

www.aging-us.com

AGING 2020, Vol. 12, アドバンス

研究論文

高圧酸素療法はテロメアの長さを増加させ、減少させます 単離された血液細胞における免疫老化：前向き試験

Yafit Hachmo ^{1, *}, Amir Hadanny ^{2,3,4, *}, Ramzia Abu Hamed ¹, Malka Daniel-Kotovsky ²,
Merav Catalogna ², Gregory Fishlev ², Erez Lang ², Nir Polak ², Keren Doenyas ², Mony Friedman ²,
Yonatan Zemel ², Yair Bechor ², Shai Efrati ^{1,2,3,5}

¹イスラエル、ゼリフィン、シャミール医療センター研究開発ユニット

²Sagol Center for Hyperbaric Medicine and Research, Shamir (Assaf-Harofeh) Medical Center, Zerifin, イスラエル

³サックラー医学部、テルアビブ大学、テルアビブ、イスラエル

⁴バルイラン大学、ラマトガン、イスラエル

⁵ザゴル神経科学学校、テルアビブ大学、テルアビブ、イスラエル

*同等の貢献

連絡先： Amir Hadanny, Shai Efrati; メール：hadanny@shamir.gov.il; efratishai@outlook.com、
<https://orcid.org/0000-0001-5523-999X>

キーワード：テロメア、老化、老化、高圧酸素、長さ

受領日：2020年9月3日

承認済み：2020年10月22日

公開日：2020年11月18日

著作権：©2020 Yafit et al. これは、の条件の下で配布されるオープンアクセスの記事です。[クリエイティブ・コモンズの帰属ライセンス](#) (CC BY 3.0) は、あらゆる媒体での無制限の使用、配布、および複製を許可し、オリジナルを提供します
著者と情報源がクレジットされます。

概要

はじめに：老化は、生理学的能力の進行性の喪失を特徴としています。細胞レベルでは、2つの鍵
老化プロセスの特徴には、テロメア長 (TL) の短縮と細胞老化が含まれます。繰り返し
特定の高圧酸素療法 (HBOT) プロトコルを使用した断続的な高圧曝露は、誘発する可能性があります
通常低酸素症の間に起こる再生効果。現在の研究の目的は、
HBOTは、正常で非病的な老化した成人集団のTLおよび老化細胞の濃度に影響を与えます。
方法：64歳以上の35人の健康な独立生活の成人が登録され、毎日60人を受け取る
HBOT曝露。全血サンプルは、ベースライン、30回目と60回目のセッション、および1~2週間で収集されました。
最後のHBOTセッションに続いて。末梢血単核細胞 (PBMC) のテロメアの長さとおよび老化
評価されました。
結果：Tヘルパー、T細胞傷害性、ナチュラルキラーおよびB細胞のテロメア長は20%以上大幅に増加しました
HBOTに続いて。最も重要な変更は30で増加したB細胞で認められた目、60セッションを目
セッションおよびHBOT後の25.68%±40.42 (p = 0.007) 、 29.39%±23.39 (p = 0.0001) および37.63%±52.73 (p = 0.007) 、
それぞれ。
老化Tヘルパーの数はHBOT後-37.30%±33.04だけ有意に減少しました (P < 0.0001) 。
T細胞傷害性老化細胞の割合は、HBOT後に-10.96%±12.59 (p = 0.0004) 大幅に減少しました。
結論として、この研究は、HBOTが有意な老化細胞除去効果を誘発する可能性があることを示しています
老化集団におけるテロメアの長さとおよび老化細胞のクリアランスの増加。

前書き

老化は、の進行性の喪失によって特徴付けることができます
生理学的完全性、機能障害をもたらす
病気や死への感受性。この生物学的

悪化は癌の主要な危険因子と考えられています、
心血管疾患、糖尿病、アルツハイマー病
とりわけ。細胞レベルでは、2つの鍵があります
老化プロセスの特徴：テロメアの短縮
長さとおよび細胞老化[1]。

ページ2

テロメアは、に位置するタンデムヌクレオチドリピートです。ゲノムを維持する染色体の終わり安定。テロメアは複製中に短くなります（有糸分裂）終わりを完全に複製することが本質的に不可能であるため遅れているDNA鎖の一部[2]。テロメアの長さ（TL）、4~15キロベース、徐々に測定年間約20~40塩基短縮し、さまざまな病気、低い身体能力、脳の皮質の菲薄化[3-5]。TLが臨界長、細胞は複製できず、老化またはプログラムされた細胞死[6]。ゴグリン等。TLが短い成人は死亡率の増加[7]。短縮されたTLは直接継承された特性、しかしいくつかの環境要因TLの短縮にも関連しています。ストレス、身体的持久力の欠如、過剰な体質量指数、喫煙、慢性炎症、ビタミン欠乏症と酸化ストレス[2、8、9]。

細胞老化は細胞周期の停止であり、テロメアの短縮[10]、およびTLとは独立した他の加齢関連刺激非テロメアDNA損傷として[1]。プライマリー老化の目的は、の伝播を防ぐことですを介してそれらの除去をトリガーすることによって損傷した細胞免疫系。老化細胞の蓄積加齢とともに、世代の増加を反映しますこれらの細胞のおよび/またはそれらのクリアランスの減少、これは順番にダメージを悪化させ、貢献します老化[1]。

ますます多くの研究がいくつかを発見しましたテロメアを減らすことができる薬剤短縮率[11、12]。いくつかのライフスタイル介入持久力トレーニング、ダイエット、サプリメントを含む細胞代謝と酸化ストレスをターゲットにするTL₃への影響は比較的小さい（2-5%）と報告されています。[2、8、9]。

高圧酸素療法（HBOT）は100%を利用します1より高い環境圧力の酸素の量をもめるための絶対雰囲気（ATA）酸素は体の組織に溶けています。繰り返し特定のHBOTを使用した断続的な高酸素曝露プロトコルは、生理学的効果を誘発することができます通常、高酸素状態の低酸素状態で発生します環境、いわゆる高酸素-低酸素パラドックス[13-16]。さらに、最近、次のことが実証されましたHBOTは健康な人の認知機能を高めることができます地域の変化を伴うメカニズムを介した高齢者脳血流中[17]。細胞レベルでは、HBOTがの発現を誘発できることを実証した低酸素誘導因子（HIF）、血管内皮成長因子（VEGF）およびサーチュイン（SIRT）、幹細胞増殖、ミトコンドリア生合成、血管新生および神経発生[18]。しかし、これまでの研究はありません

TLと老化細胞に対するHBOTの効果を調べた累積。

現在の研究の目的は、HBOTはTLおよび老化様T細胞に影響を及ぼします高齢者の人口。

結果

35人がHBOTに割り当てられました。5患者はベースライン評価を完了せず、除外。ベースラインを完了した30人の患者全員評価は介入を完了しました。低いため血液サンプルの質（細胞数が少ない、または技術者エラー）、4人の患者がから除外されましたテロメア分析と老化細胞からの10人の患者分析（図1）。ベースライン特性とを除外した後のコホートの比較患者を表1に示します。有意なものはありませんでした3つのグループ間の違い（表1）。

テロメアの長さ

ベースラインと比較して、Tヘルパーテロメアの長さ30回目のセッションとその後に大幅に増加しました21.70±40.05（p = 0.042）、23.69%±39.54によるHBOT（p = 0.012）および29.30±38.51（p = 0.005）、それぞれ（図2）。ただし、反復測定分析は有意でない傾向（F = 4.663、p = 0.06、表2および図2）。

ベースラインと比較して、B細胞のテロメア長30で有意に増加した番目のセッションを、60番目のセッションHBOT後25.68%±40.42（p = 0.007）、29.39%±23.39（p = 0.0001）および37.63%±52.73（p = 0.007）、それぞれ（図2）。反復測定分析は、グループ内の重要な効果を示しています（F = 0.390、p = 0.017、表2および図2）。

ベースラインと比較して、ナチュラルキラー細胞テロメア長さが大幅に30で増加番目セッション（p = 0.045）そして60回目のセッションで20.56%±33.35（p = 0.013）。HBOT後、テロメアの長さはHBOT後22.16%±44.81（p = 0.06、表2および図2）。反復測定分析は、30回目のセッション後、追加の重要な影響はありません（F = 0.812、p = 0.391）。

ベースラインと比較して、細胞傷害性T細胞は非30回目のセッションで18.29%±45.62の大幅な増加（p = 0.11）、続いて大幅な増加60回目のセッションで24.13%±40.88（p = 0.0019）およびHBOT後19.59%±33.98（p = 0.023）。繰り返しメジャー分析は、追加がなかったことを示しています30の後に有意な影響番目セッション（F = 1.159、p = 0.310、表2および図2）。

3ページ

老化細胞

の数に有意ではない減少がありました
30で老化Tは、ヘルパー番目のセッションと60番目のセッションによって、
-19.66%±80.03 (p = 0.09) および-11.67%±94.30 (p = 0.20)
それぞれ。ただし、
-37.30%±33.04後の老化Tヘルパーの数-
HBOT (P <0.0001、図3)。反復測定分析
でも、30後に有意連続効果を示した目
グループ内効果のあるセッション (F = 8.547、p = 0.01、
表2および図3)。

T細胞傷害性老化細胞の割合が減少した
30で有意-12.21%の±8.74 (P <0.0001) 番目
HBOTセッション、60回目のHBOTセッションで-9.81%±9.50
(0.002) および-10.96%±12.59 (p = 0.0004) HBOT後
(表2および図3)。反復測定分析
でも、30後に有意連続効果を示し番目
グループ内効果のあるセッション (F = 6.916、p = 0.018、
表2)。

HIF-1alpha

HIF-1alphaレベルは10.54±3.39からに増加しました
60回目のセッションで19.71±3.39 (p = 0.006)、2週間
16.81±7.65のHBOT後のレベルは有意ではなかった
ベースラインとは異なります (p = 0.16)。

討論

この研究では、人間で初めて、それが発見されました
毎日繰り返されるHBOTセッションはPBMCを増加させる可能性があり

老化でテロメアの長さが20%以上
B細胞が最も印象的な集団
変化する。さらに、HBOTはこの数を減らしました
老化細胞は10~37%、Tヘルパーは老化
最も影響を受けるのは細胞です。

テロメア間のかかりの数の関連
長さでライフスタイルの変更が観察されています。
これは、いくつかの介入研究につながりました。
含まれている食事療法、サプリメント(オメガ-3など、および
とりわけクルミ)、身体活動、ストレス
管理と社会的支援。2年間のトライアル
認知的に健康な高齢者を対象に、
クルミが豊富な食事は、重要ではない傾向を示しました
コントロールと比較した場合、テロメアの長さを維持する
ダイエット[19]。の効果を評価した別の研究では
12週間の低周波爆薬タイプの耐性
高齢者のトレーニング、テロメアの長さはより良かった
重要なことなく介入群に保存
増加[20]。最近の研究では、好気性
持久カトレーニングまたは高強度インターバルトレーニング
6か月でテロメアの長さが最大5%増加しました[21]。
追加の減量、ヨガ、ストレス管理
技術は有意なテロメア長を示すことができませんでした
変更[22-25]。ただし、これらの研究のほとんどは
抗酸化物質の間に有意な相関関係を示した
活性とテロメラーゼ活性[22-25]。

多くの遺伝的および環境的要因が
最も一般的なテロメア短縮に関連する
メカニズムが酸化ストレスであることを示唆している。酸化ストレス
発生間の不均衡から発生する可能性があります

図1.患者のフローチャート。

表1.ベースライン特性。

Table with 5 columns: Variable, HBOT, テロメア分析, 老化分析, P値. Rows include N, 年齢 (年), BMI.

男性	16 (53.3%)	13 (52.0%)	10 (50.0%)	0.987
女性	14 (47.7%)	12 (48.0%)	10 (50.0%)	0.987
全血球計算				
ヘモグロビン	6.33±1.25	6.57±1.15	6.58±1.29	0.707
白血球	14.02±1.40	13.92±1.35	13.97±1.49	0.969
%PBMC	39.96±6.75	39.25±6.64	38.59±6.63	0.774
血小板	239.87±1.39244.08±43.0254.05±41.4			0.559
慢性的な病状				
心房細動	4 (13.3%)	4 (16.0%)	2 (10.0%)	0.841
甲状腺機能低下症	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.8%)	0.956
閉塞性睡眠時無呼吸	4 (13.3%)	4 (16.0%)	3 (15.0%)	0.961
喘息	1 (3.3%)	1 (4.0%)	0	0.680
BPH	7 (23.3%)	5 (20.0%)	6 (30.0%)	0.733
胃食道逆流症	3 (10%)	2 (8.0%)	2 (10.0%)	0.961
骨粗鬆症	5 (16.7%)	5 (20.0%)	4 (20.0%)	0.936
リウマチ性関節炎	1 (3.3%)	0	1 (5.0%)	0.561
変形性関節症	7 (23.3%)	4 (16.0%)	5 (25.0%)	0.755
糖尿病	3 (10%)	3 (12.0%)	2 (10.0%)	0.966
高血圧	7 (23.3%)	5 (20.0%)	5 (25.0%)	0.918
脂質異常症	16 (53.3%)	14 (56.0%)	12 (60.0%)	0.897
虚血性心疾患	2 (6.7%)	1 (4.0%)	2 (10.0%)	0.725
喫煙歴	10 (33.3%)	8 (32.0%)	7 (35.0%)	0.978
慢性薬				
反凝集	8 (26.7%)	6 (24.0%)	5 (25.0%)	0.974
ACE阻害薬/ ARB遮断薬	6 (20%)	6 (24.0%)	6 (30.0%)	0.720
ベータ遮断薬	5 (16.7%)	5 (20.0%)	3 (15.0%)	0.901
カルシウム遮断薬	3 (10%)	3 (12.0%)	2 (10.0%)	0.966
アルファ遮断薬	7 (23.3%)	5 (20.0%)	6 (30.0%)	0.733
利尿薬	2 (6.7%)	1 (4.0%)	1 (5.0%)	0.906
スタチン	10 (33.3%)	9 (36.0%)	7 (35.0%)	0.978
経口血糖降下薬	1 (3.3%)	1 (4.0%)	1 (5.0%)	0.958
ビスフォスフォネート	1 (3.3%)	1 (4.0%)	1 (5.0%)	0.958
プロトンポンプ阻害剤	3 (10%)	3 (12.0%)	3 (15.0%)	0.726
ホルモン	3 (10%)	3 (12.0%)	2 (10.0%)	0.966
ベンゾジアゼピン	3 (10%)	2 (8.0%)	1 (5.0%)	0.816
SSRI	5 (16.7%)	5 (20.0%)	3 (15.0%)	0.990

活性酸素種 (ROS) と細胞スカベンジャー。テロメアは酸化DNAに非常に敏感です。テロメアの短縮を誘発する可能性のある損傷と機能不全[26]。酸素間の関連

および/または酸化ストレスとテロメアの長さは過去数十年にわたって議論されました。ヒト細胞培養研究は一貫して軽度の酸化ストレスを示しています。テロメアの短縮を加速しますが、抗酸化物質は

5ページ

フリーラジカルスカベンジャーはショートニング率を低下させます。細胞の増殖寿命を延ばします[27]。病的状態に関するいくつかの臨床研究 (糖尿病、炎症性疾患、パーキンソン病として) 酸化ストレス間の相関関係を示しています。マーカー、活性酸素種スカベンジャーレベルおよびテロメアの長さ[28]。しかし、健康な人は同様の結果を示さない[29]。

細胞培養物を高圧環境にさらすと、有意な誘発を以前に示唆された酸化ストレスと早期細胞老化[30]。しかし、これはで成長した単離された細胞に基づいていました。複雑な生物学的ではなく高圧インキュベーター

正常酸素状態に戻ると、ROSのT1/2より長くなります。繰り返される高酸素曝露に続いて、スカベンジャーのレベルが大幅に高くなり、増加しました。抗酸化作用[13、18]。したがって、物理的に同様の運動とカロリー制限、毎日繰り返されるHBOTプロトコルはホルミシス現象を引き起こす可能性があります。シングル曝露はROS生成を急激に増加させ、引き金を引く抗酸化反応、および繰り返しの曝露で、応答は保護的になります[13、18]。

さらに、断続的な高酸素曝露は誘発します。中に発生する生理学的反応の多く低酸素症[13]。HBOTは転写の放出を誘導します。低酸素誘導因子 (HIF) と呼ばれる因子と

この研究のような人間のシステム。現在と同様研究、以前の前向き1年間の観察
 強烈な高圧酸素にさらされたダイバーの研究、白血球で有意なテロメア伸長を示した[31]。現在の研究で使用されているように、HBOTプロトコル断続的な繰り返しによって引き起こされる効果を利用する高酸素曝露、いわゆる高酸素低酸素パラドックス[13、18]。これらの断続的な高酸素曝露は、以下を含む適応反応を誘発します
 抗酸化遺伝子のアップレギュレーションの増加[32]およびに適應する抗酸化剤/スカベンジャーの生産
 ROS /スカベンジャーを引き起こすROS生成の増加
 比率は徐々に下の比率と同様になります
 通常の酸素環境。ただし、スカベンジャー除去半減期 (T_{1/2}) は大幅に

それらの安定性と活性を高める[14]。次に、HIF血管を含む細胞カスケードを誘発する
 内皮増殖因子と血管新生誘導、ミトコンドリアの生合成、幹細胞の動員およびSIRT1は活動を増加させました[18]。私たちの研究は確認します
 増加したHIF発現は反復によって誘発されます
 HBOT曝露は、徐々に減少します。
 非モニク環境でのHIFレベルの正規化。

現在、遺伝的または薬理的に（老化細胞除去薬）老化を取り除く細胞は動物モデルで開発されており、人間の安全性と有効性の評価を待っています[33]。現在の研究は、非薬理的であることを示唆しています
 確立された安全性で臨床的に利用可能な方法

図2.HBOTによるテロメアの長さの変化。平均± SEM * p <0.05、** p <0.01、*** p <0.001。

表2.HBOT後のテロメアの長さとお化細胞の変化。

	絶対的な変化			相対的な変化 (%)			繰り返し 対策 F (p)
	ベースライン	第30セッション	第60セッション	ポストHBOT	30回目のセッション	60回目のセッション	
PBMC							
PBMC (N = 25)	2.55±0.53			-0.15±0.40			-4.91±16.701.987 (t) 0.09
PBMC (N = 20)	2.50±0.53			-0.13±0.31			-4.21±11.991.810 (t) 0.07
相対的なテロメアの長さ (N = 25)							
ナチュラルキラー	9.27±1.91	11.77±5.14 (0.045)	10.73±2.73 (0.013)	11.75±4.22 (0.06)	25.02±51.42	20.56±33.35	22.16±44.810.812 (0.391)
B細胞	8.36±2.02	10.22±3.04 (0.007)	11.23±3.58 (0.0001)	11.17±2.98 (0.007)	25.68±40.42	29.39±23.39	37.63±52.737.390 (0.017)
Tヘルパー	8.04±1.82	9.92±3.68 (0.042)	9.63±2.17 (0.012)	10.20±2.77 (0.005)	21.70±40.05	23.69±39.54	29.30±38.514.663 (0.063)
T細胞傷害性	8.26±1.54	9.83±4.08 (0.11)	10.08±3.33 (0.019)	10.15±2.74 (0.023)	18.29±45.62	24.13±40.88	19.59±33.981.159 (0.310)
老化細胞 (T細胞の%) (N = 20)							
	10.29±5.42	7.84±7.09		6.22±4.88	-19.66±80.03	-11.67±94.30	-37.30±33.04

Tヘルパー		(0.09)	8.51±7.45 (0.20)	(< 0.0001)			8.548 (0.01)
T細胞傷害性	52.19±21.07	45.53±19.91	45.45±18.81	46.59±21.91	-12.21±8.74	-9.81±9.50	-10.96± 12.596.916 (0.018)
		(< 0.0001)	(0.002)	(0.0004)			

ベースラインと比較した () に示されているP値。
太字のP値<0.05。

図3.HBOTによる老化細胞の変化。平均± SEM * p <0.05, ** p <0.01, *** p <0.001。

7ページ

プロファイル、老化細胞の集団は減少します。私たちのプロトコルには、2で100%酸素の60セッションが含まれていました各セッション中に3回のアブレイクを含むATA高酸素低酸素パラドックスを利用し、酸素中毒のリスク。興味深いことに、TLと老化細胞の減少は30回目のセッションでピークに達した。ただし、適用されたに関連する用量反応曲線圧力、時間、HBOT曝露の数、およびそのHIF式とそれに関連する再生との関係効果はまだ完全には理解されておらず、さらなる研究最適なHBOTプロトコルを見つけるために必要です。

高圧酸素療法は十分に確立されています
非治癒性創傷、放射線の治療法
怪我だけでなく、さまざまな低酸素または虚血性イベント（一酸化炭素毒性、感染症など）。に
近年、前臨床からの証拠の増加
臨床試験と同様にHBOTの有効性を示しています
特発性突然を含む神経学的適応症のため
感音難聴[34]、脳卒中後および後
外傷性脳損傷[35-41]、中枢性感作
線維筋痛症候群などの症候群[42、43]および
加齢に伴う認知機能低下[17]および動物モデル
アルツハイマー病[44]。初めて、現在
に対する生理学的効果を評価することを目的とした研究
機能性のない老化したヒトの細胞レベル
病気を制限します。

材料および方法

科目

病理学的認知のない35人の成人
独立して住んでいた64歳以上の衰退
良好な機能および認知的状態が登録されました。ザ・
調査は2016年から2020年の間にシャミールで実施されました
(Assaf-Harofeh) イスラエルの医療センター。含まれています
患者は心臓または脳血管を持っていませんでした
含める前の昨年虚血歴。
含まれる除外基準：以前の治療
過去3か月間の何らかの理由でHBOT、
昨年の悪性腫瘍の病歴、
病理学的認知機能低下、重度の慢性腎臓病
失敗 (GFR <30)、管理されていない糖尿病
(HbA1C > 8、空腹時血糖値 > 200)、免疫抑制剤、
MRI禁忌 (BMI > 35を含む)、アクティブ
喫煙または肺疾患。

研究デザイン

研究プロトコルは、機関によって承認されました
イスラエルのシャミール医療センターの審査委員会。
この研究は、前向き臨床試験として実施されました。
インフォームド consent に署名し、
ベースライン評価、被験者はに割り当てられました
HBOT。測定ポイントはベースラインで評価されました。

研究の限界

現在の研究には、いくつかの制限と長所があります。検討してください。まず、限られたサンプルサイズを取得する必要があります。考慮に入れます。第二に、対照群の欠如。しかしながら、この研究は、TLと他では観察されなかった老化細胞クリアランス介入。さらに、ベースラインのテロメアの長さコホートの値は、高齢化人口[45-47]。第三に、効果は、長期のフォローアップではまだ決定されていません。第四に、テロメラーゼ活性は、血液の保存と評価のために選択された方法。それにもかかわらず、いくつかの強みを強調する必要があります。この研究では、CD28は老化細胞のバイオマーカーとして使用されました。一方、CD57は確認として利用できませんでした。T細胞老化のマーカー。バイオマーカーが評価されました。PBMC全体を1つのグループとして。孤立したHBOT効果測定され、参加者は監視されませんでした。ライフスタイルの変更（栄養や運動）、投薬またはその他の介入可能な交絡因子として行動しました。

要約すると、この研究は、HBOTが誘発する可能性があることを示して重要な老化細胞除去効果（重要なものを含む）テロメアの長さや老化のクリアランスの増加老化集団の細胞。

治療プロトコルのハーフポイント（30回目のセッション）、最後のHBOTセッションの日と1〜2週間後

HBOT。

研究コホートには、通常のより大きなコホートの一部であるHBOTシャミール医療センターで研究された高齢化人口、イスラエル（NCT02790541 [17]）。

紹介

HBOTプロトコルは複数の場所で管理されました Starmed-2700チャンバー（HAUX、ドイツ）。ザ・毎日60回のセッション、5回のセッションで構成されるプロトコル3か月の期間内の週あたり。各セッション2ATAでマスクによる100%酸素の呼吸が含まれています。20分ごとに5分間のエアブレイクで90分。圧縮/減圧速度は1メートル/分でした。トライアル中、ライフスタイルや食事は変わりません。投薬の調整が許可されました。

血液サンプル

全血サンプルをEDTAチューブに収集しました。標準的な手法を使用して、ベースラインで、ハーフポイントでHBOTプロトコルの（30回目のセッション）、最後の日HBOTセッション（60回目のセッション）と1〜2週間後最後のHBOTセッション。

www.aging-us.com

7

エージング

8ページ

末梢血単核細胞（PBMC）

隔離

全血はリン酸緩衝液を使用して希釈されました。生理食塩水（PBS）。密度勾配分離は満たされたロイコセブチューブを使用して実行リンオブレップ。次に、チューブをで遠心分離した。25°Cで10分間1000×g。以下遠心分離、細胞層（バフィーコート）はピペットですぐに収集し、50に転送しますmLコニカル遠心チューブ、再懸濁50mLの容量に十分な1XPBSおよび25°Cで10分間300×gで遠心分離した。上澄みを除去した後、各サンプルはラベル付き。

テロメアの長さ

テロメアはダコに従ってラベル付けされましたPNA / FITCキットプロトコル（コードK5327）。単一セル上PBMCの混合物からなる懸濁液（サンプル細胞）およびTCL 1301細胞株（対照細胞）、DNA 82°Cで10分間変性させたの存在下でのマイクロ遠心チューブブローブなしまたはハイブリダイゼーション中のハイブリダイゼーション溶液フルオレセイン結合PNAを含む溶液テロメアブローブ。ハイブリダイゼーションは暗闇の中で起こりました室温（RT）で一晩。ハイブリダイゼーション。その後、2回の10分間のハイブリダイゼーション後40°Cの洗浄液で洗浄します。次に、CD4+、CD8+、CD3+、CD19+、および適切なバッファー中のCD56+コンジュゲート抗体さらなるフローサイトメトリー分析のために[48、49]。各サンプルは重複して実行されました。フローサイトメトリーに続いて

分析では、相対テロメア長（RTL）はCD3+/CD4+（Tヘルパー）、CD3+/CD8+（T細胞毒性）、CD3+/CD56+（ナチュラルキラー）およびCD19+（B細胞）。RTL値は比率として計算されました各サンプルのテロメア信号とコントロールセル（TCL 1301セルライン）G0/1細胞のDNAインデックス。サンプルセルとコントロールセルを使用してDNA倍数性について個別に分析しましたヨウ化プロビジウム染色で数を標準化テロメアは細胞ごとに終わり、それによってテロメアの長さは染色体。FACS分析の例については、図4を参照してください。

免疫表現型

CD3+CD4+CD28-null T細胞（老化）のパーセンテージTヘルパー）およびCD3+CD8+CD28-null T細胞（老化T細胞毒性）はフローサイトメトリーによって決定されました分析。PBMCはVioBlueコンジュゲートで染色されました抗CD3、Viogreenコンジュゲート抗CD8、PE-VIO 770Aコンジュゲート抗CD4およびAPC-VIO770A抗CD28抗体（ミルテニーバイオテック）。細胞を分析したMACSQuantフローサイトメーター（Miltenyi Biotec）。ザ・CD4+内のCD28null T細胞の割合または次に、CD8+ T細胞集団を計算しました。

低酸素誘導因子（HIF-1α）

細胞内HIF1α染色はAPCで実施されましたコンジュゲート抗HIF1α抗体または対応する固定後のアイソタイプコントロール（R&Dシステム）および透過化（ライフテクノロジーズ）。細胞はMACSQuantフローサイトメーター（Miltenyi）で分析Biotec）およびHIF1α発現の割合PBMCが決定されました。

図4.ヘルパーT細胞亜集団のフローフィッシュデータ分析の例。各血液サンプルは、PNAプローブ (b) または (a) なし、続いて抗体染色 (CD3、CD4、CD8、CD16、CD19)、データ収集前。

www.aging-us.com

8

エイジング

9ページ

統計分析

特に指定のない限り、連続データは平均±標準偏差として表されます。普通すべての変数の分布は、コルモゴロフ-スミルノフ検定。一元配置分散分析はの間および内の変数を比較するために実行されますベースラインで3つのグループ。

カテゴリデータは、数値とパーセンテージで表されますカイニ乗検定で比較します。単変量分析カイニ乗/フィッシャーの直接確率検定を使用して実行されました重要な変数を特定します (P < 0.05)。

HBOTの効果を評価するために、反復測定ANOVAモデルを使用して、主要な被験者内をテストしました効果。手段に関する事後テストがテストのために実施されましたボンフェローニを使用した検定を使用した時差の場合補正。

著者の貢献

すべての著者が準備に大きく貢献しましたこの原稿の。HY、HA、ESが担当しましたプロトコル設計。HA、ZY、BY、ES、DKMは患者の募集に責任があります。YH、AHR、SM、YY、SM、ZR、ESW、HA、DKM、SG、BGR、DG、HY、AHR、FG、LE、PN、DK、FM、ZY、BYが担当しましたデータ収集用。やあ、ハ。とESが責任を負っていましたデータ分析用。すべての著者がデータを解釈しました。やあ、HA、CM、ESが原稿を書きました。すべての著者原稿を改訂して完成させました。

謝辞

Michael Kanovsky博士の功績に感謝しますこの原稿の編集。

利益相反

AH、BY、ZYはAVIV Scientific LTDで働いています。ESはAVIV Scientific LTDの株主。

- Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Vakonaki E, Salataj E, Kouvidi E, Nikitovic D, Kovatsi L, Spandidos DA, Tsatsakis A, Calina D. 栄養補助食品とより長いものとの関連テロメアの長さ。Int J Mol Med. 2019; 44 : 218–26。
<https://doi.org/10.3892/ijmm.2019.4191>
PMID : 31115552
- Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, Brumelle J, フィラーK、モンブティM、モハンラジL、リヨンDE、ジャクソンCKを調理します。関連する要因の統合的レビューテロメアの長さとその意味生物行動研究。NursRes. 2014; 63 : 36–50。
<https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000009>
PMID : 24335912
- Puhlmann LM, Valk SL, Engert V, Bernhardt BC, Lin J, Epel ES, Vrticka P, Singer T. 短期協会皮膚質による白血球テロメア長の変化精神トレーニングの厚さと結果健康な成人：ランダム化臨床試験。JAMA Netw 開いた。2019; 2 : e199687。
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.9687>
PMID : 31553468
- Åström MJ, von Bonsdorff MB, Perälä MM, Salonen MK, ランタネンT、カジャンティE、シモネンM、ポージョライネンP、Haapanen MJ, Guzzardi MA, Iozzo P, Kautiainen H, エリクソンJG。テロメアの長さとの物理的性能高齢者の間ヘルシキ出生コホート研究。Mech Aging Dev. 2019; 183 : 111145。
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2019.111145>
PMID : 31491428
- Xie Z, Jay KA, Smith DL, Zhang Y, Liu Z, Zheng J, Tian R, Li H, Blackburn EH 初期のテロメラーゼ不活性化テロメアの長さに関係なく老化を加速します。細胞。2015; 160 : 928–39。
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.002>
PMID : 25723167
- Goglin SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, フーリーMA。白血球テロメア長の変化安定した冠状動脈を有する患者の死亡率を予測する

資金調達

この研究は、からの研究助成金によって資金提供されました氏によって確立された神経科学のためのサゴルネットワーク。サミサゴル。

参考文献

1. ロペスオスティンC、プラスコMA、パートリッジL、セラノM、クレマーG. 老化の特徴。細胞。2013; 153 : 1194–217。
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
PMID : [23746838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23746838/)

www.aging-us.com

9

エージング

10ページ

- <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1420>
PMID : [17991655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991655/)
10. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright 我々. 導入による寿命の延長 正常なヒト細胞へのテロメラーゼ。理科。1998; 279 : 349–52。
<https://doi.org/10.1126/science.279.5349.349>
PMID : [9454332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9454332/)
 11. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, キムYJ, ヤオJ, ジョーンズE, コチュイコBR, 他 ダナゾール テロメア病の治療。N Engl J Med。2016; 374 : 1922–31。
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319>
PMID : [27192671](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27192671/)
 12. Coutts F, Palmos AB, Duarte RR, de Jong S, ルイスCM, デイM, パウエルTR. ポリジーン テロメアの長さアンチエイジングの性質 リチウムの性質。神経精神薬理学。2019; 44 : 757–65。
<https://doi.org/10.1038/s41386-018-0289-0>
PMID : [30559463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559463/)
 13. Cimino F, Balestra C, GermonpréP, De Bels D, Tillmans F, Saija A, Speciale A, VirgiliF. パルス高酸素 人間の臍帯に低酸素のような反応を誘発する 内皮細胞およびヒト。J Appl Physiol (1985)。2012; 113 : 1684–89。
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00922.2012>
PMID : [23042909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23042909/)
 14. Sunkari VG, Lind F, Botusan IR, Kashif A, Liu ZJ, Ylä-Herttua S, Brismar K, Velazquez O, Catrina SB 高圧酸素療法は低酸素誘導因子を活性化する 創傷の改善に寄与するファクター1 (HIF-1) 糖尿病マウスの治癒。創傷修復再生。2015; 23 : 98–103。
<https://doi.org/10.1111/wrr.12253>
PMID : [25532619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25532619/)
 15. Milovanova TN, Bhopale VM, Sorokina EM, Moore JS, Hunt TK, Hauer-Jensen M, Velazquez OC, Thom SR 高圧酸素は血管新生幹細胞を刺激します インビボでの成長および分化。J Appl Physiol (1985)。2009; 106 : 711–28。
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.91054.2008>
PMID : [19023021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19023021/)
 16. ヤンY, ウエイH, 周X, 張F, 王C. 高圧 心臓と魂の研究からの心臓病。PLoS One。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160748>
PMID : [27783614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27783614/)
 8. アルマニオスM. テロメアと加齢性疾患：どのように テロメア生物学は臨床パラダイムに情報を提供します。J Clin 投資する。2013; 123 : 996–1002。
<https://doi.org/10.1172/JCI66370> PMID : [23454763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23454763/)
 9. Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, 木村M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, スペクターTD, アピバA. 高血清ビタミンD 濃度はより長い白血球に関連しています 女性のテロメアの長さ。J Clin Nutr です。2007; 86 : 1420–25。
 17. Hadanny A, Daniel-Kotovsky M, Suzin G, Boussi-Gross R, Catalogna M, Dagan K, Hachmo Y, Abu Hamed R, Sasson E, Fishlev G, Lang E, Polak N, Doenayas K, 他 を使用して健康な高齢者の認知強化 高圧酸素：ランダム化比較試験。 老化 (アルバニーNY)。2020; 12 : 13740–61。
<https://doi.org/10.18632/aging.103571>
PMID : [32589613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589613/)
 18. Hadanny A, Efrati S. 高酸素-低酸素のパラドックス。 生体分子。2020; 10 : 958。
<https://doi.org/10.3390/biom10060958>
PMID : [32630465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32630465/)
 19. Freitas-Simoes TM, CofánM, Blasco MA, SoberónN, Foronda M, Serra-Mir M, Roth I, Valls-Pedret C, ドメネクM, ポンフェラーダアリザE, カルボC, ラジャラムS, SabatèJ, et al. 2年間のクルミの消費と 地中海の高齢者における白血球テロメアの減少： ランダム化比較試験の結果。栄養素。2018; 10 : 1907。
<https://doi.org/10.3390/nu10121907> PMID : [30518050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30518050/)
 20. Dimauro I, Scalabrini M, Fantini C, Grazioli E, Beltran Valls MR, Mercatelli N, Parisi A, Sabatini S, Di Luigi L, カポロッシD. レジスタンストレーニングとレドックス ホメオスタシス：加齢に伴うゲノムとの相関 変化します。レドックスバイオ。2016; 10 : 34–44。
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.09.008>
PMID : [27687219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27687219/)
 21. Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, Thiery J, Hohl M, Bittenbring JT, Neumann F, BöhmM, Meyer T, LaufsU. Differential. 持久力、インターバル、筋力トレーニングの効果 テロメラーゼ活性とテロメア長について ランダム化比較試験。ヨーロッパアンハートJ. 2019; 40 : 34–46。
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy585>
PMID : [30496493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496493/)
 22. Sanft T, Usiskin I, Harrigan M, Cartmel B, Lu L, Li FY, Zhou Y, Chagpar A, Ferrucci LM, Puztai L, Irwin ML 通常と比較した減量のランダム化比較試験 乳がんの女性のテロメア長のケア： ライフスタイル、運動、栄養 (LEAN) の研究。 乳がん治療。2018; 172 : 105–12。
<https://doi.org/10.1007/s10549-018-4895-7>
PMID : [30062572](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062572/)
 23. Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL, Kong A, Foster-Schubert KE, Wang CY,

酸素は神経幹細胞の増殖を促進します
 アクティブート 血管 内皮 成長
 因子/細胞外シグナル調節キナーゼシグナル伝達
 外傷性脳損傷後。ニューロレポート。2017;
 28 : 1232–38。
<https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000901>
 PMID : [28953090](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953090/)

Alfano CM, Blackburn GL, Rabinovitch PS, McTiernan A.
 食事重量の独立した複合効果
 白血球テロメアの長さの喪失と運動
 閉経後の女性。肥満 (シルバースプリング)。2013;
 21 : E549–54。
<https://doi.org/10.1002/oby.20509>
 PMID : [23640743](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23640743/)

www.aging-us.com

10

エージング

11ページ

24. クリシュナBH、キールティGS、クマーCK、レディNM。
 白血球テロメアの長さとの関連
 ヨガ施術者の酸化ストレス。J Clin Diagn Res.
 2015; 9 : CC01–03。
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13076.5729>
 PMID : [25954614](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954614/)
25. Tehfe M, Dowden S, Kennecke H, El-Maraghi R,
 レスベランスB, クチュールF, レトルノーR, 劉H, ロマーノ
 A. 正誤表 : nab-バクリタキセルとゲムシタピンの比較
 転移性肺臓患者におけるゲムシタピン
 腺癌 : カナダのサブグループ分析
 フェーズ3MPACTトライアル。Adv Ther. 2017; 34 : 277–79。
<https://doi.org/10.1007/s12325-016-0442-2>
 PMID : [27885491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27885491/)
26. Barnes RP, Fouquerel E, Opreko PL の影響
 テロメアに対する酸化的DNA損傷とストレス
 恒常性。Mech Aging Dev. 2019; 177 : 37–45。
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.03.013>
 PMID : [29604323](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29604323/)
27. von Zglinicki T. 酸化ストレスはテロメアを短縮します。
 トレンド生化学科学。2002; 27 : 339–44。
[https://doi.org/10.1016/s0968-0004\(02\)02110-2](https://doi.org/10.1016/s0968-0004(02)02110-2)
 PMID : [12114022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12114022/)
28. Sampson MJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N,
 ヒューズDA. 単球テロメア短縮と
 2型糖尿病における酸化的DNA損傷。糖尿病
 ケア。2006; 29 : 283–89。
<https://doi.org/10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1715>
 PMID : [16443874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16443874/)
29. Reichert S, Stier A. 酸化ストレスは短縮しますか
 インビボでのテロメア? 評価。Biol Lett. 2017;
 13 : 20170463。
<https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0463>
 PMID : [29212750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29212750/)
30. Oh S, Lee E, Lee J, Lim Y, Kim J, Woo S. の比較
 40%の酸素と2つの大気の影響
 ストレスによる絶対気圧条件
 正常なヒト二倍体の早期老化
 線維芽細胞。細胞ストレスシャペロン。2008; 13 : 447–58。
<https://doi.org/10.1007/s12192-008-0041-5>
 PMID : [18465208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18465208/)
31. Shlush LI, Skorecki KL, Itzkovitz S, Yehezkel S, Segev Y,
 Shachar H, Berkovitz R, Adir Y, Vulto I, Lansdorp PM,
 セリグS. テロメア伸長とそれに続くテロメア
 曝露されたダイバーからの白血球における長さの減少
 激しい酸化ストレスへ—組織への影響
 と有機体の老化。Mech Aging Dev. 2011;
 132 : 123–30。
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.01.005>
 PMID : [21320523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21320523/)
32. Godman CA, Joshi R, Giardina C, Perdrizet G,
 ハイタワーLE. 高圧酸素治療は誘発します
 抗酸化遺伝子の発現。アンNY Acad Sci. 2010;
 1197 : 178–83。
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05393.x>
 PMID : [20536847](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536847/)
33. Pignolo RJ, Passos JF, Khosla S, Tchkonja T, Kirkland JL
 老化や病気になる老化細胞の負担を軽減します。
 トレンドモルメッド。2020; 26 : 630–38。
<https://doi.org/10.1016/j.molmed.2020.03.005>
 PMID : [32589933](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32589933/)
34. LEW. 高圧酸素療法の適応症。UHMS。
 2008; 第12版 : 215–218。
35. Boussi-Gross R, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O,
 ベルガンJ, フリードマンM, フーフィエンD, シュラムコビッチN,
 Ben-Jacob E, Efrati S. 高圧酸素療法は
 軽度から数年後の脳震盪後症候群を改善する
 外傷性脳損傷-ランダム化前向き試験。
 PLoS One. 2013; 8 : e79995。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079995>
 PMID : [24260334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260334/)
36. Efrati S, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O, Bergan J,
 Kliakhandler K, Kamiager I, Gal N, Friedman M, Ben-
 ジェイコブE, ゴランH. 高圧酸素は遅く誘発します
 脳卒中後の患者の神経可塑性-ランダム化、
 将来の試験。PLoS One. 2013; 8 : e53716。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053716>
 PMID : [23335971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23335971/)
37. Mukherjee A, Raison M, Sahni T, Arya A, Lambert J,
 マロアP, ジェームスPB, 親A, パラスL. インテンシブ
 小児におけるHBO2療法と組み合わせたリハビリテーション
 脳性麻痺を伴う : 管理された縦断的研究。
 海底HyperbMed. 2014; 41 : 77–85。
 PMID : [24851544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24851544/)
38. Hadanny A, Golan H, Fishlev G, Bechor Y, Volkov O,
 Suzin G, Ben-Jacob E, Efrati S. 高圧酸素は
 神経可塑性を誘発し、認知機能を改善します
 無酸素性脳損傷に苦しんでいる患者の。復元者
 Neurol Neurosci. 2015; 33 : 471–86。
<https://doi.org/10.3233/RNN-150517> PMID : [26409406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26409406/)
39. Tal S, Hadanny A, Berkovitz N, Sasson E, Ben-Jacob E,
 Efrati S. 高圧酸素は、血管新生を誘発する可能性があります
 脳震盪後の長期にわたる患者
 外傷性脳損傷による症候群。Restor Neurol
 Neurosci. 2015; 33 : 943–51。
<https://doi.org/10.3233/RNN-150585> PMID : [26484702](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26484702/)
40. Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, May-Raz I, Suzin
 G, Boussi-Gross R, Zemel Y, Bechor Y, Catalogna M,
 Efrati S. 高圧酸素療法が改善する
 脳卒中後の患者の神経認知機能-a
 遡及的分析。Restor Neurol Neurosci. 2020;
 38 : 93–107。
<https://doi.org/10.3233/RNN-190959>
 PMID : [31985478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31985478/)

12ページ

41. Tal S, Hadanny A, Sasson E, Suzin G, Efrati S. Hyperbaric 酸素療法は血管新生を誘発し、外傷性脳損傷における神経線維の再生患者。フロントハム神経科学。2017; 11 : 508。
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00508>
PMID : [29097988](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097988/)
42. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, Fishlev G, Ablin JN, Bergan J, Volkov O, フリードマンM、ベンジェイコプE、ブスキラD.高圧療法酸素療法は線維筋痛症を軽減することができます 症候群—前向き臨床試験。PLoSOne。2015; 10 : e0127012。
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127012>
PMID : [26010952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26010952/)
43. Hadanny A, Bechor Y, Catalogna M, Daphna-Tekoah S, Sigal T, Cohenpour M, Lev-Wiesel R, Efrati S。高圧酸素療法は神経可塑性を誘発する可能性があります 患者の臨床的改善 小児期の病歴を持つ線維筋痛症に苦しんでいる 性的虐待-ランダム化比較試験。前面 心理学。2018; 9 : 2495。
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02495>
PMID : [30618929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30618929/)
44. Shapira R, Efrati S, Ashery U。高圧酸素 アルツハイマー病の新しい治療アプローチとしての治療 疾患。Neural RegenRes。2018; 13 : 817–18。
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.232475>
PMID : [29863011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29863011/)
45. Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, Thinggaard M, Hjelmborg JV, Dalgård C, Kyvik KO, Christiansen L, Mangino M, Spector TD, Petersen I, Kimura M, Benetos A, et al. テロメアと自然寿命の限界 人間。老化 (アルバニーNY)。2017; 9 : 1130–42。
<https://doi.org/10.18632/aging.101216>
PMID : [28394764](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28394764/)
46. シャンマスMA。テロメア、ライフスタイル、ガン、そして老化。 Curr Opin Clin Nutr MetabCare。2011; 14 : 28–34。
<https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834121b1>
PMID : [21102320](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21102320/)
47. Teubel I, Elchinova E, Roura S, FernándezMA, Gálvez-MontónC, Moliner P, de Antonio M, LupónJ, Bayés- 心不全におけるGenisA。テロメアの減少：フロー-FISH 循環する単球の縦断的分析。J Transl Med。2018; 16:35。
<https://doi.org/10.1186/s12967-018-1412-z>
PMID : [29463269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463269/)
48. Baerlocher GM, Lansdorpm。テロメアの長さ 自動化による白血球サブセットの測定 マルチカラーフロー-FISH。サイトメトリーA.2003; 55 : 1–6。
<https://doi.org/10.1002/cyto.a.10064> PMID : [12938182](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12938182/)
49. Baerlocher GM, Lansdorpm。テロメアの長さ 蛍光insituハイブリダイゼーションを使用した測定 およびフローサイトメトリー。メソッドCellBiol。2004; 75 : 719–50。
[https://doi.org/10.1016/s0091-679x\(04\)75031-1](https://doi.org/10.1016/s0091-679x(04)75031-1)
PMID : [15603450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15603450/)