

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		感染・炎症を介した自然免疫応答の加齢変化の制御と個体老化に与える影響の解析		
新規・継続の別		新規 ・ <u>継続</u>		
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	40歳以下○	35歳以下○
	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	国立長寿医療センター 研究所	/	/
	職名・氏名	室長・杉本昌隆		
	所属	国立長寿医療センター 研究所	/	/
	職名・氏名	研究員・坂本明彦	○	
	所属	国立長寿医療センター 研究所	/	/
	職名・氏名	室長・錦見昭彦		
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡 晃教		
概要 (100～150字程度)		加齢に伴う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として、老化細胞可視化ならびに除去モデルマウスを用いた個体老化において、感染、炎症を介した自然免疫系の応答機能がどのように加齢変化するのか、その分子メカニズムの解析を通して細胞・組織レベルでの老化と個体の老化との相関について解明を試みた。		
研究目的 (300字程度)		老化した細胞の細胞質内には損傷したDNAが蓄積し、通常は恒常性の維持を制御するcGAS-STINGシグナルを活性化しSASPが誘導される。本研究は老化した細胞を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あるいはp16Ink4A遺伝子改変マウスを用いて、免疫応答や抗体産生における加齢変化、あるいは感染、炎症を介したSASP等の影響を調べる。また、本研究ではこれまで高齢者が重篤化する病原体感染に対する粘膜系を中心とした自然免疫系関連遺伝子が関与する免疫応答に加えて、加齢とともに持続する全身性の炎症に対する自然免疫応答の分子機構の制御機構を検討することが目的である。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		世界的にも無比の健康長寿国家、超高齢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。これまでの共同研究を一層発展させる形で我々が独自に開発作出したp16ink4A依存性老化細胞可視化除去マウスをモデル動物とした個体老化において、感染、炎症を介した自然免疫系の応答機能がどのように加齢変化するのか、その分子メカニズムを解析することで機能が制御できれば、細胞・組織レベルでの老化が個体老化とどのように相関するのかを解明する。具体的には細胞レベルで老化を可視化できるユニークな系を用いて、感染、炎症を介した自然免疫系の応答機能がどのように加齢変化するのか、その分子メカニズムを解析することで機能が制御できれば、細胞・組織レベルでの老化が個体の老化とどのように相関するのかを解析した。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。今年度は昨年度に引き続き、モデルマウス由来MEF細胞に複数のRNA、DNAウイルスの感染刺激を疑似感染としてin vitroで行い、老化関連遺伝子ink4Aの発現と免疫老化の関係を考察した。我々が樹立したINK4aレポーターMEFを使用してPassage5でTomato陰性、Tomato陽性間で比較したところ、自然免疫		

	<p>系の核酸センサーシグナルの解析により、RIG-I、cGAS、TLR-4の調べたりリガンド全てにおいて、Tomato陰性細胞においてIFNの誘導が亢進が確認された。また定常状態でのRIG-Iの発現についても、Tomato陰性は、陽性よりも上昇が認められた。この結果は老化に伴って自然免疫応答が抑制されている結果を示唆している。さらに私たちのink4A 発現依存的に分画した細胞集団間での網羅的なmRNAの発現解析により、現在、それらを制御する候補遺伝子としてIFN制御因子の一つに注目している。今後は、引き続き老化に伴ったこうしたIFN制御因子の抑制を介してRIG-Iを抑制している結果、自然免疫応答を抑制しているのか、さらに今後は、老化したMEFにこのような候補遺伝子を強制発現させた時に老化に伴う自然免疫応答の抑制が解除されるのか否か、検討を進めていきたい。</p>
成果	<p><b>【学会報告】</b>  1) 坂本明彦、丸山光生  老齡マウスの液性免疫不良における DOCK11 の寄与  第 43 回日本基礎老化学会大会、2020 年 5 月 27 日、長崎（誌面開催）</p> <p><b>【論文発表】</b>  1) <u>Maruyama M</u>, Akihiko S, Yuji M, <u>Takaoka A</u>  Immunosenescence: The Forefront of Infection and Trophic Control, <b>YAKUGAKU ZASSHI</b> 140, 391-393, 2020  2) Sakamoto A, Maruyama M, Contribution of DOCK11 to the Expansion of Antigen-Specific Populations among Germinal Center B Cells. <b>Immunohorizons</b>. 2020 Sep 2;4(9):520-529.  2) 錦見昭彦、丸山光生 老化が免疫系に及ぼす影響  <b>医学のあゆみ</b>、273 (13) : 535-540, 2020</p> <p><b>【新聞報道】</b>  1) 丸山光生  『Covid-19 と高齢者、...』 ～知っておきたい老化と免疫のお話～  中日新聞 (小牧版)、2021 年 3 月 10 日</p>