

令和元年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		加齢に伴う感染、炎症に関わる免疫系シグナルの変化と個体老化における制御メカニズムの解析
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	研究員・坂本明彦
	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	研究員・亀井優香
概要 (100~150字程度)		加齢に伴う感染、炎症に関わる生体機能低下のメカニズムの解明に向けた基礎老化研究を、分子(遺伝子)レベルで免疫老化関連遺伝子、なにびに細胞老化と癌抑制機構との関わりも示唆される遺伝子に注目し、それぞれ生体機能の低下機構が、細胞老化、組織老化、個体老化との関連に関与するのか解析する。
研究目的 (300字程度)		高齢者の感染症予防は重要な課題である。獲得免疫系の中心機能であるワクチン効果はその定期接種により、長期にわたって免疫応答を誘導し、多くの感染症を予防することができる。しかし、高齢者ではこの獲得免疫系をはじめとする多くの生体機能の低下が見られ、ワクチン効果が限定的なことが多いため、この機能低下のしくみを明らかにし、新たな治療や予防へ応用することが期待される。本研究は基礎老化研究を根幹に免疫機能低下機構と個体老化、細胞老化との関連に明らかにすることを目的とする。本継続共同研究では、特に老化した細胞に特徴的なサイトカイン分泌(細胞老化関連分泌形質:SASP)とB細胞を中心とした獲得免疫老化と炎症や感染、あるいは発がんにおいても重要な自然免疫系シグナルの加齢変化との関連を明らかにし、高齢者の感染症予防に有用な新規治療法の開発をめざす。
研究内容・成果 (1000字程度)		人生100年時代を迎えるにあたり、健康長寿社会の主役である高齢者にとって病原体感染のしくみを明らかにし、重篤化を未然に防ぐために申請者らは老化関連遺伝子欠損マウス等を用いた病原体感染時における生存率や重篤化の検討をこれまで行ってきた。本継続研究申請ではまず個体老化において重要な危険因子となるウイルス、細菌感染、炎症性マーカーの発現制御と老化との関連で注目されているSASPとの関係を解析することで自然免疫系と細胞老化関連遺伝子の相関性を明らかにすることを目指した。近年、老化した細胞の細胞質内には損傷したDNAが蓄積し、cGAS-STINGシグナルの活性化を介してSASPが誘導されることが示唆されている。まずはcGAS-STINGシグナルの遺伝子変異マウスや老化した細胞をin vivoあるいはin vitroで可視化でき、さらに薬理的に除去できるp19ARF遺伝子変異マウスを用いて、B細胞の免疫応答や抗体産生におけるSASPの影響に関する解析を試みた。残念ながら、p19ARF遺伝子変異マウス(Hashimoto M. et.al, 2016)を用いた老化細胞の同定が肺組織や脂肪組織等、一部の組織に限局していることから、新たに老化細胞可視化除去モデルマウスを試みた。具体的にはCDKN2A遺伝子座にノックインでink4A(p16)遺伝子の発現をモニターできる形でCD2

	<p>抗原と tdT で挟む形で ink4A 陽性細胞を可視化し、ジフテリア毒素による可視化細胞の除去を可能にすることで老化レベル可視化ならびに老化細胞除去を全身で可能にするモデルマウスとなる。今年度はこの ink4A 依存的モデルマウス由来の MEF 細胞を用いた継代培養による細胞老化、あるいは細胞が受けるダメージやストレス等で惹起される Premature Senescence による老化細胞の可視化と除去が高岡研究室で解析を進めているウイルス感染刺激に対する自然免疫系のシグナル伝達経路にどのような影響と変化を与えるか検討した。現在、MEF 細胞に複数の RNA、DNA ウィルスを <i>in vitro</i> で感染させ、老化関連遺伝子 ink4A の発現と老化の関係を考察し始めた事は今年度の大きな成果である。引き続き、このマウス由来の組織や MEF を用いて <i>in vitro</i> でシグナル伝達機構および免疫系細胞のサイトカイン産生への影響を解析するとともにウイルス感染と個体老化との関わりを解析することにした。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>1) 坂本明彦、丸山光生 B 細胞の免疫応答における DOCK11 の関与 第 42 回日本基礎老化学会大会、2019 年 6 月 8 日、仙台</p> <p>2) 坂本明彦、錦見昭彦、高岡晃教、丸山光生 抗原特異的 B 細胞の増殖における DOCK11 の寄与 第 42 回日本分子生物学会年会 2019 年 12 月 6 日 福岡市</p> <p>3) Maruyama M Current Aging Research and Society in Japan The 2nd International Conference on Biomedical Health in Beijing UNESCO Dec 16 2019 Beijing, China</p> <p>4) 丸山光生 腸内環境を支える免疫と栄養 ~その加齢変化について~ 読売新聞シンポジウム 2020 年 1 月 15 日 大阪市</p>
	<p>【論文発表】</p> <p>Maruyama M, Akihiko S, Yuji M, Takaoka A Immunosenescence: The Forefront of Infection and Trophic Control, YAKUGAKU ZASSHI 140, 391-393, 2020</p>
	<p>【新聞報道】</p> <p>該当なし</p>