

平成 29 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、炎症に関わる自然免疫応答の加齢変化と免疫老化、個体老化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・坂名城 隼 (~2017年4月まで)
	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	研究開発研究員・坂本明彦(2017年5月から~)
	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)	<p>加齢に伴う生体機能の低下のメカニズムの解明に向けた研究として、分子(遺伝子)レベルで老化関連免疫組織特異的 GDP/GTP 交換因子である Zizimin 2 (Dock11)遺伝子を同定し、免疫機能の低下機構に関与するという成果を積み上げている。さらに最近、老化細胞を選択的に排除する事による肺の機能回復、すなわち細胞レベルでの老化がまた一つ、組織の老化、あるいは個体の老化に積極的に関連しているという知見を得た。本研究では細胞レベルでは獲得免疫系における老化したリンパ球細胞の排除に伴う免疫老化に見られる変化、とりわけ高齢者が苦しむ感染症に対する自然免疫を含めた防御免疫系の賦活化を目指すことを目的としたい。</p>	
研究内容・成果 (1000字程度)	<p>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。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、あるいは炎症マーカーの発現制御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、さらなる論文化を目指す研究を行った。具体的には免疫組織に特異的に発現する Ziz ファミリー遺伝子が免疫応答において加齢変化に伴って機能的にどのような役割を果たすのかを考察した。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(マウス胚性繊維芽細胞)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。2016年まで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、今年度も昨年来投稿を重ねてレビューされていた共著論文が国際免疫雑誌に受理されている(成果の稿参照)。自然抗体産生と肺炎球菌感染に Zizimin2 ファミリー遺伝子が関連する可能性を示した研究成果の論文化である。これまでのマウス脾臓辺縁帯における B 細胞ヘルパー好中球の加齢変化と免疫老化の関係についての重点的に研究に加え、今回は腹腔</p>	

	<p>B1a、B1b 細胞数の加齢変化と Ziz2,3DKO マウスにおける変化にも着目し、感染に対する自然免疫系が中心となる防御免疫機能との連関に関して解析した。具体的には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 遺伝子ダブルノックアウト(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（持続性を含めた）の脆弱化について議論を進めた。肺炎球菌由来の 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論文のみならず、共著で複数の国際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。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>1). 坂本明彦、松田剛典、高岡晃教、丸山光生 Involvement of Zizimin2 in the defective antibody production by aged peritoneal B-1a B cells 第40回日本基礎老化学会大会、2017年6月16日、名古屋</p> <p>2). Maruyama M, Sakamoto A, Matsuda T, Matsui N, Takaoka A. Concomitant deletion of Zizimin2/3 to mimic impaired protective immunity in aged mice Gordon Research Conferences (Aging Biology of), July 11, 2017. Les Diablerets, Switzerland</p> <p>3). Sakamoto A, Matsui N, Takaoka A, Maruyama M Involvement of Zizimin2 in the defective natural antibacterial antibody production by aged peritoneal B-1a B cells. 2017 Aging Seminar between Korea and Japan, 24 August 2017, Korea</p> <p>4). Maruyama M, Sakamoto A, Takaoka A Zizimin2-deficient mice showing defective production of natural antibacterial immunoglobulin M and interruption in B-cell development 19th GCC. Sep 14, 2017. Venice, Italy</p> <p>5). Sakamoto A, Takaoka A, Maruyama M Putative function of Zizimin2/3 in Immunosenescence of peritoneal B-1a cells as a source of natural antibacterial IgM KEYSTONE SYMPOSIA 2018.Feb, 27. Texas, USA</p> <p>【論文発表】</p> <p>Sakamoto A, Matsuda T, Kawaguchi K, Takaoka A, Maruyama M Involvement of Zizimin2/3 in the age-related defect of peritoneal B-1a cells as a source of anti-bacterial IgM. Int. Immunol. 2017 Nov 1;29(9):431-438.</p> <p>【新聞報道】</p> <p>該当なし</p>