

課題番号 68

加齢による転写因子発現変化と 骨髄由来免疫系細胞分化の解析

[1] 組織

代表者：伊藤 佑真
(名古屋市立大学薬学研究科)

対応者：伊藤 甲雄
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：肥田 重明 (名古屋市立大学)
石川 怜 (名古屋市立大学)
生田 現 (名古屋市立大学)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

近年、公衆衛生的な重要な課題の1つとして、超高齢化社会に伴う、がん、メタボリックシンドロームなどの慢性炎症性疾患や、感染症の重症化などがある。加齢という観点からも炎症に関与する免疫細胞と応答を理解し、感染症や慢性疾患の予防・治療への応用が重要である。申請者は転写因子やシグナル伝達の遺伝子変異マウスを用いて、感染症や慢性疾患における免疫制御機構について解析を行ってきた。インターフェロン(IFN)制御因子 IFN regulatory factor (IRF)-2 遺伝子欠損 (*Irf2*^{-/-}) マウスでは、加齢に伴い皮膚炎を発症し、末梢のメモリーT細胞割合の増加と総免疫細胞数が減少する。加齢に伴うこれらの所見は、IRF 関連転写因子によって制御される骨髄内の血球分化異常が原因と考えられる。

また、日本は生活水準の向上や食生活の西洋化に伴い、生活習慣病に関連する疾患による死者数が増加している。その生活習慣病の1つに、コレステロール、トリグリセライド (中性脂肪) の血中濃度の異常を伴う脂質異常症がある。その生活習慣病治療薬は、高齢者が慢性的に処方されていることから、免疫細胞の分化や機能に対する影響があるが、その詳細は明らかになっていない。

本共同研究では、種々の遺伝子欠損マウスを用いて、加齢に伴う骨髄免疫細胞分化への影響とその分子機構を明らかにする研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を示す。

本年度は、新型コロナウイルスの蔓延により、東北大学への来学による共同研究打ち合わせはできなかった。そのため、e-mail や電話、web ミーティングを活用して2か月に1度程度の頻度で研究打ち合わせを行った。

[3] 成果

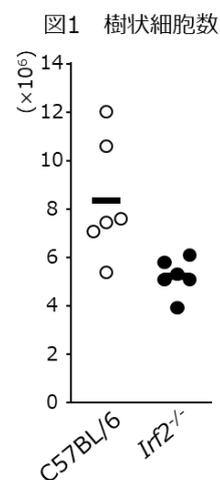
(3-1) 研究成果

樹状細胞分化と皮膚炎発症への影響

転写因子 *IRF2* の役割を明らかにするため、樹状細胞分化に与える影響を解析するため、GM-CSF (20 ng/ml) でマウス骨髄細胞を培養し、骨髄由来樹状細胞 (Bone marrow derived dendritic cell : BMDC) を分化誘導した。培養7日目にフローサイトメトリーを用いて CD11c⁺ 樹状細胞の割合を解析したところ、*Irf2*^{-/-} BMDC では樹状細胞の割合が減少し、総樹状細胞数も減少が確認された (図1)。表面抗原についても解析したところ、PD-L1 やマクロファージのマーカーとして知られる F4/80 の発現亢進が確認された。樹状細胞分化に重要な転写因子 *Mafk*, *IRF8* の mRNA 量には変化がなかったことから、これまでに報告されていない分子機構の可能性がある。また、*Irf2*^{-/-} マウスは、CD8⁺T 細胞依存的に加齢に伴い皮膚炎を発症する。

その原因の1つが IFN シグナルの異常と考えられている。IFN, 樹状細胞分化、皮膚炎の関連性について、明らかにするために、*Irf2*^{-/-} *Ifnar1*^{-/-} マウスを作成した。この二重欠損マウスは皮膚炎を発症しないことから皮膚炎の発症には IFN が関与している。しかしながら、*Irf2*^{-/-} *Ifnar1*^{-/-} BMDC

を調べたところ、細胞数など分化異常に回復は認められなかった。この結果は、樹状細胞異常は、皮膚炎にはあまり関与しないことを示していると考えられた。



(3-2) 波及効果と発展性など

これまで自己免疫疾患などの慢性炎症性疾患の発症やワクチンなどの予防効果に関与する免疫応答は、様々な環境因子の影響を受けていると考えられる。炎症の病態は遺伝的背景のみならず、医薬品など様々な環境因子の相互作用が複雑に影響していると考えられている。そのため、本研究は、自然免疫応答と獲得免疫応答の両方に重要な役割をはたしている樹状細胞の分化と免疫応答への影響を観察した。抗原提示細胞の分化と機能を制御できれば、ワクチン効果の増強や炎症疾患の沈静化にも応用できる可能性がある。

特に脂質異常症など加齢に伴い長期的に服用する医薬品の影響を考慮することは、高齢化社会の医療としても重要と考えられる。本研究ではスタチンの種類によって、樹状細胞分化やサイトカイン産生に違いがあることが示された。服用するスタチンを長期服用することで、感染、自己免疫疾患、アレルギーなどへの治療効果や症状に影響する可能性がある。これらの分子機構が解明できれば、基礎疾患への影響も考慮した個別化医療にも繋がると考えている。

本共同研究は、学外研究者との相互交流によって、飛躍的に活性化することができた。また、本共同研究で明らかになった研究成果は、慢性炎症性疾患の治療への応用という研究領域への発展が期待される。さらに、共同研究を進め、大型研究費獲得に向けて努力していきたい。

[4] 成果資料

論文準備中