

平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題		老化関連遺伝子の自然免疫系における機能と役割の解明
研究区分		一般共同研究
研究代表者	所属	独立行政法人 国立長寿医療研究センター 研究所 老化機構研究部
	氏名	部長・丸山光生
受け入れ教員名	氏名	高岡晃教
研究目的		個体老化、細胞老化の自然免疫系システム制御に与える影響について、感染症や癌との関連性に絞り、Ziz ファミリー分子と TARSH の自然免疫シグナル伝達経路との関わりを解析し、その重要性を明らかにする事を目的とした。今年度はとりわけ Ziz ファミリー分子について、これまでの経過を議論し、共同で進めている共著論文の骨子の確認を中心に進めた。具体的には Ziz2,3 分子について、これまでの LPS ショック実験の結果について議論し、これら Ziz2,3 分子の細菌感染時における生体防御機構についてこれまでに得られた結果の再現性も含め明らかにすることを目指した。
研究内容・成果		先述、研究目的に併せて本年度は①6 月、②9 月、③12 月、④1 月に共同研究の進捗状況の確認と研究結果の議論を行った。以下、それぞれの研究、議論についてまとめ、今年度の成果とする。①Ziz2 の役割を Ziz2 KO マウスおよび KO マウス由来の MEF を用いたウイルス感染時における生存率や炎症性サイトカインの産生を解析すること、また、新たに肺癌の増殖、転移、再発にも関与すると考えられる TARSH については自然免疫系への細胞老化関連遺伝子の関与が明らかとなりインパクトの高い成果が期待できること等を旅行期間中に併催された第 79 回インターフェロン・サイトカイン学会にてポスター発表した。本内容について、多くのサイトカイン研究のみならず、がん研究関連の専門家の先生方と議論できたことは大きな成果と考えている。②Ziz2 KO マウス由来の MEF に LPS や 3pRNA を用いたウイルス感染時における生存率や炎症性サイトカインの産生を解析した結果を元に KO マウス個体を用いた LPS ショック実験を行い、Ziz2,3DKO マウスの LPS 接種後に見られる生存率に再現性が得られたことは一定の成果とした。③再現性が得られた Ziz2,3DKO マウス個体を用いた LPS ショック実験において、見られる生存率の違いについてそのメカニズムを明らかにするために採取した血清を用いて、ELISA を行ったところ、DKO マウスにおいては TNF-α の産生が有意に抑制されていた。ウイルス感染ではなく、細菌感染に関与する Ziz ファミリーの機能の詳細の解明が大いに期待できる点は大きな成果と考えた。④Ziz2、3 遺伝子の生体内での生理的役割を解析する目的で細菌感染時における炎

	症性サイトカイン $\text{TNF-}\alpha$ の産生を再度、LPS ショック実験にてところ、前回 DKO マウスにおいては有意に $\text{TNF-}\alpha$ の産生が抑制された点については再現が取れなかった。議論の結果、実験の詳細条件を再検討したとともに必要な確認実験を引き続き行うこととした。DKO で見られた表現型が Ziz2、Ziz3 のいずれに起因しているのかについても解析を続けることで、今後の細菌感染に関与する Ziz ファミリーの機能の詳細の解明が大いに期待できる。また共同で進めた共著論文が国際専門誌に受理された。本件は今後の共同研究をさらに発展させるためにも大きな成果と考えている。
成果	【学会報告】 ■発表者名 Matsuda T, Yanase S, Iwashita Y, Hayakawa T, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M. ■発表タイトル Zizimin2 Promotes Marginal Zone B Cell Development. ■学会名 第 79 回インターフェロン・サイトカイン学会 ■開催場所 札幌市 北海道大学 ■開催日 2014 年 6 月 19・20 日 ■発表形態 ポスター発表 ■発表者名 Matsuda T, Yanase S, Hayakawa T, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M ■発表タイトル Immunosenescence-associated gene Zizimin2 is involved in marginal zone B cell localization through down-regulating migratory activity towards CXCL13. ■学会名 Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Molecular Genetics of Aging) ■開催場所 Cold Spring Harbor Laboratory ■開催日 September 30 – October 3, 2014 ■発表形態 ポスター発表

	■発表者名 Matsuda T, Yanase S, Hayakawa T, Matsui N, Matsushita T, Takaoka A, Casola S, Maruyama M ■発表タイトル IMMUNOSENESCENCE-RELATED GENE ZIZIMIN2 REGULATES MARGINAL ZONE B CELL LOCALIZATION ■学会名 The 2015 Ageing Summit ■開催場所 London The O2 ■開催日 February 10 - 12, 2015
	【論文発表】 ■発表者名 Matsuda T, Yanase S, Takaoka A, Maruyama M. ■論文名 The immunosenescence-related gene Zizimin2 is associated with early bone marrow B cell development and marginal zone B cell formation. ■掲載雑誌名 Immun Ageing. ■日付・巻・号 2015 Feb 22;12:1.
	【プロジェクト】 該当なし
	【新聞報道】 該当なし