

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：83903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03583

研究課題名（和文）ミトコンドリア逆行性シグナルによる骨細胞老化の分子機構解明

研究課題名（英文）Molecular mechanism of osteocyte senescence by mitochondrial retrograde signaling

研究代表者

清水 孝彦（Shimizu, Takahiko）

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・研究所 老化ストレス応答研究プロジェクトチーム・プロジェクトリーダー

研究者番号：40301791

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：加齢様骨量減少過程で、骨細胞ミトコンドリアの機能不全が逆行性の統合的ストレス応答-ATF4軸が活性化し、核ラミナタンパク質（Lamin AとLamin B）減少による核構造変化と骨代謝制御因子sclerostinを誘導することが明らかとなった。ミトコンドリア逆行性シグナルと骨細胞老化を仲介する分子機構の一端が判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によってミトコンドリア機能不全を起因とした核膜構造異常と骨代謝制御不全の関連性が明らかとなった。加齢依存的に骨量減少が起こる分子機構の一端が明らかになったことから学術的意義が高い研究であると言える。さらにこの研究成果は骨量減少の予防や治療戦略を立てる為に重要であり、ロコモティブシンドローム発症予防に貢献できる可能性があり社会的意義の大きな研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：During the process of age-related bone loss, osteocyte mitochondrial dysfunction activates a retrograde integrative stress response-ATF4 axis, which induces nuclear structural changes through reduction of nuclear lamina proteins (Lamin A and Lamin B) and upregulation of sclerostin, a regulator of bone metabolism. This is one of the molecular mechanisms mediating mitochondrial retrograde signaling and osteocyte senescence.

研究分野：老年医学

キーワード：ミトコンドリア 骨細胞 ストレス応答

1. 研究開始当初の背景

骨組織は、骨格を支持する役割に加えて、造血やカルシウムの貯蔵庫、さらに骨由来ホルモンの産生を担う動的な組織である。骨量は20~30歳代でピークを迎えるが、その後、男性と女性(閉経による骨量減少に加えて)ともに加齢とともに緩やかに減少する。活動量低下に伴う機械的刺激低下や、それを感知する骨細胞の機能低下が骨量低下の要因とも考えられている。骨基質に埋没している骨細胞は、骨細管を伸ばし周囲の細胞と物質輸送や情報伝達を行うとともに、RANKLやsclerostinに代表される骨代謝制御因子の分泌細胞でもある。また興味深い事に、細胞寿命が1~50年と非常に長く(Manolagas, SC. *et al.* Trends Endocrinol Metab 2010)、加齢ストレスの標的細胞となり、細胞の配向や、骨細管数および形態が加齢変化することも知られている(図1)。

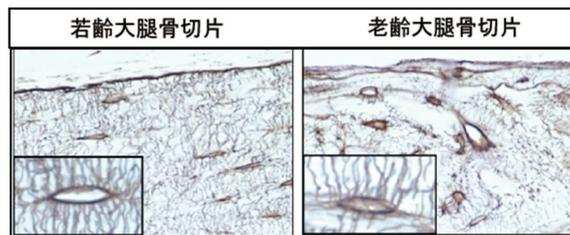


図1、老齢(2年)マウス大腿骨骨細胞は配向が不整となり、骨細管数の減少や形態変化が散見される。

近年、骨細胞を含む様々な細胞の加齢変化に細胞老化シグナルの関与が示され、個体(臓器)

老化と細胞老化の接点が目ざされている。米国 Mayo Clinic の Khosla 等は、加齢に伴い骨細胞で細胞老化マーカーである p16 や細胞老化関連分泌現象(SASP)遺伝子の発現が亢進することを報告している(Farr, J. *et al.* JBMR 2016)。また、遺伝子操作技術で p16 を発現する老化様細胞を除去できるマウス(Ink4-ATTACマウス)で、加齢性骨量減少の抑制も報告され(Farr, J. *et al.* Nat Med 2017)。骨細胞の骨代謝制御においても細胞老化との関連が示唆されている。他方、老化の特性としてミトコンドリア機能不全や細胞老化、エピジェネティクス変化など12つの細胞現象が提唱され、多くの支持を得ている(Lopez-Otin, C. *et al.* Cell 2013)。しかし、多彩な組織に含まれる多種類の細胞は、形態や特性などが非常に複雑で多岐に渡り、線維芽細胞で研究された細胞老化研究の知見が合致し難い知見も多い。

他方、遺伝性早老症であるウエルナー症候群患者由来の皮膚線維芽細胞は、細胞老化の特徴を示すことが知られている(Oshima, J. *et al.* Ageing Res Rev 2017)。5例の患者細胞を調べたところ、細胞老化マーカー(p16, p21, SASP 遺伝子発現, SA-β-Gal 活性等)の特徴に加え、顕著な核膜構造変化と肥大化を呈す(図2上段、千葉大学大学院医学研究院・横手教授との共同研究)。これらの変化は、継代数、培養条件、性別、年齢、皮膚採取部位の違いを超えて繰返し再現し、他の老化マーカーよりも確度が高かった。この結果は、核膜構造が細胞老化マーカーとして、非常に優れた指標であることを強く示唆した。他方、Sod2欠損マウス由来の線維芽細胞は、ウエルナー患者細胞同様に、核膜構造変化と肥大化を示し、かつSASP遺伝子発現など細胞老化様の特徴を示した(図2中段)。ミトコンドリア脱共役剤 CCCP 処理でも、核膜構造変化と肥大化を示した(図2下段)。以上の結果は、ミトコンドリア機能が核ラミナタンパク質の動態に直接的に関連し、核膜構造や細胞老化を制御することを示唆した。個体レベルで核構造を調べるには、細胞の種類が複雑多岐な組織では困難である。しかし骨組織は、骨基質中の細胞の90-95%が骨細胞であり、ほぼ均一に整列して配置している。この特徴を利用すると組織レベルで、核構造を容易に観察することができる。また老齢マウスやミトコンドリア機能不全により加齢様骨変化を呈すマウスを作出しているので、骨細胞の老化を解析する本研究の着想に至った。

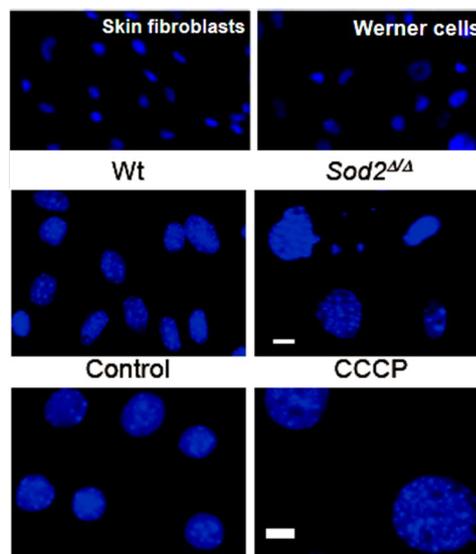


図2、ウエルナー症候群患者細胞は、核の変形・肥大が認められ、SOD2欠損や脱共役剤 CCCP 添加でも同様な核肥大が認められる(DAPI染色)。

2. 研究の目的

本研究の学術的「問い」は、骨細胞の老化であり、骨組織の恒常性維持に特化し、かつ終末分化した骨細胞がどのように老化していくのか、ミトコンドリア機能不全による逆行性シグナルの切り口から分子メカニズムの解明を目指す。ミトコンドリア機能低下による刺激が、ATF4をどのように活性化(核集積)させるのか、また骨細胞老化過程へのATF4による逆行性シグナルの寄与を個体レベルで実証することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) ミトコンドリア機能不全による eIF2α のリン酸化を介した ATF4 活性化機構の解析

ATF4 活性化の分子機構として真核生物タンパク質合成開始因子 eIF2 α のリン酸化制御を中心とした「統合的ストレス応答経路」が知られている。eIF2 α キナーゼ (PKR, HRI, GCN2, PERK) はそれぞれウイルス感染, 虚血, 栄養欠乏, 熱ショックなどのストレス刺激により eIF2 α の 51 番目の Ser 残基をリン酸化し、ストレス応答を伝達する。骨細胞株 MLO-Y4 細胞に、統合的ストレス応答経路阻害剤 ISRIB を添加すると、リン酸化 eIF2 α が減少し、ATF4 の活性化抑制が想定される。ミトコンドリア脱共役剤 CCCP 共存下で、リン酸化 eIF2 α の有無に加え ATF4 の核集積と下流の lamin タンパク質の発現低下と核肥大を調べる。ATF4 の核集積と下流の表現型を調べ、統合的ストレス応答経路の寄与を明らかにする。

(2) 骨細胞における小胞体ストレス応答による ATF4 活性化と核膜構造変化

ATF4 は、小胞体ストレスでは eIF2 α キナーゼの PERK を介して活性化される (Rozpedek, W. et al. *Curr Mol Med* 2016)。組織や細胞の違いで、異なるストレスに対する選択的応答に寄与すると考えられる。3-1-1 で eIF2 α キナーゼ PERK 関与が示されれば、小胞体ストレスでも骨細胞では核膜構造変化を含む同様な影響が想定される。この可能性を検証するために、小胞体ストレス誘導剤のツニカマイシンおよびサブシガルジンを骨細胞株 MLO-Y4 細胞に添加して、ATF4 の核集積と下流の lamin タンパク質の発現低下と核肥大を調べる。さらに sclerostin 発現増加も調べ、骨細胞における ATF4 活性化応答機構へのミトコンドリア逆行性シグナルでの ATF4 の特異性を明らかにする。

(3) ミトコンドリア逆行性シグナルにおける ATF4 の役割解明

ATF4 の寄与を個体レベルで実証するために、ATF4 欠損マウスとの 2 重変異マウスを作成し、骨細胞形態、核変形、sclerostin 発現増加などの加齢様骨量減少の表現型に対する影響を明らかにする。また統合的ストレス経路阻害剤 ISRIB の投与実験を行い、骨細胞老化への統合的ストレス応答-ATF4 軸の役割を確定する。

4. 研究成果

(1) ミトコンドリア機能不全による eIF2 α のリン酸化を介した ATF4 活性化機構の解析

骨細胞株 MLO-Y4 細胞に、ミトコンドリア脱共役剤 CCCP を添加すると、細胞核肥大と共に Lamin A/C タンパク質および Lamin B タンパク質の減少が認められた (図 3)。また、sclerostin の顕著な発現増加も認められた。また同様に ATF4 の核集積 (活性化) が認められた (図 4)。さらに ATF4 の寄与を明らかにするため、ATF4 の siRNA によるノックダウンを CCCP 共存下で行ったところ、核肥大、Lamin A/C および Lamin B 発現減少、sclerostin 発現増加が全て軽減することが明らかとなった (図 3)。さらに統合的ストレス応答阻害剤 ISRIB 投与でも同様に全ての細胞表現型が軽減した。これらの結果は、ミトコンドリア機能不全からの逆行性シグナルに統合的ストレス応答-ATF4 軸が寄与することが細胞レベルで明らかとなった。

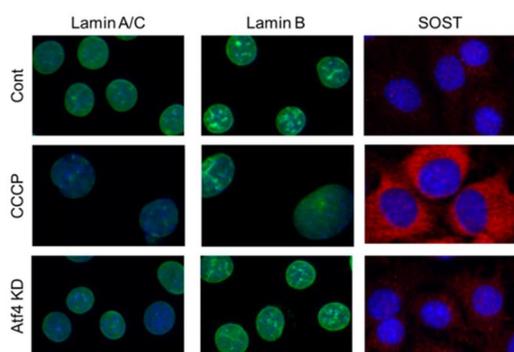


図 3. ATF4 活性化阻害は lamin A/C と lamin B 発現低下を伴う核肥大と SOST 発現亢進を抑制する。

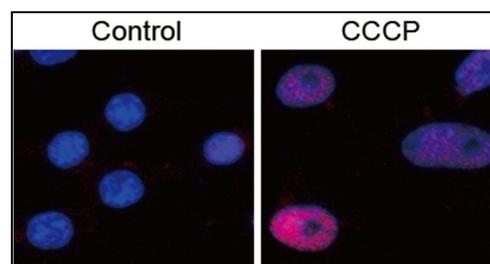


図 4. ミトコンドリア脱共役剤 CCCP を骨細胞株 MLO-Y4 細胞に添加すると、ミトコンドリアタンパク質 ATF4 が細胞核に集積した (抗 ATF4 抗体による免疫染色と DAPI 染色)。

(2) 骨細胞における小胞体ストレス応答による ATF4 活性化と核膜構造変化

小胞体ストレスからの寄与を調べるために、小胞体ストレス誘導剤のツニカマイシンまたはサブシガルジンを骨細胞株 MLO-Y4 細胞に添加した。その結果、核肥大、核ラミナタンパク質減少、ATF4 の核集積、sclerostin 発現増加のいずれも生じなかった。この結果は、ミトコンドリア機能不全-統合的ストレス応答-ATF4 軸が骨細胞の老化過程に寄与する可能性を強く示唆した。

(3) ミトコンドリア逆行性シグナルにおける ATF4 の役割解明

ATF4 の寄与を個体レベルで実証するために、ATF4 欠損マウスとの 2 重変異マウスを作成した。その結果、骨量減少、骨細胞核変形、骨細管数減少が緩和した。また、また統合的ストレス経路阻害剤 ISRIB の 1 ヶ月の連続投与を行ったところ、同様に骨表現型が有意に改善した。ミトコンドリア機能不全からの逆行性シグナルに統合的ストレス応答-ATF4 軸が寄与することが個体レベルで明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Shibuya, S., Watanabe, K., Ozawa, Y., Shimizu, T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Xanthine oxidoreductase-mediated superoxide production is not involved in the age-related pathologies of Sod1-deficient mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe, K., Shibuya, S., Ozawa, Y., Toda, T., Shimizu, T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Pathological relationship between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhuang, A., Yang, C., Liu, Y., Tan, Y., Bond, S.T., Walker, S., Sikora, T., Laskowski, A., Sharma, A., de Haan, J.B., Meikle, P.J., Shimizu, T., Coughlan, M.T., Calkin, A.C., Drew, B.G.	4. 巻 47
2. 論文標題 SOD2 in skeletal muscle: New insights from an inducible deletion model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2021.102135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Fulton, R.E., Pearson-Smith, J.N., Huynh, C.Q., Fabisiak, T., Liang, L., Aivazidis, S., High, B.A., Buscaglia, G., Corrigan, T., Valdez, R., Danis, E., Shimizu, T., and Patel, M.N.	4. 巻 158
2. 論文標題 Neuron-specific mitochondrial oxidative stress results in epilepsy, glucose dysregulation and a striking astrocyte response.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurobiol. Dis.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nbd.2021.105470	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 泉尾 直孝, 清水孝彦, 村上 一馬, 入江 一浩.	4. 巻 141
2. 論文標題 毒性配座アミロイド に着目した新規アルツハイマー病モデルマウスの開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 843-849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00251-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 17
2. 論文標題 老化制御研究におけるファンクショナルフードの役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Functional Food Research	6. 最初と最後の頁 135-141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00251-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 279
2. 論文標題 老化ストレス応答研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 364-369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦, 渡辺憲史, 澁谷修一	4. 巻 40
2. 論文標題 酸化ストレスと骨格筋老化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 78-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 71
2. 論文標題 SODによる骨格筋恒常性維持機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 体力科学	6. 最初と最後の頁 118-118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7600/jspfsm.71.118	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 -
2. 論文標題 大豆イソフラボンによる筋グリコーゲン代謝制御機構解明	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 大豆たん白質研究	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sagi, H., Shibuya, S., Kato, T., Nakanishi, Y., Tsuboi, A., Moriya, S., Ohno, H., Miyamoto, H., Kodama, H., Shimizu, T.	4. 巻 130
2. 論文標題 SOD1 deficiency alters gastrointestinal microbiota and metabolites in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Exp. Gerontol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2019.110795	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya, S., Toda, T., Ozawa, Y., Yata, M.J.V., Shimizu, T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Acai extract transiently upregulates erythropoietin by inducing a renal hypoxic condition in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12020533	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yagi-Yaguchi, Y., Kojima, T., Higa, K., Dogru, M.*, Ibrahim, O., Shimizu, T., Tsubota, K., Shimazaki, J.	4. 巻 10
2. 論文標題 The effects of 3% diquafosol sodium eye drops on tear functions and ocular surface of the Cu, Zn-superoxide dismutase-1 (Sod1) knock out mice treated with antiglaucoma eye medications	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics10010020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murakami, K., Obata, Y., Sekikawa, A., Ueda, H., Izuo, N., Awano, T., Takabe, K., Shimizu, T., Irie, K.	4. 巻 295
2. 論文標題 An RNA aptamer with potent affinity for a toxic dimer of amyloid 42 has potential utility for histochemical studies of Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 4870-4880
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.010955	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Teratani, T., Tomita, K, Toma-Fukai, S., Nakamura, Y., Itoh, T., Shimizu, H., Shiraishi, Y., Sugihara, N., Higashiyama, M., Shimizu, T., Inoue, I., Takenaka, Y., Hokari, R., Adachi, T., Shimizu, T., Miura, S. Kanai, T.	4. 巻 156
2. 論文標題 Redox-dependent PPARgamma/Tnpo1 complex formation enhances PPARgamma nuclear localization and signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radic. Biol. Med.	6. 最初と最後の頁 45-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.06.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Obata, Y., Murakami, K, Kawase, T., Hirose, K., Izuo, N., Shimizu, T., Irie, K.	4. 巻 5
2. 論文標題 Detection of amyloid oligomer with RNA aptamers in AppNL-G-F/NL-G-F mouse, a model of Arctic Alzheimer's disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 21531-21537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c02134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sharma, S., Bhattarai, S., Ara, H., Sun G., St. Clair, D.K., Bhuiyan, S., Kevil, C., Watts, M.N., Dominic, P., Shimizu, T., McCarthy, K.J., Sun, H., Panchatcharam, M.	4. 巻 37
2. 論文標題 SOD2 deficiency in cardiomyocytes defines defective mitochondrial bioenergetics as a cause of lethal dilated cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2020.101740	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Watanabe, N., Noda, Y., Imura, K., Shimizu, T., Hotta, H.	4. 巻 70
2. 論文標題 Cerebral artery dilation during transient ischemia is impaired by mechanical barrier of amyloid deposition around cerebral artery in Alzheimer's disease model mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Physiol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00785-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shibuya, S., Watanabe, K., Ozawa, Y., Shimizu, T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Xanthine oxidoreductase-mediated superoxide production is not involved in the age-related pathologies of Sod1-deficient mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073542	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe, K., Shibuya, S., Ozawa, Y., Toda, T., Shimizu, T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Pathological relationship between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22073548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 273
2. 論文標題 加齢と骨代謝	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 600-606
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 16
2. 論文標題 臓器老化を標的にした食品素材の機能性解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Functional Food Research	6. 最初と最後の頁 21-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 清水孝彦	4. 巻 2
2. 論文標題 マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) と組織老化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 老年内科	6. 最初と最後の頁 638-644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 増田功、清水孝彦	4. 巻 1
2. 論文標題 りんごポリフェノール	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 運動機能・認知機能改善食品の開発	6. 最初と最後の頁 91-95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 清水孝彦
2. 発表標題 SODによる骨格筋恒常性維持機構
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝彦
2. 発表標題 SODによる抗酸化防御と臓器老化
3. 学会等名 第94回日本生化学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aya Shiraki, Jun-ichi Oyama, Takahiko Shimizu, Takayuki Nakashima, Takashi Yokota, Koichi Node
2. 発表標題 Empagliflozin Improves Prognosis and Energy Properties in Failing Murine Heart
3. 学会等名 European Society of Cardiology Congress 2021 (ESC 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomohiro Itoyama, Kenji Watanabe, Masataka Kadowaki, Hiroshi Kaneko, Shinichiro Yoshida, Takahiko Shimizu, Hidefumi Maeda
2. 発表標題 Superoxide dismutase 2 is involved in the senescence of dentin-pulp complex.
3. 学会等名 The 19th Joint Scientific Meeting between Japan Endodontic Association and Korean Association of Endodontic 2021 (JEA-KAE 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shuichi Shibuya, Yusuke Ozawa, Kotarou Yokote, Takahiko Shimizu
2. 発表標題 Wrrn and Recq15 deletions promote adipose senescence and dyslipidemia
3. 学会等名 第44回(2021年)日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Watanabe, Shuichi Shibuya, Takahiko Shimizu
2. 発表標題 Pathological cross-talk between intracellular superoxide metabolism and p53 signaling in murine models
3. 学会等名 第44回(2021年)日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nobuhiro Watanabe, Yoshihiro Noda, Taeko Nemoto, Kaori Iimura, Takahiko Shimizu, Harumi Hotta
2. 発表標題 Influence of amyloid deposition around the cerebral artery on cerebrovascular response during transient ischemia
3. 学会等名 第44回(2021年)日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷修一、小澤裕介、横手幸太郎、清水孝彦
2. 発表標題 新規ウェルナー早老症モデルマウスは脂肪細胞老化および脂質代謝異常を呈する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺憲史、澁谷修一、清水孝彦
2. 発表標題 酸化ストレスを起因とした加齢性組織変化とp53シグナルの関連性
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷修一、戸田年彦、渡辺憲史、Mario Jose Villegas Yata、清水孝彦
2. 発表標題 アサイー果実パルプ水溶液は腎低酸素誘導を介して造血因子erythropoietinを増加する
3. 学会等名 第18回ファンクショナルフード学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝彦
2. 発表標題 マトリックスポロテアーゼと組織老化
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澁谷修一、清水孝彦
2. 発表標題 早老症サルコペニアの発症機構解明
3. 学会等名 第9回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩田拓磨、澁谷修一、渡辺憲史、清水孝彦
2. 発表標題 SOD/カタラーゼ模倣薬は接触皮膚炎を緩和する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝彦
2. 発表標題 老化制御研究におけるファンクショナルフードの役割
3. 学会等名 第15回ファンクショナルフード学会研修会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuma Murakami, Yayoi Obata, Tajii Kawase, Keiji Hirose, Naotaka Izuo, Takahiko Shimizu, Kazuhiro Irie.
2. 発表標題 RNA aptamers that recognize amyloid oligomers in AppNL-G-F/NL-G-F mice as a model of Arctic Alzheimer disease
3. 学会等名 Alzheimer's Association International Conference 2020 (AAIC 2020) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahiko Shimizu
2. 発表標題 Mitochondrial ROS in muscle regulates motor function via glycogen metabolism in mice
3. 学会等名 The 6th NCGG-ICAH (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷修一、小澤裕介、横手幸太郎、清水孝彦
2. 発表標題 Wrn and Recq15 deletions accerelate adipose senescence and dyslipidemia
3. 学会等名 第43回(2020年)日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺信博、野田義博、飯村佳織、清水孝彦、堀田晴美
2. 発表標題 体性感覚刺激による脳血流増加反応に対するアミロイド の影響
3. 学会等名 第43回(2020年)日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺信博、野田義博、根本妙子、飯村佳織、清水孝彦、堀田晴美
2. 発表標題 ADモデルマウスにおける大脳皮質動脈周囲のアミロイド 蓄積が一過性虚血中の動脈径変化に対する影響
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村上一馬、小畑弥生、関川あさ、上田遥、川瀬泰司、広瀬賢治、泉尾直孝、清水孝彦、入江一浩
2. 発表標題 アミロイド 42の毒性オリゴマーを認識するRNAアプタマーの開発
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡辺信博、野田義博、根本妙子、飯村佳織、清水孝彦、堀田晴美
2. 発表標題 一過性脳虚血時の軟膜動脈拡張反応に対する血管周囲のアミロイド蓄積の影響
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澁谷修一、渡辺憲史、清水孝彦
2. 発表標題 白金/パラジウム黒色溶液はSOD/カタラーゼ活性を持つナノ医療素材である
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝彦
2. 発表標題 ミトコンドリア局在型SODによる骨格筋グリコーゲン代謝制御
3. 学会等名 第8回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷修一、清水孝彦
2. 発表標題 新規早老症モデルマウスの骨格筋病態機能
3. 学会等名 第8回骨格筋生物学研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澁谷修一、戸田年彦、渡辺憲史、Mario Jose Villegas Yata、清水孝彦
2. 発表標題 アサイー果実抽出物は腎低酸素化を介して造血因子erythropoietinを増加する
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡辺憲史, 澁谷修一, 清水孝彦	4. 発行年 2021年
2. 出版社 エヌ・ティー・エス	5. 総ページ数 10
3. 書名 ミトコンドリアダイナミクス	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>老化ストレス応答研究PT https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/gero/project/agingstress/ 老化ストレス応答研究PT https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/gero/project/agingstress/index.html</p>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	澁谷 修一 (Shibuya Shuichi) (70866342)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老化ストレス 応答研究プロジェクトチーム・研究員 (83903)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	渡辺 憲史 (Watanabe Kenji) (90866766)	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・老化ストレス 応答研究プロジェクトチーム・研究員 (83903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関