

令和 3 年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		老齡 SARS-CoV-2 感染モデルマウスにおける免疫機構の解析と重篤化との関連		
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	ジェロサイエンス研究センター長・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	室長・錦見昭彦		
	所属	国立長寿医療センター 研究所		
	職名・氏名	研究員・杉山悠真	○	○
	所属	国立長寿医療センター 研究所		
	職名・氏名	研究員・津島博道	○	○
受け入れ教員	職名・氏名	教授・高岡 晃教		
概要 (100～150 字程度)		新型コロナウイルス感染症は特に高齢者の罹患後の重篤化が重大問題であり、感染を制御すべき免疫系の加齢に伴う機能低下との関連が注目される。SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いて、SARS-CoV-2 感染による免疫系の変化を考察するとともに、免疫機能や細胞老化に関わる因子を解析することで感染後の重篤化のメカニズムを明らかにしていく。		
研究目的 (300 字程度)		2019 年 11 月に中華人民共和国湖北省武漢で最初の感染症例が見つかったとされる新型コロナウイルス感染症(Covid-19)はわが国でも特に基礎疾患を有する成人とともに高齢者の罹患後の重篤化が重大な問題となり、感染を制御すべき免疫系の加齢に伴う機能低下との関連を明らかにする事は喫緊の課題である。老化の進行度は個人差が大きいことも知られており、マウスなどの実験動物による解析が不可欠である。本研究では先ず COVID-19 の病態を観察できる老齡 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを作成し、SARS-CoV-2 感染による免疫系の変化を考察するとともに、免疫機能や細胞老化に関わる因子を解析することで感染後の重篤化のメカニズムを明らかにすることを研究全体の目的とする。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		世界的大流行感染を引き起こしている SARS-CoV-2 感染高齢者の重篤化の予防や軽減につながる研究は、基礎疾患や高齢による免疫機能に脆弱性が見られる感染者の感染早期に対する治療方針を確立していく上でも不可欠な研究である。 ただ 2021 年度は研究課題そのものの SARS-Cov-2 ウイルスによる Covid-19 の感染拡大防止の煽りを受け、実施に作成した老化細胞可視化モデルマウスを用いての免疫担当細胞の分取等で共通機器申請を含めた共同研究そのものの進行が著しく抑えられたことは非常に残念である。具体的に 2～3 回の Web 会議でのデータの議論とこちらからサンプル試料、あるいは抗体の輸送を行ったのみで共同研究に係る費用の執行についてもほぼ何も行うことができなかったことは極めて残念に考える。本研究を継続させて頂く事で、この 21 年度分も併せて 2022 年度はこれまで以上にインパクトの高い成果を国際学会、論文発表を目指したい。		

	本共同研究はこうした病原体感染に対する生体防御の最前線である自然免疫系での機能と役割を老化研究に特価された施設に属する研究代表者で行うことで、加齢、老化とも関連する新規のシグナル伝達経路との関係も明らかではないかと期待される。SARS-CoV-2 ウイルスはそのスパイクタンパクが細胞膜に発現するヒトアンジオテンシン変換酵素 2(hACE2)に結合し、細胞膜に存在するセリンプロテアーゼ(TMPRSS2)による切断を介して細胞内に侵入する。本研究では、当施設の加齢育成動物(C57BL/6J-Aged マウス)を用い、アデノ随伴ウイルスベクターによる hACE2 の遺伝子導入により、SARS-CoV-2 に対する老齢マウス感染モデルの作成を試みた。しかし個々のモデルマウスを作成するには手技的な安定が必要で、n 数を増やして、再現性を見るデータを短期間で積み上げるには困難と考え、hACE2 遺伝子がマウス ACE2 遺伝子座にノックインされたヒト化 hACE2 導入 SARS-CoV-2 感染マウスモデルの準備も行った。一方 SARS-CoV-2 感染老齢個体における病態解析と重篤化に関する免疫応答の解析としては SARS-CoV-2 ウイルス感染実験を行い、実際の炎症を中心とした病態解析、重篤化に関わるサイトカインや老化に伴う SASP をはじめとする免疫応答の解析系においても若齢と老齢個体を用いた予備実験を行った。また、高齢者の Covid-19 重症化メカニズムにおける老化細胞の関与の有無を調べるため、老化細胞可視化除去マウスを用いて老化細胞除去の予備実験を行った。
成果	【学会報告】 1) <u>Maruyama M, Sugiyama Y, Tsushima H, Nishikimi A</u> 生体防御系の加齢変化と個体老化 第 94 回日本生化学会大会、シンポジウム「老化と生体防御システム」 2021 年 11 月 5 日 (Web 開催) 2) 津島博道、丸山光生 老齢 SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた Covid-19 高齢者重篤化に関する研究 第 6 回 NCGG サマリーサーチセミナー 大府 2021 年 11 月 24 日 【論文発表】 1) <u>Sugiyama Y, Fujiwara M, Sakamoto A, Tsushima H, Nishikimi A, Maruyama M</u> The immunosenescence-related factor DOCK11 is involved in secondary immune responses of B cells, Immunity & Ageing, 2022 Jan 3;19(1): 2) 丸山光生 老化と免疫機能 Immunosenescence と Inflammaging の接点とは 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 (老化と慢性炎症) Vol.10(2)2021 【新聞報道・講演等】 1) 丸山光生 知っておきたい高齢者の免疫と栄養の関係～健康長寿への道～日本基礎老化学会第 2 回市民フォーラム「人生 100 年時代の健康意識 in 山陽小野田」、2021 年 11 月 27 日 山口 2) 丸山光生 加齢に伴う炎症抑制を考える食と免疫 日本抗加齢協会第 5 回学術フォーラム、シンポジウム「食と免疫」、2021 年 12 月 17 日 大阪