

課題番号 81

老齢マウス由来樹状細胞の免疫特性や代謝特性の解析

[1] 組織

代表者：戸田 雅子
(東北大学大学院農学研究科)

対応者：田中 耕三
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：
浅井 明(東北大学未来科学技術共同研究センター)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

日本や西欧諸国で超高齢社会を迎えるなか、高齢者の免疫機能を維持向上できる食品の開発が求められている。食品成分は多くの場合、「パターン認識受容体」を介して抗原提示細胞に作用することで、免疫機能性を発現する。しかしながら、老化環境にある抗原提示細胞が食品成分にどのように応答するかは解析は限られている。これまでに我々は、若齢マウス由来樹状細胞のパターン認識受容体リガンドに対する応答性や、それに伴う細胞代謝変化を解析してきた [Schülke S et al. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:1786.]。本研究はこのような背景のもと、若齢マウスと高齢マウス由来樹状細胞の食品成分に対する応答性や細胞代謝変化を比較解析することを目的とした。

また興味深いことに近年、免疫系における新たなメカニズム「自然免疫記憶 (innate immune memory / trained immunity)」が発見されている [Netea MG et al. Science 2016]。自然免疫記憶は、自然免疫を構成する単球や樹状細胞、マクロファージなどの抗原提示細胞を病原体成分で刺激し免疫を起こすように「トレ

ーニング」すると、二度目以降に同じ病原体に対して強い免疫応答を示すメカニズムである (左下図参照)。本研究では、高齢マウスから採取した骨髓細胞に由来する樹状細胞 (Bone marrow-derived murine dendritic cells: BMDC) が若齢マウス由来 BMDC と同様に免疫記憶を誘導できるかについても解析した。対応者である田中耕三教授とはマウス解剖時に随時、打ち合わせを行った。

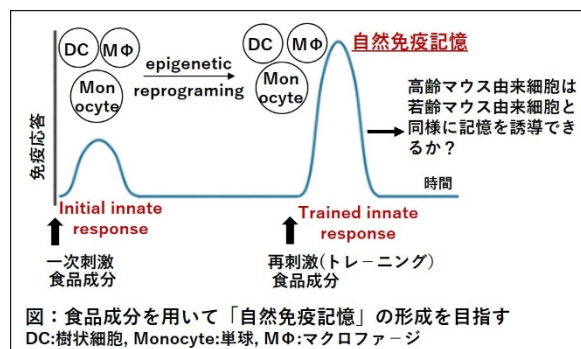
[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。まず第1に、若齢マウスと高齢マウス由来 BMDC を調製し、酵母由来 α マンナンや β グルカン、オリゴ糖などに対する応答性を解析した。その結果、若齢マウスと高齢マウス由来 BMDC はほぼ同レベルの効率で樹状細胞へと分化し、また α マンナンや β グルカンなどに対するサイトカイン (IL-18, IL-6, IL-10, IL-12 などの) 産生応答もほぼ同程度であることが明らかになった。しかしながら、TLR2 リガンドとして知られる β グルカン刺激の際には、細胞表面に抑制性受容体である Programmed death-ligand 1 (PD-L1) の発現が亢進することが FACS 解析により観察された。以上の結果から、 β グルカンなどのある種の刺激下では、高齢マウス由来 BMDC は T 細胞応答を抑制することが示唆された。

第2に、若齢マウスや高齢マウスに由来する BMDC が自然免疫記憶を誘導するかについて解析した。その結果、TLR4 リガンドである LPS やマンノオリゴ糖で骨髓細胞を一次刺激して BMDC を調製し、約一週間後に再刺激すると、一次刺激を受けなかった BMDC に比較して、サイトカイン産生が顕著に増強する「免疫記憶」が誘導されることを見いだした。また若齢マウスと高齢マウス由来の BMDC は TLR4 リガンドに対して、ほぼ同程度の「免疫記憶」を誘導することも観察した。以上より、老化環境においても、DC 分化の過程で TLR4 リガンドに対する免疫記憶を誘導できることが明らかとなった。

第3に、酵母由来 α マンナンや β グルカン、オリゴ糖に対する若齢マウスや高齢マウスの脾臓細胞の応答性を解析した。その結果、若齢マウス由来脾臓 DC



図：食品成分を用いて「自然免疫記憶」の形成を目指す
DC:樹状細胞, Monocyte:単球, MΦ:マクロファージ

に比較して、高齢マウス由来脾臓 DC は (i) TLR2 や Dectin-1 を発現するポピュレーションの頻度が高いこと、(ii) β グルカンに対して IL-6 や IL-10 産生応答を示すが、特に IL-10 産生が亢進することを観察した。前述したように高齢マウス由来 BMDC でも TLR2 リガンドに対しては抑制性因子が誘導されている。以上から、老化環境において、DC は TLR2 リガンド刺激により抑制性免疫をより強く誘導することが示唆された。

本来の計画では、さらに若齢マウスと高齢マウス由来 DC における代謝応答についてメタボローム解析により知見を得る予定であった。しかしながらコロナ禍により解析に必要な各種代謝物標準品の輸入が遅れ、年度内の解析は断念する結果となった。そのため、メタボローム解析は次年度の課題となる。

(3-2) 波及効果と発展性など

現在、「食の機能性」の一層の活用によって国民が健康な生活と長寿を享受できる社会の実現が急務となっている。また Covid-19 感染拡大の状況下でもあることから、免疫機能性を持つ食品の開発が切望されている。本研究は、老化した免疫系における DC の食品成分に対する応答性を明らかにするものであり、高齢者を対象とした免疫機能性食品の開発に貢献する。また、「自然免疫記憶」という概念は確立されたものの、その研究は未だ幼少期にある。本研究により、老化環境においても、DC 分化の過程で TLR4 リガンドに対する免疫記憶を誘導できることが明らかとなった。この知見は高齢者を対象としたワクチン開発に貢献するものである。

[4] 成果資料

該当なし (投稿準備中)