令和6年度 共同研究報告書

研究区分	一般共同研究			
研究課題名	老化細胞可視化制御モデルマウスを用いた免疫老化関連のSASP 特異的セカンドメッセンジャーの探索と検証			
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	研究員・川邊揚一郎	○	
	所属	国立長寿医療センター 研究所	/	/
	職名・氏名	研究員・原田 種展		
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)	生体防御機能が顕著に低下する免疫系の老化機構の解明は高齢者の死因で常に上位にある感染症に深く関与することからも喫緊の課題である。本研究では自然免疫系の免疫担当細胞に特異的な発現を示すSASP 因子を探索し、セカンドメッセンジャーとして転写制御をする可能性を昨年に引き続き、検討した。			
研究目的 (300字程度)	世界的な長寿高齢化社会を生きる我々は身近に「健康に老いること」や「健康寿命の延伸」を意識するようになった。高齢者の生体防御機能が顕著に低下する免疫老化の機構解明はウイルスなどの感染後の重篤化や易罹患者率にも深く関与するメカニズムであり、本研究の大きな目標である。具体的には細胞老化における指標遺伝子の一つ、p16 ^{ink4A} を指標とした老化細胞可視化制御マウスモデルを用いて加齢に伴う炎症を制御することを目指した。同時に免疫系の老化を中心に個体老化のメカニズムをRNAウイルス感染が中心となる感染症に対する自然免疫系の免疫老化が危険シグナルとなる疾患の緩和や予防に繋がる知見を分子レベルでその一端を明らかにすることを目的とした。			
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)	令和6年度の共同研究の実績としては Web において、高岡研究室の佐藤准教授と1~2回打ち合わせを行った事に加えて、私自身が2024年7月、2024年12月(研究員の川邊も議論に加わった)の二回にわたり遺制研高岡研究室を訪問し、高岡教授と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。 本年度は、我々が独自に細胞表面分子ヒト CD2 分子あるいは細胞内 Tomato 蛍光タンパクの発現レベルによって細胞老化の進行レベルをモニターできるマウスモデル 2 系統由来の胎児線維芽細胞(MEF)に細胞老化を誘導させ、p16 ^{ink4A} の発現レベルを指標に細胞老化段階の異なる集団を分取して、限定的な発現解析を継続した。結果、昨年より開始した p16 ^{ink4A} の発現レベルを指標に細胞内 Tomato 蛍光タンパクの発現レベルで老化細胞を可視化する系に加えて、細胞表面分子ヒト CD2 分子を発現させる系統においても細胞老化の進行過程における SASP 因子の発現動態は因子によって大きく異なる知見を得ることができた。すなわち、自然免疫系の老化と深く関わりが示唆される炎症性因子の発現も細胞老化の進行過程における SASP 因子の発現動態とともに大きくことなる結果を予備検討で得ることができた。次			

	<p>に老化に伴う慢性炎症の持続、蓄積に関与する遺伝子群がどのように自然免疫系のリンパ球を含めた免疫担当細胞の損傷やストレスにかかわるのか？そして蓄積する炎症性サイトカインの分泌を介して免疫老化に特異的な SASP と老化や慢性炎症との関わりに注目した。しかし残念なことに細胞老化の異なる集団に対して RNA-seq と ChIP-seq による解析を行い、SASP 因子の網羅的発現動態評価とエンハンサー候補領域の抽出を再度、試みたが、エンハンサー候補領域に結合する可能性の高い転写制御因子を選出には至らなかった。また P5 の <i>p16ink4A</i> 由来の MEF を用いての発現レベルが高い、低い細胞集団に対して RNA、DNA センサーである RIG-I と cGAS の遺伝子発現を RT-qPCR で比較したところ、cGAS の発現量は老化による差は見られなかったものの、RIG-I の発現量は老化細胞で低下していたことが判明した。IFN 下流の IFN 誘導遺伝子(ISGs)においても同様に発現量の差が見られたことから若年細胞の自然免疫応答が強く働き、老化細胞では RNA ウイルスが認識されにくいことが示唆された。今後は自然免疫系の免疫担当細胞に特異的な発現を示す SASP 因子を探索し、セカンドメッセンジャーとして転写制御をする可能性の検討が急がれる。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会報告】</p> <p>1) 丸山光生 Nutri-aging が制御するジエロサイエンス研究 ジエロサイエンス研究における栄養介入と炎症抑制 シンポジウム 2PS-13 第 47 回 日本分子生物学会年会、2024 年 11 月 28 日、福岡</p> <p>2) Mitsuo Maruyama Symposium: Interrelation between immunosenescence and inflammation in perspective of senescence elements The 97th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society, November, 7 2024, Yokohama, Japan</p> <p>【論文発表】</p> <p>Sugiyama Y, Kawabe Y, Harada T, Aoki Y, Tsuji K, Sugiyama D, Maruyama M. Elimination of physiological senescent cutaneous cells in a novel p16-dependent senolytic mouse model impacts lipid metabolism in skin aging. <i>Genes to Cells</i> 2024, 1-10.</p> <p>【新聞報道】</p> <p>丸山 光生 ジエロサイエンス研究がつなぐ免疫老化と健康 第 101 回信毎健康フォーラム「ヒトはなぜ老い、どう予防」、2024 年 4 月 4 日、信濃毎日新聞朝刊</p> <p>【学位取得者】</p> <p>該当なし</p>