

平成 27 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		感染に対する老化関連遺伝子の自然免疫系における機能の解析
新規・継続の別		新規 ・ 継続
研究代表者	所属	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部
	職名・氏名	部長・丸山光生
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部
	職名・氏名	流動研究員・松田剛典
	所属	
	職名・氏名	
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡晃教
研究目的 (300 字程度)		平成 27 年度も引き続き継続する研究目的として個体老化においても重要な危険因子となるウイルス、細菌感染に重要な自然免疫系システム制御に与える影響について考察する。しかし、今年度は感染症との関連性に絞り、Ziz ファミリー分子の遺伝子欠損マウスを中心に用いた動物実験によって自然免疫シグナル伝達経路やその生体防御系との関わりについて議論する。特に肺炎球菌等細菌感染症との関連性に注目し、Ziz2, 3 遺伝子欠損マウス、さらにはその双方の遺伝子欠損マウス(DKO)を中心に用いた動物実験について今後の戦略や得られた結果の論文化も含め、自然免疫シグナル伝達経路やその生体防御系との関わりについて明らかにしていく。
研究内容・成果 (1000 字程度)		受け入れ教官である高岡教授の研究室で卓越している自然免疫系のシグナル伝達と関連分子解析のノウハウを免疫老化関連遺伝子の機能解析に取り入れることがこの一般共同研究において大変意義深い。そこで今年度は、ウイルス感染や細菌感染の実験モデルとも考えられている LPS 投与と生体防御における Zizimin ファミリー分子の機能と役割を明らかにするために①6 月、②11 月、③1 月、④3 月の計 4 回に渡り、共同研究の進捗状況の確認と研究結果の議論を行った。今年度は分担研究者の松田とともに研究打合せができたこと、また 11 月には日本免疫学会、3 月には「北大・部局横断シンポジウム」へ参加し、免疫老化に関する情報収集と、本共同研究の内容について、様々な専門家との意見交換し、研究に反映できたことは大きな成果と考えている。 具体的には、感染に対する自然免疫系のシグナル伝達と関連分子の解析を考察する為に Ziz2,3DKO マウスと対照野生型 C57Bl6 の週齢、性別等を合わせて、確認実験を行う事に加えて、Ziz2 (あるいは Ziz ファミリー) が B 細胞の中でどのように Cdc42 を活性化させるのかを腹腔 B1a 細胞を ex vivo で LPS 刺激等を与え、Cdc42 の活性化能や細胞が産生するサイトカイン等を検討することを確認できた。 次に、腹腔 B1a、B1b 細胞数の加齢変化と Ziz2,3DKO マウスにおける変化に着目した。Ziz2,3DKO マウスと同週齢対照野生型 C57Bl6 マウスを用いて、肺炎球菌の感染実験を行うための予備実験として、Ziz2 (あるいは Ziz ファミリー) が腹腔 B1 細胞を介した自然抗体の産生や肺炎球菌由来の抗原に対する免疫応答を ELISA 等の解析で検討する必要性を議論した。さらに、野生型マウスにおける腹腔 B1a、B1b 細胞数の加齢に伴う増加変化と Ziz2,3DKO マウスにおける腹腔 B1a、B1b 細胞数の減

	少、自然抗体産生能変化に着目し、肺炎球菌感染に対する自然免疫系のシグナル伝達と関連分子の解析する為に Ziz2,3DKO マウスと同週齢対照野生型 C57Bl6 マウスを用いて、肺炎球菌の感染実験を行った。今後の論文化に向けた実験としては、Ziz2,3DKO と並行して、まず Ziz2 遺伝子のみで腹腔 B1 細胞を介した自然抗体の産生や肺炎球菌由来の抗原に対する免疫応答、記憶の維持にどのように関与するか検討する。
成果	【学会報告】 1). Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M Murine Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in B1 Cell Development in Peritoneum Cavity 第 44 回日本免疫学会、2015 年 11 月 20 日、札幌市 2). Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M Immunosenescence-Associated Gene Murine Zizimin2 and Zizimin3 are Involved in B1a Cell Development in Peritoneal Cavity.; A Satellite Symposium of the 4th European Congress of Immunology (Immunosenescence – Hot Topics & Interventions), Vienna, Austria, September 5-6, 2015. 3). Maruyama M, Matsuda T, Miyazaki T, Takaoka A PHYSIOLOGICAL PUTATIVE ROLE OF IMMUNOSENESCENCE-ASSOCIATED GENE ZIZIMIN2 AND ITS FAMILY The 10th IAGG Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics 2015, 20 October, 2015, Chiang Mai, Thailand 4). Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M Deduced Physiological function of Immunosenescence-associated gene Zizimin2 and its family; Biology of Aging Scientific Conference, 24 October, 2015, Singapore 5). Matsuda T, Yanase S, Matsui M, Miyazaki T, Takaoka A, Maruyama M.; Immunosenescence-related gene Zizimin2 is implicated in Early BM B Cell development and splenic marginal zone B cell localization Gordon Research Conference, Jul 22-23, 2015, Sun Valley, USA
	【論文発表】 1) Matsuda T, Takaoka A, Maruyama M Decline of B-1b cell number in peritoneal cavity and of antibody secretion against pneumococcal polysaccharide in Zizimin2 and Zizimin3 double knockout mice., <i>Immunity and Ageing</i> <i>under reviewing</i> Impact Factor: 3.54 2) Matsuda T, Yanase S, Takaoka A, Maruyama M. The immunosenescence-related gene Zizimin2 is associated with early bone marrow B cell development and marginal zone B cell formation. <i>Immunity and Ageing 2015 Feb 22;12:1</i> Impact Factor: 3.54
	【新聞報道】

	該当なし
--	------