

平成 28 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、炎症に対する自然免疫系の加齢変化と獲得免疫系における影響の解析
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
	職名・氏名	副所長・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
	職名・氏名	室長・杉本昌隆
	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
	職名・氏名	流動研究員・玻名城 隼
	所属	北海道大学遺伝子病制御 研究所
	職名・氏名	特任教授・宮崎忠昭
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡晃教
研究目的 (300 字程度)		新規グアニンヌクレオチド交換因子として申請代表者たちが同定した老化関連遺伝子 Zizimin2/DOCK11 (Ziz2) はその後の研究で C 末端の C2H2 ドメインを介し低分子量 G 蛋白質 Cdc42 と結合すること、ファミリー遺伝子 Zizimin3/Dock10 (Ziz3) とともに免疫組織に特異的に発現する事が明らかになり、免疫応答においてその加齢変化に伴って機能的に重要な役割を果たすと推察している。本継続研究申請ではこれまでに集積した知見に加えて、感染症との関連性に絞り、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、論文化を目指す研究を行う。具体的には 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と獲得免疫系の抗体産生との関わりを解析し、その重要性を明らかにする。
研究内容・成果 (1000 字程度)		受け入れ教員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。これまでの研究においても 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により、高岡教授とともに Ziz2 の役割を中心に成果を国際学会、あるいは国内学会へ発表し着実な成果を挙げてきた。また 2015 年に免疫と老化の専門誌に共著論文を発表したことに続き、現在も修正稿作成をしている共著論文を準備している(成果の稿参照)。今年度は Ziz2,3 遺伝子ダブルノックアウト(DKO)マウスを用いた感染時、LPS 等の特異的な抗原刺激により誘導されるシグナル伝達機構について共同解析した結果を自然免疫系、獲得免疫系への免疫老化関連遺伝子の寄与に関するインパクトの高い成果を論文発表できる見込みである。そこで今年度は、昨年度からの継続研究として腹腔 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、感染に対する自然免疫系の連関に関しても解析した結果を以下のようなステップでまとめた。①高齢マウスにおける防御免疫の脆弱化②加齢 B1 細胞における Ziz2,3 遺伝子の発現低下③Ziz2,3 DKO マウスにみられる加齢依存的な防御免疫系の脆弱化④Ziz2,3DKO マウスに

	における T 細胞非依存的な免疫応答の低下と肺炎球菌ワクチン（抗原）接種後の肺炎球菌感染にみられるワクチン効果の脆弱化という流れで研究を進めた。PPS3 抗原特異的 IgM 自然抗体を指標にした高齢マウスにおける防御免疫の脆弱化と Ziz2,3 DKO マウスにみられる加齢依存的な防御免疫系の脆弱化の相関については加齢個体の腹腔に見られる変化の一部が Ziz ファミリー遺伝子の機能と関連するということが 8 月の研究打合せで確認できたことは大きな成果である。また研究仮説の背景になる加齢による IgM 抗体産生の低下については現時点での文献等から抽出できる事実が中心になるものの、腹腔 B1a、B1b 細胞数の加齢変化と腹腔あるいは血中 IgM 自然抗体の産生量における変化に着目し、感染に対する自然免疫系の連関、なかでも抗 PPS3 等、抗原特異的 IgM 自然抗体を指標にした高齢マウスにおける防御免疫の脆弱化に着目していくことで今年度の免疫学会でも共著で学会発表ができたことは今後の研究の継続性につながる大きな成果と考えている。
成果	【学会報告】 1). 坂本明彦、坂名城隼、高岡晃教、丸山光生:Concomitant deletion of Zizimin2/3 for mimicking impaired protective immunity in aged mice, 第45回日本免疫学会学術集会、2016年12月5日、沖縄 2). Matsuda T, Zou C, Takaoka A, Maruyama M : Putative physiological function of Zizimin2 and immunosenescence、Cell Symposia Aging and Metabolism, Sitges, Spain, July 11, 2016. 3). Matsuda T, Zou C, Hanashiro J, Sakamoto A, Sugimoto M, Takaoka A, Maruyama M : Gene regulation of Zizimin2 and its impact on immunosenescence, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting (Mechanism of Aging), Cold Spring Harbor, NY, USA, 27 SEP, 2016 【論文発表】 Sakamoto A, Matsuda T, Hanashiro J, Takaoka A, Maruyama M. : Concomitant deletion of Zizimin2/3 to mimic impaired protective immunity in aged mice. <i>Int. Immunity</i>, in revision 【新聞報道】 該当なし