5. 増田啓次, 山座治義, 山口 登, 野中和明. (2010): 口唇口蓋裂への対. *小児科臨床* 63(11): 2281-2288 査読無
6. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Trindade LS, Yamaza H, Chiba T and Shimokawa I. (2009): Divergent regulation of adipose tissue metabolism by calorie restriction and inhibition of growth hormone signaling. *Exp Gerontol* 44(10): 646-652 査読有
7. Chiba T, Komatsu T, Naykayama M, Adachi T, Tamashiro Y, Hayashi H, Yamaza H, Higami Y and Shimokawa I. (2009): Similar metabolic responses to calorie restriction in lean and obese Zucker rats. *Mol Cell Endocrinol* 309(1-2): 17-25 査読有
8. Chiba T, Inoue D, Mizuno A, Komatsu T, Fujita S, Kubota H, Luisa Tagliaro M, Park S, Trindade LS, Hayashida T, Hayashi H, Yamaza H, Higami Y and Shimokawa I. (2009): Identification and characterization of an insulin receptor substrate 4-interacting protein in rat brain: Implications for longevity. *Neurobiol Aging* 30(3): 474-482 査読有
9. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Yamaza H, Chiba T, Hiagami Y and Shimokawa I. (2008): Calorie restriction initiated at a young age activates the Akt/PKC \cdot/\cdot -Glut4 pathway in rat white adipose tissue in an

- insulin-independent manner. Age 30(4): 293-302 査読有
10. Shimokawa I, Chiba T, Yamaza H, and Komatsu T. (2008): Longevity genes: insights from calorie restriction and genetic longevity models. Mol Cell 26(5): 427-435 査読有
 11. Hayashi H, Yamaza H, Komatsu T, Park S, Chiba T, Higami Y, Nagayasu T and Shimokawa I. (2008): Calorie restriction minimizes activation of insulin signaling in response to glucose: Potential involvement of the growth hormone-insulin-like growth factor 1 axis. Exp. Gerontol. 43(9): 827-832 査読有
 12. Chiba T, Yamaza H, Komatsu T, Nakayama M, Fujita S, Hayashi H, Higami Y and Shimokawa I. (2008): Pituitary growth hormone suppression reduces resistin expression and enhances insulin effectiveness: relationship with caloric restriction. Exp. Gerontol. 43(6): 595-600 査読有
 13. Komatsu T, Chiba T, Yamaza H, Yamashita K, Shimada A, Hoshiyama Y, Henmi T, Ohtani H, Higami Y, de Cabo R, Ingram DK and Shimokawa I. (2008): Manipulation of caloric content but not diet composition, attenuates the deficit in learning and memory of senescence-accelerated mouse strain P8. Exp. Gerontol. 43(4): 339-346 査読有
 14. Honda JY, Kobayashi I, Kiyoshima T, Yamaza H, Xie M, Tamahashi K, Enoki N, Nagata K, Nakashima A and Sakai H. (2008): Glycolytic enzyme Pgl1 is strongly expressed in the developing tooth germ of the mouse lower first molar. Histol. Histopathol. 23(4): 423-432 査読有
 15. 山座治義, 千葉卓哉, 下川 功. (2008): メタボリックシンドロームとカロリー制限: 糖代謝を中心に. 新しい眼科学 25(1): 9-14 査読無
 16. 千葉卓哉, 山座治義, 下川 功. (2008): カロリー制限による寿命延長・抗老化機構 - 神経内分泌仮説に基づく代謝調節の重要性-. 基礎老化研究 32(3): 15-20 査読無
- [学会発表] (計 39 件)
1. Makino Y, Yamaza T, Yamaza H, Akiyama K, Kido M, Nonaka K, Terada T, Shi S and Kukita T.: Immunomodulatory Properties of Stem Cells from Human Supernumerary Teeth. 89th IADR, 2011 March, San Diego, USA
 2. 山座治義: 腹 7 分目の健康科学. 第 28 回日本小児歯科学会九州地方会大会 2010 年 10 月, 福岡
 3. 山座孝義, 山座治義, 牧野友祐, 城戸瑞穂, 野中和明, 久木田敏男: 全身性エリテマトーデスに対する乳歯歯髄幹細胞の再生医療学的応用. 第 52 回歯科基礎医学会総会 2010 年 9 月, 東京
 4. 牧野友祐, 山座孝義, 山座治義, 城戸瑞穂, 野中和明, 寺田善博, 久木田敏男: ヒト上顎正中過剰埋伏歯の歯髄由来間葉系幹細胞の単離とその免疫調節能の解析. 第 52 回歯科基礎医学会総会 2010 年 9 月, 東京
 5. Ookuma Y, Kobayashi I, Kiyoshima T, Nagata K, Fujiwara H, Yamaza H, Nonaka K, and Sakai H.: Functional implication of Thymosin beta 4 in the tooth development. 88th IADR General Session, 2010. July, Barcelona, Spain
 6. 山座治義, 中村由紀, 増田啓次, 山口 登, 野中和明. アラジール症候群の患児に対する歯科治療の 2 例. 第 48 回日本小児歯科学会大会 2010 年 5 月, 名古屋
 7. 中村由紀, 増田啓次, 山口 登, 山座治義, 野中和明. 歯冠周囲に歯原性線維腫を認めた埋伏上顎中切歯を牽引誘導した 1 例. 第 48 回日本小児歯科学会大会 2010 年 5 月, 名古屋
 8. 増田啓次, 山口 登, 中村由紀, 山座治義, 野中和明. 生体肝移植を予定された患児に重症の齶蝕を認めたため術前に多数歯を抜去した 1 例. 第 48 回日本小児歯科学会大会 2010 年 5 月, 名古屋
 9. 山座治義, 小松利光, 森亮一, 林洋子, 千葉卓哉, 古山達雄, 下川功: FoxO1 転写因子は, カロリー制限のストレス応答, 抗腫瘍効果に関与する. 第 99 回日本病理学会総会 2010 年 4 月, 東京
 10. 山座治義, 増田啓次, 中村由紀, 平野克枝, 山口 登, 祐田京子, 野中和明. 開口障害を伴うガードナー症候群の一例. 第 27 回日本小児歯科学会九州地方会 2009 年 11 月, 北九州
 11. 山口 登, 増田啓次, 山座治義, 中村由紀, 祐田京子, 野中和明. ウイリアムズ症候群患児に見られた歯科の特徴. 第 27 回日本小児歯科学会九州地方会 2009 年 11 月, 北九州
 12. 立野麗子, 山口 登, 増田啓次, 中村由紀, 山座治義, 馬場史子, 野中和明. 当小児歯科外来での脳性麻痺患者の 9 年間にわたる口腔管理. 第 26 回日本障害者歯科学会総会 2009 年 11 月, 名古屋
 13. Yamaza T, Ren G, Akiyama K, Yamaza H,

- Nonaka K, Shi Y and Shi S.: Mouse mandible contains distinctive mesenchymal stem cells. 32nd Annual Meeting and Scientific Symposium, 2009 October, Honolulu, USA
14. 山座孝義, 山座治義, 野中和明, 城戸瑞穂: マウス顎骨由来間葉系幹細胞の単離と特性解析. 第 51 回歯科基礎医学会総会 2009 年 9 月, 新潟
 15. Trindade LS, Nagata K, Yamaza H, Chiba T and Shimokawa I.: Diets modulate frequencies of subsets of progenitor's stem cells in mouse bone marrow. 第 32 回日本基礎老化学会 2009 年 6 月, 横浜
 16. Chiba T, Yamaza H and Shimokawa I.: ROLE OF HYPOTHALAMIC NEUROPEPTIDE Y IN THE BENEFICIAL EFFECTS OF CALORIE RESTRICTION. XIXth IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2009 July, Paris, France
 17. Isao S, Yamaza H, Komatsu T, Chiba T, Hayashi H, Furuyama T, Honda I and Shimokawa I.: A POTENTIAL ROLE FOR FOXO1 IN THE EFFECT OF CALORIE RESTRICTION. XIXth IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics, 2009 July, Paris, France
 18. 千葉卓哉, 小松利光, 林 洋子, 山座治義, 樋上賀一, 下川 功: カロリー制限による代謝の変化における neuropeptide Y の重要性. 第 32 回日本基礎老化学会 2009 年 6 月, 横浜
 19. 岡崎達哉, 沖田直之, 山座治義, 千葉卓哉, 下川 功, 樋上賀一: 脂肪特異的 PPAR・ノックアウトマウス脂肪組織における長期カロリー制限にともなう遺伝子発現プロファイル. 第 32 回日本基礎老化学会 2009 年 6 月, 横浜
 20. 仲條良和, 沖田直之, 伊藤麻希子, 鈴木智典, 宮崎 智, 山座治義, 千葉卓哉, 下川 功, 樋上賀一: カロリー制限時の白色脂肪組織における Srebp1 支配遺伝子発現変動の網羅的解析. 第 32 回日本基礎老化学会 2009 年 6 月, 横浜
 21. Yamaza H, Park S, Chiba T, Nonaka K and Shimokawa I.: TISSUE-SPECIFIC VARIATION OF INSULIN SIGNAL IN CALORIC RESTRICTION. The American Aging Association 38th Annual Meeting, 2009 Jun, Scottsdale, USA
 22. 山座治義, 小松利光, 千葉卓哉, 林 洋子, 下川 功: カロリー制限における FoxO1 転写因子の役割. 第 98 回日本病理学会総会 2009 年 5 月, 京都
 23. 千葉卓哉, 小松利光, 中山正彦, 足立利幸, 林 洋子, 山座治義, 樋上賀一, 下川 功: カロリー制限に対する代謝の応答はインスリンおよびレプチン抵抗性を示す肥満ラットにおいても起こる. 第 31 回日本分子生物学会年会 2008 年 12 月, 神戸
 24. Shimokawa I, Chiba T, Yamaza H and Komatsu T.: Longevity genes. The 10th International Symposium on Vascular Aging: molecular exploration and micro-inflammatory implications. 2008 Dec, Busan, Korea
 25. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Trindade LS, Yamaza H, Chiba T and Shimokawa I.: Calorie restriction-specific adipose tissue metabolic profile: different from the effect of growth hormone suppression. The 9th International Congress on Cell Biology, 2008 Oct, Seoul, Korea
 26. 千葉卓哉, 小松利光, 山座治義, 山下樹三裕, 島田厚良, 樋上賀一, de Cabo R., Ingram D.K., 下川 功: 老化促進モデルマウス SAMP8 の学習記憶能における食餌成分およびカロリー制限の影響. 第 51 回日本神経化学会 2008 年 9 月, 富山
 27. Trindade LS, Park S, Komatsu T, Yamaza H, Chiba T, Higami Y and Shimokawa I.: Calorie restriction increases TORC2-dependent CREB activity for induction of gluconeogenic gene expression by down-regulation of AMPK. The 9th International Congress on Cell Biology, 2008 Oct, Seoul, Korea
 28. Chiba T, Yamaza H and Shimokawa I.: Identification and characterization of food deprivation-activated genes and insulin receptor substrate interacting protein. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008)-Toward the establishment of Asian Aging Research and Education Center, 2008 Sep, Huis Ten Bosch, Japan
 29. Yamaza H, Park S, Chiba T and Shimokawa I.: Calorie restriction disrupts hepatic insulin signal transduction in mice. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008)-Toward the establishment of Asian Aging Research and Education Center, 2008 Sep, Huis Ten Bosch, Japan
 30. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Trindade LS, Yamaza H, Chiba T and Shimokawa I.: Calorie restriction-specific adipose tissue metabolic profile: difference from the effect of growth hormone suppression. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008)-Toward the

- establishment of Asian Aging Research and Education Center, 2008 Sep, Huis Ten Bosch, Japan
31. Trindade LS, Nagai K, Park S, Chiba T, Yamaza H and Shimokawa I.: Does a high fat diet inhibit mobilization of bone marrow (BM) progenitor stem cells? The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008)-Toward the establishment of Asian Aging Research and Education Center, 2008 Sep, Huis Ten Bosch, Japan
 32. Kijogi C, Komatsu T, Furuyama T, Chiba T, Yamaza H and Shimokawa I.: A role for FoxO1 in the effect of calorie restriction on oxidative stress and lifespan. The Japan-Korea Joint Seminar (AACL2008)-Toward the establishment of Asian Aging Research and Education Center, 2008 Sep, Huis Ten Bosch, Japan
 33. Trindade LS, Komatsu T, Yamaza H, Chiba T, Higami Y and Shimokawa I.: Calorie restriction increases TORC2-dependent CREB activity for induction of gluconeogenic gene expression by down-regulation of AMPK. 第31回日本基礎老化学会 2008年6月, 松本
 34. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Yamaza H, Chiba T, Higami Y and Shimokawa I.: Caloric restriction upregulates the Akt-Glut pathway in the white adipose tissue possibly through moderate suppression of growth hormone. 第31回日本基礎老化学会 2008年6月, 松本
 35. 千葉卓哉, 山座治義, 小松利光, 中山正彦, 藤田 智, 林 洋子, 樋上賀一, 下川 功: GH/IGF-I 系の抑制は白色脂肪組織における resistin 発現を減少させ血糖値を低下させる. 第31回日本基礎老化学会 2008年6月, 松本
 36. 山座治義, 朴 盛浚, 千葉卓哉, 小松利光, 下川 功: FoxO ファミリーの細胞内局在におけるカロリー制限の影響. 第31回日本基礎老化学会 2008年6月, 松本
 37. Park S, Komatsu T, Hayashi H, Yamaza H, Chiba T, Higami Y and Shimokawa I.: Does moderate suppression of growth hormone axis mimic the effect of caloric restriction on the insulin signaling in the white adipose tissue? The American Aging Association 37th Annual Meeting, 2008 Jun, Boulder, USA
 38. Yamaza H, Park S, Chiba T and Shimokawa I.: Role of FoxO1 in Caloric Restriction. The 8th Korea-Japan

- Gerontologist Joint Meeting, 2008 Spring Conference of the Korean Society for Gerontology and AVDRG symposium, 2008 May, Daegu, Korea
39. 樋上賀一, 千葉卓哉, 山座治義, 戸田年総, 下川 功: 白色脂肪組織におけるカロリー制限によるアセチル化, 脱アセチル化酵素発現の変化とその標的タンパク. 第97回日本病理学会総会 2008年5月 金沢

〔図書〕(計6件)

1. 山座治義, 野中和明. (印刷中): 小児科学第10版 五十嵐隆 編 文光堂
 2. 山座治義, 千葉卓哉, 下川 功. (印刷中): サイエンスに基づいたアンチエイジング. 坪田一男, 門脇 孝, 編. メディカルレビュー社
 3. 山座治義 野中和明. 小児歯科学第4版, 高木裕三他 編, 医歯薬出版株式会社, 2011, p137 - 143
 4. 山座治義, 下川 功. 眼科プラクティス 22. 抗加齢眼科学. 坪田一男 編, 文光堂, 2008, p198-203
 5. 千葉卓哉, 山座治義, 下川 功. 老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック. 基礎老化学会 編, アドスリー, 2008, p30-138
 6. Shimokawa I, Utsuyama M, Komatsu T and Yamaza H, Chiba T. (2008): A transgenic dwarf rat strain as a tool for the study of immunosenescence in aging rats and the effect of calorie restriction. Handbook on Immunosenescence (Fulop T et al., eds.) pp133-144, Springer Science+Business
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
山座 治義 (YAMAZA HARUYOSHI)
 九州大学・大学病院・講師
 研究者番号: 30336151