

【総説】

## 私の基礎老化研究

廣川 勝昱

東京医科歯科大学名誉教授 東京医科歯科大学オープンラボ健康ライフサイエンス

### 要約

始めに著者の老化に対する基本的な考え方は、個体老化が中心にあるが、細胞老化やモデル生物を使った研究も有用で、どんなモデルでも使う立場にある。そして学生時代及び留学、老人研、大学の各時代の体験を述べ、どのような経緯で基礎老化研究の一部である老化と免疫の研究に至ったのかその道筋を述べた。また、免疫系は自然免疫や獲得免疫からなるが、その老化のプロセスは胸腺を中心とする獲得免疫系を中心に起こることを要約した。次に現在取り組んでいるヒトの免疫機能の定量的測定法について紹介し、この免疫力測定法が、ヒトの健康維持や疾病の予後予測に有用であることを説明した。ヒトにおける免疫力の加齢変化がヒトの寿命や疾患の発生に深く関わることを述べた。終わりに、これからの老化研究では、必ずしも老化を真正面にとらえる必要はないが、いろいろな生物学・医学の研究において、老化という視点を持つことが必要である事を強調した。

キーワード：老化、免疫、研究領域の選択、免疫機能の定量的測定法、加齢に伴う疾患

### 1) はじめに

医学を学び、病理学を専門とし、さらに老化研究に進んで思うことは、今更ながら、生命の不思議さであり、それは生命だけに止まらず、地球・太陽系・銀河系・宇宙とは何なのであろうかという疑問につながる。生命は誕生に始まり、生殖そして老化を経て死に至るフルコースからなる。老化という過程はその中のラストシーンに過ぎない。言い換えれば、老化を理解するには、ラストシーンだけでは不十分で、フルコースを見る必要があり、さらには、関心は宇宙へと拡がらざるを得ない。

ヒトという無数の細胞と複数のシステムからなる生命体では、誕生から死に至るどのコースやシーンを見ても多様性に富み、個体差が大きい。ヒトの一部を細胞培養してみても、形や動きは細胞ごとに異なり、それなりに多様性に富んでいる。その培養細胞に見られる細胞老化(Hayflick [1])という現象は、多細胞動物に見られる個体老化をどこまで説明できるのか、永い間論争が続いた。培養細胞ではなく、一つの細胞として生存する酵母

とか、或いはシンプルな多細胞生物である線虫を用いた研究は、細胞老化と個体老化の論争を近づける役割を果たしてきた。遺伝子レベルで見えた場合、単細胞生物やシンプルな多細胞生物では、遺伝子の違いが寿命と深い関連性があるのが分かる。しかし、ヒトのような複雑な生物では、その関連性は分かりにくい。でもヒトで見つけられた疑問遺伝子を単純な生物系に導入することにより、その機能を探ることが出来るので、それは極めて意味深い。また、逆に単純な生物系で見つけられた老化に関連する遺伝子や蛋白は人でも見つけられ、意外な機能を果たしていることが分かる。機能的に面白いものが見つかったら、是非、ヒトでは何をしているのだろうか、見る必要がある。

ヒトのような複雑な生物系では、多様なシステムが使われていて、その中の代表的なものが免疫系である。単純な生物系では、自然免疫系やリゾチームのような抗菌ペプチドはあるが、免疫記憶のある獲得免疫系はない。単純な生物系をモデルとした老化研究は理解しやすく面白い。しかし、そこで得られた現象を直ちに複雑な生物系にはあてはめることはできない。同じ哺乳類に属していても、種が異なれば、起こってくる現象も異なる。免疫学の進歩は、はじめはマウスを使った情報が多かった。しかし、マウスで分かったことが、ヒトに直ちに適用できるとは限らない。また、同じヒトであっても、遺伝子の多様性がある為に、個人差が大きく、一人のヒトで見られたことが、他のヒト起こるとは限らない。ヒトでは、血液を用いて、血清中の生化学検査や白血球の検

連絡先：廣川勝昱 〒 101-0062

東京都千代田区神田駿河台 2-3-10

東京医科歯科大学 22 号館 7 階オープンラボ

TEL : 03-3518-9711

FAX : 03-3518-9712

E-mail : hirokawa.pth2@tmd.ac.jp

<http://www.h-ls.jp>

査をして、多数の情報を得ることが出来る。これらの免疫系を含めた多数のパラメータは健康と病気を区別するうえで、大きな役割を果たしている。そして老化という観点からそれらのパラメータを多数の健康人で見ると、それらは統計的には加齢変化を示すものも少なくない。しかし、一見して分かることは、その加齢変化の差より個人差の方が大きいことは珍しくない。ヒトの老化と云う点で、なによりもはっきりしていて、だれでも分かることはヒトの姿・形の変化である。

## 2) 老化研究への道筋

私が老化研究に入っていった経緯について散文的に書いてみた。私は中学校時代から、人の行動や表情についての性差、年齢差に興味をもっていた。外見、表情、態度の男女差は当たり前であるが、それは単純に性ホルモンの違いだけでは説明ができない。間違いなく、社会的な環境が大きな因子となっているに違いない。人は赤子として生まれ、幼児、小児、青年から老人への成長・変化は目覚ましいものがある。そして、一見して人の年齢差は、形、表情、態度ですぐに分かるものである。学校で云えば、先生と生徒の年齢差、先生と校長先生の年齢差は子供でも分かる。その年齢差は、時間差だけではない。人それぞれが過ごしてきた期間の個人的な経験差であり、環境差なのであろう。そして遺伝子差である。しかし、学生時代にはそれらがどのように関連しているか理解できなかった。今でも正確に答えることは出来ない。

その年齢差や個体差の答えを探るべく、医学部の学生時代いろいろな哲学書 (Descartes, Sartre, Heidegger, Jaspers, Husserl など) を、あまり深く理解せず読み漁った。しかし、はっきりとした答えは得られなかった。

インターンを終えてから、病理学を専門とした。昔からの疑問が病理学で解決できるとは思わなかったが、臨床を避けたのは、私の性格が患者さんと付き合うのに向いていないと思ったからである。また、生化学、生理学、薬理学を選ばなかったのは、私は、基礎的な課題を深く掘り下げて、研究する性格でもない。結局、臨床と基礎にまたがった病理学を選んだ。その病理学で最初に経験したのが、病理解剖である。新生児から老人までの、いろいろな病気を持った多数の解剖例である。ご遺体の解剖例であるが、加齢変化を肉眼的、組織学的に見ることが出来た。その解剖例のいろいろな臓器を見ている間に、加齢と共に急激な変化をする胸腺という臓器に興味を持った。教科書をもても、その機能については、あまり説明がなかった。ドイツの Von Moellendorff [2] が編集した 20 冊以上もある組織学の教科書を見ると、胸腺は内分泌器官として扱われていた。そんな時に、Miller が Lancet (1961) [3] に発表した胸腺の免疫機能について述べた短い論文を見た。その頃、免疫の主役は抗体であり、マクロファージが細胞性免疫の主役であった。日本の北里と共にジフテリアに対する抗体を作成した von Behring は 1901 年、マクロファージの抗感染力を発見した Mechnikov は 1908 年にそれぞれノーベル賞を授与されている。リンパ球が免疫系の主役としてとし

ての登場するのはずっと後になる。半世紀以上たってから、やっと、Miller により、胸腺・リンパ球が免疫の舞台に登場してきた。しかし、その免疫機能を担う胸腺がなぜか、加齢と共に萎縮するのが不思議であった。一方、私が学生時代の時は、末梢血液の白血球の 20% 前後を占めるリンパ球は分裂増殖もしない、機能不明の細胞であった。1960 年代の後半になって、そのリンパ球が PHA や Con A などのレクチンの存在下で分裂増殖することが分かった。今は、血液中のリンパ球が T 細胞と B 細胞からなり、その B 細胞が抗体産生になることは周知のことであるが、50 年前は、抗体産生細胞は血管周囲から発生すると考えられていた。

1960 年代は、電子顕微鏡が生物学的な最先端の研究手段であった。私もそれを習って、人の胎児胸腺を電子顕微鏡で観察し始めた。その結果、気が付いた事は、胸腺では、リンパ球を支える複雑な形をした胸腺上皮細胞があり、それが、リンパ球の分化に大きな役割を果たしていることが分かった [4]。胸腺上皮と T 細胞の分化の関係は、今でも免疫学のトピックスの一つである。

病理学の大学院を終了した 1969 年頃に、老化研究をやっているところを探したが、日本にはなかった。病理学の恩師である石井教授に相談したところ、米国にマキノダン博士がいることを教えてくれた。すぐに手紙を出して、問い合わせたところ、ポストクのポジションが一つあり、利用できることが分かり、1972 年にボルチモアにある Gerontology Research Center (GRC) のマキノダン博士のところに留学した。マキノダン博士は私の話を聞き、すぐに、マウスをモデルとして、胸腺の免疫学的機能を調べる実験計画を立ててくれた。このころにすでに、GRC では、36 か月齢までの C67BL/6 マウスを使うことが出来た。その頃はヌードマウスも手に入らないし、まして、遺伝子改変マウスをつくる時代ではなかったので、Thymectomized, X-irradiated mice (TXB mice) を自分で作った。即ち、マウスを 4 週齢で胸腺摘出し、X 線照射し、骨髄移植することで、T 細胞の殆どないマウスを作ることができる。このマウスの腎被膜下に新生仔から 36 か月齢までの胸腺を移植し、脾臓に出てくる T 細胞の数を測定するというシンプルな実験デザインである。X 線照射以外は、近代器具は何一つなく、T 細胞も蛍光抗体法で染め、顕微鏡下で数を数える手仕事でデータを出した。データは加齢と共に、胸腺の T 細胞を分化誘導する能力が低下するという、予想通りのシンプルなものであったが、今でも通用する [5]。

マキノダン先生の考えはエイジングというのはどんなレベルの生物にも見られるものであり、従って、使える手段は免疫学に限らず、生化学、神経学、分子生物学など、なんでも使うべきという考えであった。当時、T 細胞の増殖に関連する IL-2 が発見された。その時彼は既に、この IL-2 の神経系への影響を考えていた。何を知らたいのかということが大事であり、自分のラボでそれができるかどうか二の次であった。技術がなければ、どこにでも教わりに行けば良いという事であった。だから常にいう言葉は“just do it”であった。



マキノダン先生とは2年と3ヶ月の付き合いであったが、その教えは生涯にわたって残るものであった。研究をする上で、どんな師につくかは極めて重要である。それにより、将来の研究方向や質もかなり決まるといっても言い過ぎではない。私自身について言えば、マキノダン先生のところへ留学したので、「老化と免疫」が、生涯のテーマとなった。加齢と共に進行する免疫機能の老化はT細胞を中心に起こり、その始まりは胸腺であるという事実は動かし難いものである。こうした事実が解明されたところは、胸腺内における上皮とリンパ球分化の関係はまだ、闇の中にあった。胸腺内におけるリンパ球のネガティブ・ポジティブ選択は遺伝子改変マウスの開発まで、待たなければならなかった。

その後、老人研時代、大学時代を通じて、主としてマウスをモデルとして、老化と免疫に関する研究をつづけた。それらは総説として出版されている [6-10]。

要約すると次のようになる。

- ① 免疫系は自然免疫系と獲得免疫系からなるが、加齢変化を明らかに示すのは獲得免疫系である。獲得免疫系を構成するリンパ球はT細胞とB細胞の2種類からなるが、機能の低下はT細胞に依存する免疫機能に主として起こる。それらは例えば、抗原によるT細胞の増殖反応、ウイルスや癌に対抗するキラーT細胞活性、或いはT細胞に依存する抗体産生能などで、その減少率は最大でピーク時の十分の一以下のレベルに低下する
- ② T細胞機能の加齢変化に先だって胸腺の機能低下と退縮が起こる。
- ③ 一方、B細胞については、その数は加齢と共に減少するが、その機能、例えばB細胞の増殖についてはT細胞のような大きな変化を示さない。低下してもピーク時の80～90%レベルは維持されている。
- ④ 悪性腫瘍にはT細胞とNK細胞が対抗するが、NK細胞活性の加齢に伴う低下の程度はT細胞ほどではなく、大きくても50%程度の低下である。この場合、NK細胞数そのものは加齢と共に増加傾向を示す。

大学で定年退職を迎え、その後何をするかについては、迷うことなく、それ迄、携わっていたマウスに関する研究をヒトの末梢血液を使って、続けることであった。とはいっても、マウスは全身を使えるが、ヒトは末梢血液であるから、制限が多い。

ヒトで免疫系を老化研究の対象とする利点はいくつかあげられる。

- ① 比較的採取し易い末梢血液を使える。
- ② 生体機能の調節系であるので、何か分かった時に臨床応用が可能である。
- ③ 他の調節系と関連性が深いので、いろいろな機能との関連性が分かる。
- ④ 疾患発生との関連性が深いので、疾患治療と結びつく可能性がある。

加齢と共に免疫機能が低下するという事は、ヒトでも言えそうであるが、シッカリとしたデータがない。そこで、ヒトの免疫機能のレベルを定量的に測定する方法

を確立することにした。

### 3) 免疫機能の客観的評価判定法について

免疫機能といっても多種多様であり、担当する細胞も様々である。古くからの言葉をそのまま使えば、細胞性免疫とか体液性免疫という概念もある。細胞性免疫の代表はツベルクリン反応のような皮膚反応であり、また体液性免疫としては細菌感染するとリンパ球による抗体産生が行われ、その抗体により細菌を破壊するシステムと云える。この様に細胞性免疫と体液性免疫というと分かったような気持ちになるが、実際には多種類の細胞がお互いに複雑に絡み合って機能している。そしてそれに樹状細胞、マクロファージ、好中球などからなる自然免疫系が複雑に絡み合っている。リンパ球系に限ってみても、T細胞、B細胞、NK細胞、NKT細胞などがあるが、それらはお互いに機能的に関連している。そのなかのT細胞だけを見てもたくさんの亜集団があり、新しい分子マーカーが発見されるごとに新しい亜集団が誕生するといつてよい。また機能についてみると、リンパ球の産生するサイトカインとしてのインターロイキンだけでも、文献上、IL-1からIL-38まで報告されている。さらに大事なことは、リンパ球は各種インターロイキンを産生するだけでなく、内分泌系のホルモンや神経系の神経伝達物質を産生し、またそれらに対する受容体も発現する [11]。つまり、リンパ球は神経・内分泌・免疫系の重要な要素なのである。こうしてみると、免疫機能を測定するといつても、医師、研究者や患者の立場により、その見方は様々であり、簡単には行かない。

しかし、老化やストレスの免疫機能への影響を考える時は、免疫機能のなかで変化・低下しやすいものを中心に測定すればよいと考えた。われわれの長い間の研究で、老化に伴う免疫機能低下はT細胞系の機能を中心として起こることを明らかにしてきた。従って、T細胞系の細胞数や機能を中心に測定すれば、老化やストレスに伴う免疫機能のレベルの指標になる [12-14]。そこで、免疫機能のレベルを測定するために以下の10項目のパラメータを選んだ。まず、フローサイトメトリーによる解析としては、T細胞数、CD4<sup>+</sup>T細胞数、CD8<sup>+</sup>T細胞数、CD4<sup>+</sup>T細胞/CD8<sup>+</sup>T細胞比、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T細胞数、ナイーブT細胞数、メモリーT細胞数、ナイーブT細胞/メモリーT細胞比、NK細胞数、B細胞数である。機能的な面からはT細胞増殖能である。アレルギーや自己免疫病があり、詳細な解析が必要な場合には、リンパ球を刺激する物質の存在下で培養し、その上清中に検出される10種類以上のサイトカインの測定も行っている。

T細胞増殖係数という新しい指標を作った。T細胞の増殖能は一定数のリンパ球を培養して測定する。即ち、得られた値は一定数のリンパ球の培養条件下機能である。それを個体レベルの機能にするために、以下のように、末梢血液中のT細胞数を考慮して、補正することにした。

T細胞増殖能 × (末梢血中T細胞数/μL) ÷ 1,000  
という式を用いた。この指標は、個人差はあるが統計的

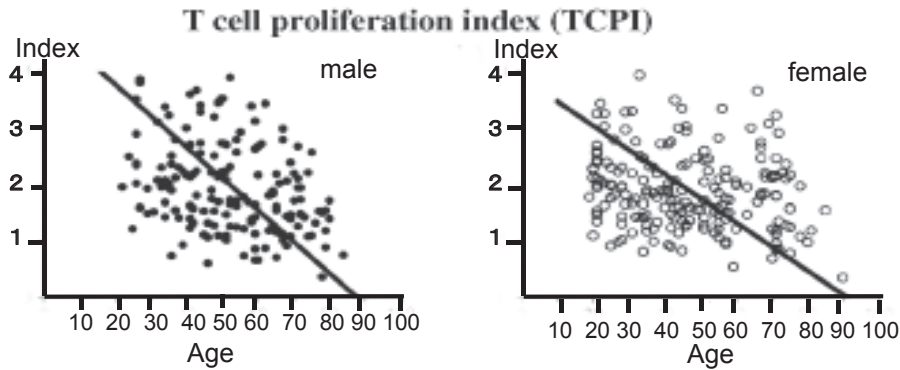


図-1：T細胞の増殖能を示すT細胞増殖係数は加齢と共に低下する。

男性 ( $Y=-0.056X+4.904$ ,  $R=0.290$ ,  $p<0.001$ )、女性 ( $Y=-0.043X+3.910$ ,  $R=0.190$ ,  $p<0.008$ )。

女性の加齢変化は男性に比べて緩やかであり、男女間で有意差がある ( $p<0.01$ )。

この相関式を使い、免疫機能の測定時に得られるT細胞増殖係数から年齢を算定できる。それを免疫力年齢として用いている [13,14]。(文献14のFig. 1を改変)<sup>13)</sup>

には年齢との逆相関性が高く(図1)、この回帰直線の式に測定された個人のT細胞増殖係数を代入すると計算上の年齢(免疫力年齢)が得られる。この計算上の免疫力年齢を、図1の実線の下に広がる標準偏差(SD)を考慮して、ある程度、幅のある免疫力年齢として表現する方法を確立した。

CD28分子はほとんどすべてのT細胞に発現し、T細胞の活性化に重要な働きをする細胞膜表面分子である。しかし、 $CD8^+$ T細胞についてみると、その発現は加齢と共に減少する。つまり、 $CD8^+CD28^+$ T細胞数は確実に年齢と共に減少し、年齢と高い相関性を示す。この回帰式に個人の $CD8^+CD28^+$ T細胞数を導入することにより、計算上の年齢を求めることができる。それをTリンパ球年齢として用いている。上述の免疫力年齢はリンパ球を3日間培養して求められるが、Tリンパ球年齢はフローサイトメトリーで簡単に得られるものである。免疫力年齢とTリンパ球年齢の相関性も高く、リンパ球の培養ができない時には、Tリンパ球年齢を免疫力年齢の代わりに用いることができる。

個体の総合的な免疫機能を表現する時に、免疫力とい

う言葉を用いている。この免疫力は上述の多種類の細胞の様々なパラメータからなる。しかし、それらの測定値を羅列しても何を意味するかわかりにくい(図2)。種類の異なるデータを比較し統計的に処理するには、標準化というプロセスが必要である。そこで、年齢の異なる多数の健常人について多数の免疫学的パラメータを測定し、データベースを作成した。個々の測定値をデータベースと照合して、3点満点のスコアを与えることにした。高いものは3、中程度なら2、低いものは1となる。このように、種類も基準値も異なるデータをスコア化することにより、それらのデータをまとめて統計的に処理することができる。

ヒトの免疫力を表現する場合、現在8項目の免疫パラメータを用いている。これらのスコアの合計を免疫力スコアとし、個体の総合的な免疫機能を表現する数値として用いている。免疫力スコアは24~8点に分布し、まだ数が多いので、さらに対数正規分布に則り5段階に分け、免疫力グレードとした(図2)。免疫力グレードは図2に示すように、V:充分高い、IV:安全圏、III:要観察圏、II:要注意圏、I:危険圏に分かれる。要注

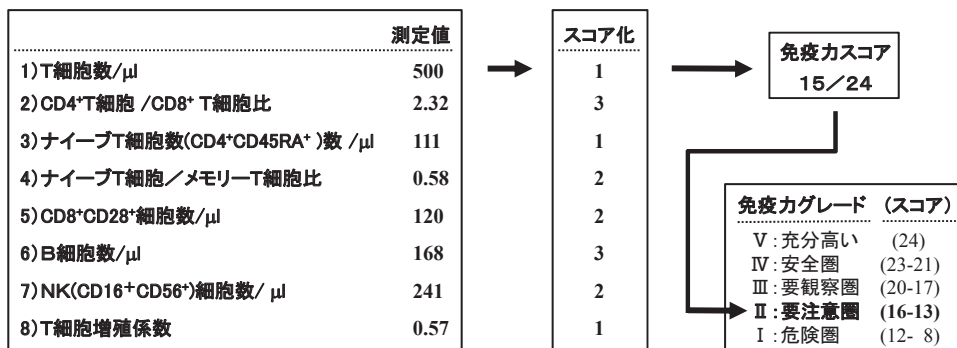


図-2：免疫機能の定量的測定方法。

免疫パラメータのスコア化と免疫力スコアと免疫力グレードの算定。各免疫パラメータについて、各年齢50人以上の健常人について、測定しデータベースを作成する。そのデータベースを参照して、各パラメータを高い(3)、中等度(2)、低い(1)の3段階にスコア化し、それらのスコアを加算したものを免疫力スコアとして用いる。免疫力スコアは更に、5段階にグレード化する。

意図とは、免疫機能の回復を図ることが必要なレベルであることを意味する。また、危険圏に入るといつ感染が起きても不思議でないので、できるだけ早く免疫機能の回復を図るべきであり、さもないと無菌 TENT を必要とするレベルである。問診で、アレルギー、自己免疫の傾向のある場合は、以上のパラメータに加えて培養下でリンパ球の産生するサイトカインの測定を行っている [9]。

図3には2人の健康人における免疫力をレーダーグラフで示し、下に実年齢、免疫力年齢、免疫力スコア、免疫力グレードを示した。免疫力年齢は、実年齢より若くなる場合もあれば逆に上になる場合もあるが、直感的に免疫力のレベルを理解しやすいのが利点である<sup>12)</sup>。この様に、我々は、ヒトの総合的な免疫機能レベルを、誰にでも分かるように数字で表現する定量的免疫力測定法を開発した。(東京医科歯科大学特許第4608704号・第5030109号、US. Patent No.8,815,524)。この免疫力を指標とすることにより、薬剤やサプリメントの身体に及ぼす影響を見ることが客観的に可能となる。また、免疫機能の回復を目的としたいろいろな治療の影響もみるこ

もできる [15-19]。

#### 4) ヒトにおける免疫力の加齢変化

このように定量的に免疫力を測定し、健康人やいろいろな患者さんについて、測定してみると、日本の男女では、加齢に伴う免疫力の低下は明らかであるが、低下の程度は男性に比べて、女性の方が遅いことが分かる [14]。

免疫といっても、マクロファージ・樹状細胞・好中球などからなる自然免疫とリンパ球が主役となる獲得免疫がある。加齢変化が明瞭なのは、後者の獲得免疫で、中でも胸腺から始まるT細胞系の変化が目立つ。前節で紹介した免疫力はこのT細胞を中心として、測定している。それで見ると、誕生して周囲環境に暴露されてから、急速に発達し、思春期にピークとなり、その後40歳代で、ピークの50%位、70歳代で、ピークの20%くらいまで低下するが、既述したように個人差が大きく、70歳代でも20歳代のレベルを保つ人もいれば、逆に30歳代で、70歳代のレベルまで下がる人もいる(図4)。また、いろいろな状態で、免疫力を測定してみると、ストレスに

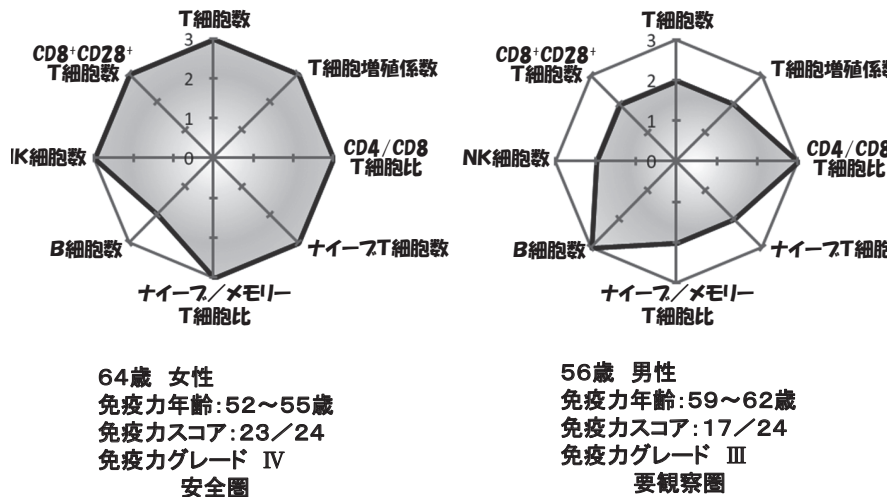


図-3: ヒトにおける免疫力の算定例。

左の64歳女性では、免疫力年齢は実年齢より若い。右の56歳男性では、免疫力年齢は実年齢より高い。

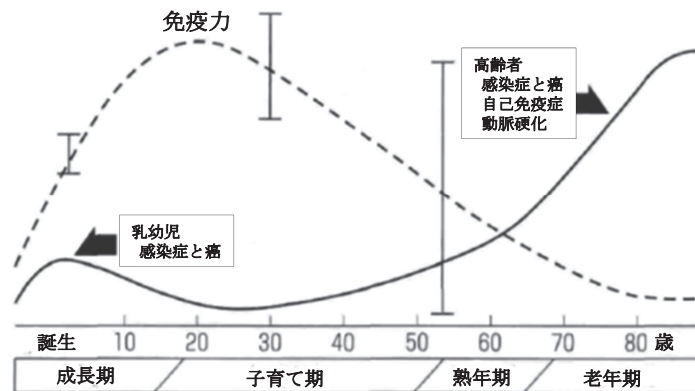


図-4: 免疫力の加齢変化と病気発症との関係。

免疫力は成長と共に上昇し、思春期にピークとなり、その後加齢と共に、徐々に低下する。免疫力の低い乳幼児では、感染症や癌が多少発症する。加齢が進んだ老年期には、感染症、癌、自己免疫症、動脈硬化の頻度が著明に増加する。(文献6の図-2を改変)



敏感に反応して低下することも分かる。病気の中で癌をとりあげて精査すると、癌患者では確実に免疫力の低下がある [20]。日本人の3大死因は癌、脳や心臓の血管障害、そして感染症である。感染症が免疫力の低下と関連することはすぐ理解できる。免疫系が癌を認識し排除する機能を持つが、加齢に伴う機能低下により、癌の発症が増加することになる。実際に癌患者では免疫力の低下が必ず起こる。動脈硬化は内膜内へのリピッドの沈着で進行するが、この沈着も免疫機能のバランスの乱れに寄ることが分かって来た。つまり、加齢に伴う免疫力の低下が、疾患の発生に関連し、寿命の長短に係ると云える。

## 5) おわりに

この稿を終える前にもう一度老化というものを考えて見たい。それにはいろいろな要素が影響するが、次の2つが重要である。1は遺伝子、2は環境である。環境は遺伝子に直接作用するだけでなく、epigenetic に作用し、遺伝子の発現に影響を与えるから、重要なのである。

老化研究を進めるためには、老化に関心を持つ研究者が増えることである。必ずしも老化研究だけをする必要はないと思う。自分にとって得意の研究分野を持ち、出来れば他人のまねのできないものを開発し、研究をする。それは老化研究でなくても良い。前にも述べたように、全ての生物現象には、老化が関連するので、研究対象の一つに「老化ではどうなのか」という一項目を付け加えるだけでよい。その結果はマイナーな記載で終わることもあろうし、または、意外な大発見につながるかもしれない。

老化研究は大事な分野であるが、老化或いは老人研究所のようなところでやる必要はなく、多数あるいろいろな分野で、「老化」を取り上げることが大事なのである。ヒトあるいは生物を対象に研究をする場合、それらは大きな未知の景色である。その景色を見ていくときには、いろいろなアプローチがある。そのアプローチの一つとして、老化と云う「窓」からはどう見えるかと思うことが大事なのである。「老化」というのは命というオペラや劇の終幕である。これなしには、終わりにはならない。

## <参考文献>

- 1) Hayflick L. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 25: 585-621, 1961.
- 2) Bargmann W, Hellman T and Watzka M. Thymus. Thymus・Paraganglien・Epiphyse. *Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen* (ed. Von Moellendorf W) Springer Verlag. 1943
- 3) Miller JFAP. Immunological function of the thymus. *Lancet* 30: 748-749, 1961
- 4) Hirokawa K. Electron microscopi observation of the human thymus of the fetus and the newborn. *Acta Patholo. Jap.* 19: 1-13, 1969.
- 5) Hirokawa K and Makinodan T. Thymic involution: Effect on T cell differentiation. *J.*

- Immunol.* 114: 1659-1664, 1975
- 6) 廣川勝昱: 病気に強くなる免疫力アップの生活術. 家の光協会、東京、2008、pp.1-211.
- 7) 廣川勝昱: 老化と免疫. *日老医誌* 40: 543-552, 2003.
- 8) Hirokawa K, Utsuyama M, and Makinodan K.: Immunity and aging. In *Principles and Practice of Geriatric Medicine* (edited by Pathy, M.S.J., Sinclair, A.J. and Morley, J.E.), 4th Ed, 2006, pp.19-36.
- 9) 廣川勝昱 加齢と免疫-メカニズム、評価と回復 お茶の水医学雑誌 61: 17-35, 2003
- 10) Hirokawa K et al. Trade off situation between thymus and growth hormone. *Biogerontology*. 2015 Jul 14. [Epub ahead of print] PMID: 26169108
- 11) Utsuyama M and Hirokawa K. Differential expression of various cytokine receptors in the brain after stimulation with LPS in young and old mice. 37: 411-420, 2002
- 12) 廣川勝昱: 免疫系の老化と機能回復、特に免疫力評価の重要性について. *アンチ・エイジング医学* 2: 302-306, 2006.
- 13) Hirokawa K., Utsuyama M., Kikuchi Y., et al.: Scoring of immunological vigor: trial assessment of immunological status as a whole for elderly people and cancer patients. In *Immunosenescence* (edited by Pawelec, G.), *Landes Bioscience*, 2007, pp.5-23.
- 14) Hirokawa K et al. Slower immune system aging in women versus men in Japanese population. *Immunity & Ageing* 2013 10: 19
- 15) Hirokawa K. and Utsuyama M.: Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly. *Mech. Ageing Dev.* 123: 1055-1063, 2002.
- 16) 藤井文隆、橋本俊嗣、Verbruggen M.・他: エキナセアブルブレア製剤摂取による免疫機能賦活効果、応用薬理 80: 79-87, 2011 (原書論文).
- 17) Utsuyama M., Seidler H., Kitagawa M., et al.: Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. *Mech. Ageing Dev.* 122: 341-352, 2001.
- 18) Hirokawa K. and Utsuyama M.: Proper assessment and restoration of immunological function for the improvement of QOL and elongation of healthy lifespan in the elderly. In *Impact of Ageing: A Common Challenge for Europe and Asia*. 7-9 June, 2006, Vienna, Austria.
- 19) Wachi M., Koyama M., Utsuyama M., et al.: Recreational music-making modulates natural killer cell activity, cytokines, and mood states incorporate employees. *Med. Sei. Monit.* 13: CR57-70. 2007.
- 20) Hirokawa K., Utsuyama M. and Ishikawa T., et

*al.*: Decline of T cell-related immune functions in cancer patients and an attempt to restore them

through infusion of activated autologous T cells.  
*Mech. Ageing Dev.* 130:86-91, 2009.

## **My research in biomedical gerontology.**

Katsuiku Hirokawa

Emeritus professor

Tokyo Medical & Dental University Director,

Institute of Health and Life Sciences

Tokyo Medical & Dental University Open Laboratory

### **Abstract**

My basic concept on aging stands on that the aging process should be primarily observed at individual level, including cellular level and animal models. Then, next session referred my personal experience at the time of medical student, and research study in NIH, TMIG and Tokyo Medical & Dental University in order to explain how I was involved by research study of aging of immunity. Brief explanation was made on that aging of immunity preferentially occurs in acquired immunity of T cells, closely associated with thymic involution. Then, the method was introduced about quantitative assessment immunological vigor using human peripheral blood. This assessment is useful for maintenance of human health and prognosis of various diseases. Actually, age-related decline of immunological vigor is closely associated with the length of lifespan and age-related increase of various diseases. The last part mentioned how to promote the future study of aging. The important point is that researchers in any fields of biology and medicine are requested to review their study from the viewpoint of aging, gerontology or geriatrics. Then, they can surely add a new aspect to their study and reports of aging study including some new aspects are expected to increase.

**Keywords** : Aging, Immunity, Selection of research field, Quantitative assessment of immunological vigor, Age-associated diseases