

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		SARS-CoV-2 感染モデルマウスを用いた免疫老化機構の解析と重篤化との関連		
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	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・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	○	
受け入れ教員	職名・氏名	分子生体防御分野教授・高岡 晃教		
概要 (100～150字程度)		免疫老化によるSARS-CoV-2感染の重篤化機構の解析は高齢者の重篤化の予防や軽減につながる喫緊の課題である。本研究では私たちが樹立した老化マーカーレポーターマウス由来の、マウス初代線維芽細胞を用いて、内在性老化マーカーであるp16INK4aの発現量と自然免疫系センサー分子の発現、そのシグナル、抗ウイルス応答関連遺伝子の変化と相関を検討した。		
研究目的 (300字程度)		COVID-19の病態をモニターできる老齢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。また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機構を明らかにすることを研究全体の目的とする。 加えて本共同研究では細胞老化マーカーp16ink4Aを指標に老化細胞可視化マウスを用いた老化に伴う免疫能の低下、とりわけ、RNAウイルス感染における老化との関連を解析する。本研究受け入れ教員である高岡教授とこれまでも取り組んできた高齢者が重篤化する病原体感染(インフルエンザウイルスや肺炎球菌)に対して得られた知見に加えて、加齢とともに持続する全身性の炎症に対して自然免疫応答の分子機構がどのように制御するのかを検討することが最大の目的である。		
研究内容・成果 (1000字程度・Web会議の回数も記載)		令和4年度の共同研究においてはWebにおいて1~2回打ち合わせを行った事に加えて、研究分担者の杉山研究員と2022年12月に遺制研高岡研究室を訪問し、共同研究の進捗について直接データを囲んで議論を行った。 老化に伴う慢性炎症の持続、蓄積には様々な遺伝子の関与が知られており、特に細胞の損傷やストレスで蓄積するといわれるDAMPs(ダメージ関連分子パターン)は近年、SASPと呼ばれる炎症性サイトカインの分泌を介して老化や慢性炎症との関わりが注目されてきた。昨年度積み残した研究内容も含めて、2022年度は老化が病原体の生体防御の機能低下、すなわち、感染後の症状の重篤化とどのように関連するのかを中心に考察した。具体的にはSARS-CoV-2感染hACE2発現モデルマウスにおける罹患率や発症の過程を若齢対照動物と比較する一方で、 <i>in vivo</i> から調製した遺伝子やたんぱく質を用いた <i>in vitro</i> の研究でSASPやI型IFNシグナル制御において老化あるいは炎症に伴う分子レベルでの生体機		

	<p>能の変化に注目し、重傷化のメカニズムの一端を考察した。さらに hACE2 遺伝子を mACE2 遺伝子座にノックインしたヒト化マウスも導入し、老化細胞可視化マウスとの交配も開始した。肺組織における老化による自然免疫応答シグナルタンパク質の低下の検証においては SARS-CoV-2 感染モデルマウスの自然免疫系による重篤化の解析に関して、北大遺制研との連携をはかり、モデルマウス感染系の立ち上げを試みた。さらに私たちが独自に樹立した p16INK4a-tdTomato-DTR ノックインマウス由来の MEFs を使用して、継代数を重ねていくことで、内在性の老化マーカーである p16INK4a の発現量と自然免疫系センサー分子の発現、ならびに、シグナル、抗ウイルス応答関連遺伝子などの変化を検討した。興味深いことに老化後期 (継代数 5, Tomato 陽性) と比較し、老化初期 (継代数 5, Tomato 陰性) の細胞においては、RIG-I のリガンドである 3pRNA、cGAS のリガンドである HT-DNA、TLR-4 のリガンドである LPS による IFN-β の発現誘導の亢進が認められた。また、各種インターフェロン誘導遺伝子 (ISG、OAS、Rsad2、ISG15) や RIG-I の mRNA 発現の亢進が老化初期 (継代数 5, Tomato 陰性) の細胞において認められた。さらに老化段階の異なる MEFs の mRNA 発現量の網羅的解析により、老化初期で発現亢進が認められる自然免疫系に参与する転写因子 IRFs を同定した。shRNA による Knockdown の系を用いてその contribution について、現在も検討段階にある。老化マウス肺組織における RIG-I の発現量低下を IHC で確認しており、それを老化マウス由来肺組織での検討を進めた。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>1) 丸山光生 老化細胞可視化制御モデルマウスから紐解く老化のメカニズム 第 95 回日本生化学会大会、シンポジウム 2022 年 11 月 9 日 (名古屋)</p> <p>2) 丸山光生 Nutri-aging capable to chronic inflammation control ～炎症制御につながる Nutri-aging 第 45 回日本分子生物学会 シンポジウム 2022 年 12 月 1 日 (千葉)</p> <p>3) 丸山光生 腸内環境から学ぶ炎症と免疫の加齢変化 第 56 回日本成人病(生活習慣病)学会 教育講演 2023 年 1 月 14 日 東京</p> <p>【論文発表】</p> <p>1) Akatsu H, Hiramatsu K, Tanaka H, Manabe T, Arakawa K, Kanematsu T, Hasegawa C, Kume M, <u>Maruyama M</u>, Nakamura A, Suzuki K, Ohohara H ; A Case of Coronavirus-2019 Infection Suggested by Antibody Titer Measurement <i>J.J.A. Inf. D.</i> 96, 204-209, 2022</p> <p>2) <u>Sugiyama Y</u>, Harada T, Kamei Y, Yasuda T, Mashimo T, <u>Nishikimi A</u>, <u>Maruyama M</u>. ; A senolytic immunotoxin eliminates p16INK4a- positive T cells and ameliorates age-associated phenotypes of CD4+ T cells in a surface marker knock-in mouse. Exp Gerontol. doi: 10.1016 Epub 2023 Feb 28.</p> <p>【新聞報道】</p>

	2023年3月27日信濃毎日新聞 朝刊「老化と寿命の謎を探る 7」 第2部 ヒトはなぜ老いるのか② 老化と免疫
--	--