

長寿医療研究開発費 平成25年度 総括研究報告

老化関連トランスクリプトームデータベース構築 (23-8)

主任研究者

直江 吉則 国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部免疫研究室 (室長)

研究要旨

3年間全体について

老化研究における遺伝子発現マイクロアレイデータベースは世界中未だ存在しないことから、幼若ならびに加齢マウスから臓器、組織ならびに細胞から RNA を抽出し、マイクロアレイを用いてそれら臓器、組織ならびに細胞の遺伝子発現プロファイルを得、データベースを作成することを目的として本研究を開始した。若齢マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)マウス(雄性)から脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨髄、パイエル板、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、大腿骨細胞(2、6、12、18および24か月齢)、B細胞および若齢(2ヶ月齢)ならびに老齢(24か月齢)雌性マウスから脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板の臓器を摘出し、それら臓器から RNA を抽出し遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べ、データベースを構築した。

平成23年度について

若齢マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)マウス(雄性)から脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨髄、パイエル板、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、大腿骨細胞(2、6、12、18および24か月齢)の RNA を抽出し、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞ならびに大腿骨の遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べた。

T細胞ならびに大腿骨の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。

平成24年度について

若齢(2ヶ月齢)ならびに老齢(24か月齢)マウス(雌性)の11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板)ならびに雄性マウスのB細胞の RNA を抽出し、肝臓ならびに腎臓の遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べた。

肝臓ならびに腎臓の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝

子発現が変化し、それら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。

平成25年度について

若齢（2ヶ月齢）ならびに老齢（24か月齢）雌性マウスの11種類の臓器（脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板）ならびに雄性マウスのB細胞からRNAを抽出し、遺伝子発現様式をマイクロアレイより入手し、昨年までに得られた雄性マウスのデータと合わせて解析した

脳、眼、心臓、胃、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄細胞、精巣ならびにパイエル板の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。今後、それら候補遺伝子の詳細な機能を調べることにより、検討した臓器における加齢に伴う機能低下の機序が明らかになることが期待される。

主任研究者

直江 吉則 国立長寿医療研究センター研究所 老化機構研究部免疫研究室（室長）

研究期間 平成23年4月1日～平成26年3月31日

A. 研究目的

近年、多くの生物を対象に実施されているゲノムプロジェクトによって大量の情報が得られるようになり、ヒトゲノム解読により細胞や遺伝子を一つ一つ解析するというアプローチから、全ゲノム遺伝子およびたんぱく質を網羅的に解析するアプローチへの転換となった。まさにゲノム機能の網羅的な解析による統合的な生命システムの理解を目指した研究への移行期と言える。このような時代背景の中、マイクロアレイを用いた全ゲノムの網羅的な解析技術は、日々進歩し、かつその重要性が高まっている。NCBIのGene Expression Omnibusでは学术论文に発表されたマイクロアレイのデータ（約50万データ）がインターネット上に公開され、誰でもそのデータの閲覧が可能である。また、多くの全世界の研究所においてその研究所の特色にあった遺伝子発現マイクロアレイデータが公開されている（MGIのGene Expression Database、東大医科研のBody Map、理研RCAIのRefDic等）。しかしながら、老化研究における遺伝子発現マイクロアレイデータベースは世界中未だ存在しない。そこで、幼若ならびに加齢マウスから臓器、組織ならびに細胞からRNAを抽出し、マイクロアレイを用いてそれら遺伝子発現プロファイルを得る。また、研究内から無料（当研究開発費）でサンプル（脳、神経、骨格筋等）を募集し、マイクロアレイデータを取得し、発現プロファイルデータならびに解析結果をサンプル提供研究者にフィードバックする。

一定期間、研究所内でそれらデータを公開し、データを研究所内で共有する。研究所内でそれらデータを公開、データを研究所内で共有し、各々の研究ならびに研究所全体の研究推進のために利用し、このデータベースを活用することにより研究者間のディスカッションならびに交流の機会を増やすことも目的とする。加齢に伴う遺伝子発現変化の研究は多く行われていないことから、老化に関与する遺伝子を見出すことが可能になると考えられる。

B. 研究方法

3年間全体について

若齢マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24か月齢)マウス(雄性および雌性)より各臓器を摘出した。それら臓器ならびに細胞からRNAをTrizol (Life technologies)により単離、Dnase処理後、RNeasy Micro Kit (Qiagen)を用いてRNAを精製した。得られたRNAはAgilent's low RNA input linear amplification kit PLUS (Agilent)を用いて標識した。Agilent Whole Mouse Genome arrayに65°C、17時間インキュベートし、洗浄後、スキャンしデータを得た。データはAgilent's feature extractionならびにGenespring software (Agilent)を用いて解析した。

平成23年度について

若齢マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24か月齢)マウス(雄性)から脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨髄、パイエル板、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、大腿骨(2、6、12、18および24か月齢)のRNAを抽出し、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞ならびに大腿骨細胞の遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べた。

平成24年度について

若齢(2ヶ月齢)ならびに老齢(24か月齢)雌性マウスの11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板)ならびに雄性マウスのB細胞のRNAを抽出し、肝臓ならびに腎臓の遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べた。

平成25年度について

若齢(2ヶ月齢)ならびに老齢(24か月齢)雌性マウスの11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板)ならびに雄性マウスのB細胞の遺伝子発現様式をマイクロアレイより入手し、昨年までに得られた雄性マウスのデータと合わせて解析した。

(倫理面への配慮)

本研究提案ではヒト材料を扱う実験を行わないため、人権の保護の観点からは生命倫理上の問題及び法令上の問題は生じない。

動物を用いた実験に関しては国立長寿医療研究センター 動物実験倫理委員会の承認のもと、法令を遵守し研究を遂行した。

C. 研究結果

3年間全体について

脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、子宮、卵巣、骨格筋、骨髄、大腿骨細胞、パイエル板、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、B細胞の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。今後、それら候補遺伝子の詳細な機能を調べることにより、検討した臓器における加齢に伴う機能低下の機序が明らかになることが期待される。

平成23年度について

加齢に伴うヘルパーT細胞の遺伝子発現変化の検出

加齢に伴いT細胞からのサイトカイン産生の低下、活性化マーカーの発現低下ならびにヘルパー機能の低下が報告されている。そこで、幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24か月齢)の脾臓からCD4⁺ヘルパーT細胞とCD8⁺細胞障害性細胞を単離し、それら細胞からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量に変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い発現が増加した候補が2912個(CD4⁺ヘルパーT細胞特異的ならびにCD8⁺細胞障害性T細胞特異的に発現が上昇した候補がそれぞれ1264個、1918個)(Fig1)であり、加齢に伴い遺伝子発現が上昇することが報告されているIL-6が含まれていた(Fig2)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ免疫応答、細胞分化、細胞接着ならびに細胞遊走に関与した遺伝子が候補遺伝子の機能として挙げられた。また、加齢に伴い発現が低下する候補が1871個(CD4⁺ヘルパーT細胞特異的ならびにCD8⁺細胞障害性T細胞特異的に発現が上した候補が1217個、1134個)(Fig3)であった。これら候補遺伝子の機能カテゴリーは金属イオン結合タンパク質、核酸結合タンパク質ならびにsmall GTPaseであった。

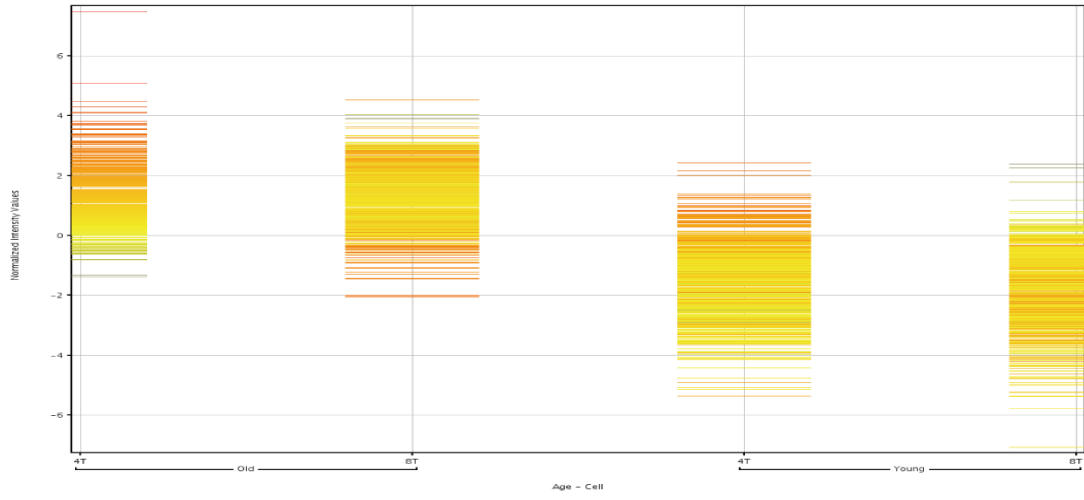


Fig1 加齢に伴い T 細胞において遺伝子発現が上昇する遺伝子

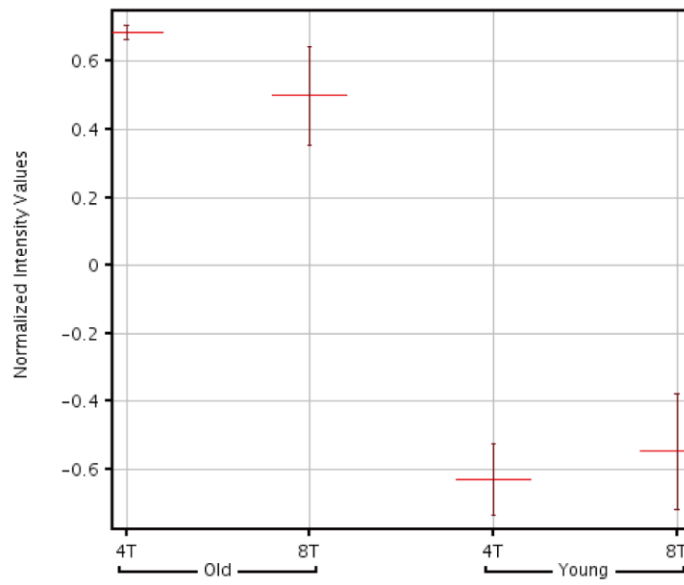


Fig2 IL-6 は T 細胞において加齢に伴い遺伝子発現が上昇する。

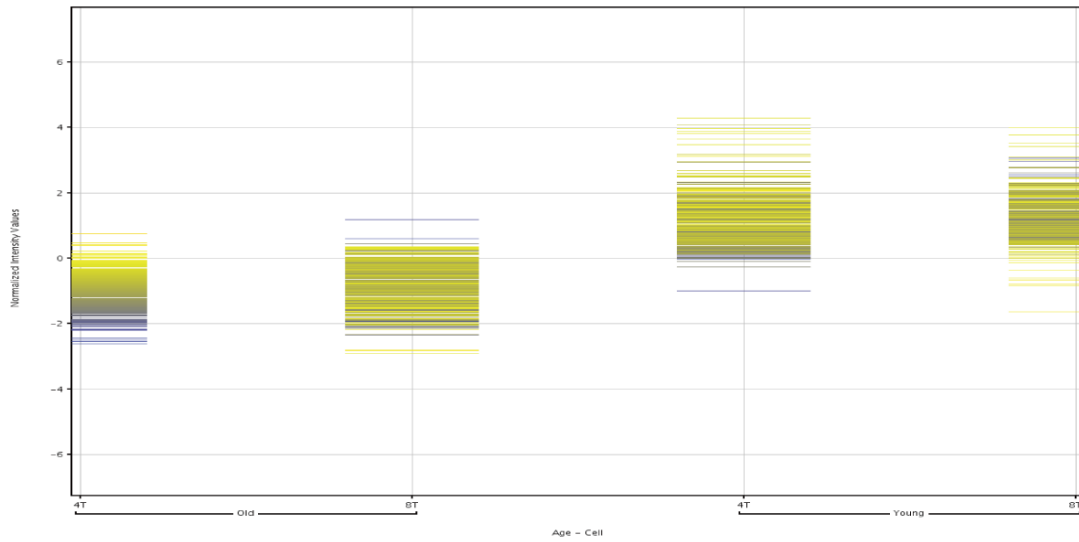


Fig3 加齢に伴い T 細胞において遺伝子発現が減少する遺伝子

加齢に伴う大腿骨細胞の遺伝子発現変化の検出

加齢に伴い、骨密度の低下が報告され、複数の原因遺伝子の発現低下が知られているが、その詳細な機序は明らかになっていない。そこで、2、6、12、18および24か月齢マウスから大腿骨細胞細胞を単離し、それら細胞から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。加齢に伴い遺伝子発現が低下する遺伝子に注目し、550 個の候補遺伝子を見出した (Fig4)。それらの遺伝子にコラーゲンが含まれていた。Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところ細胞外マトリックス、細胞接着、コラーゲンならびに細胞外構造形成に關与する遺伝子が含まれていた。

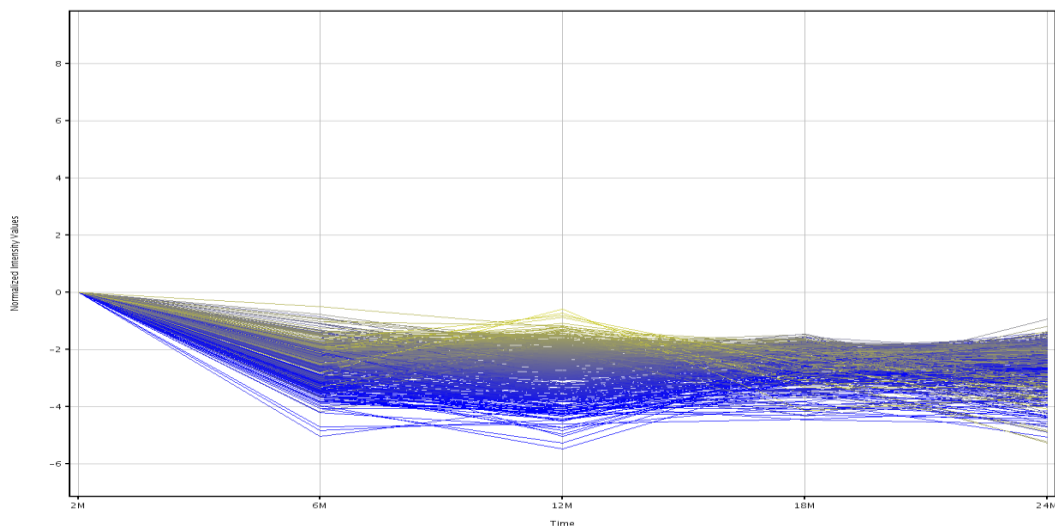


Fig4 加齢に伴い大腿骨細胞において遺伝子発現が減少する遺伝子

平成24年度について

加齢に伴う肝臓の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24か月齢)の肝臓から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量に変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い527個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 206個、減少する遺伝子 321個)(Fig5)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところサイトカイン受容体活性、サイトカイン刺激による細胞反応、サイトカインシグナル経路、Rho 活性ならびに Ras 活性に関与した遺伝子が候補遺伝子の機能として挙げられた。

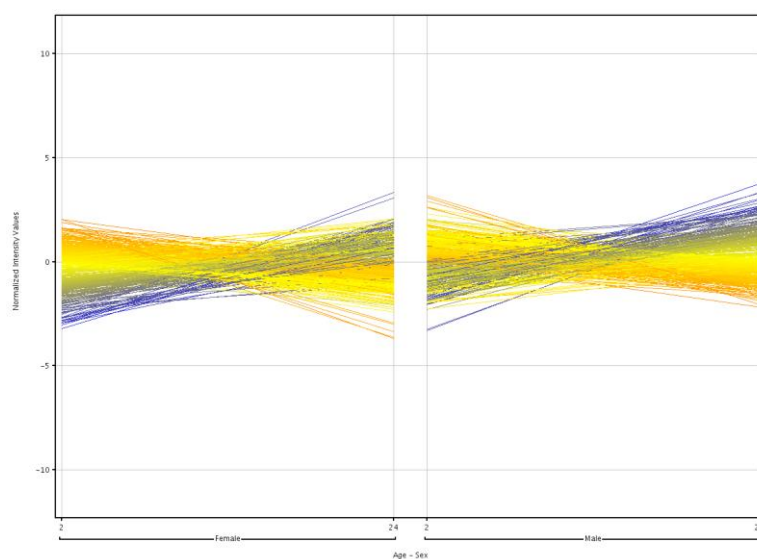


Fig5 加齢に伴い肝臓において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う腎臓の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24か月齢)の腎臓から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量に変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い362個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 206個、減少する遺伝子 156個)(Fig6)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところ免疫反応、白血球活性化・分化、細胞活性化反応、T細胞活性化・分化に関与した遺伝子が含まれていた。

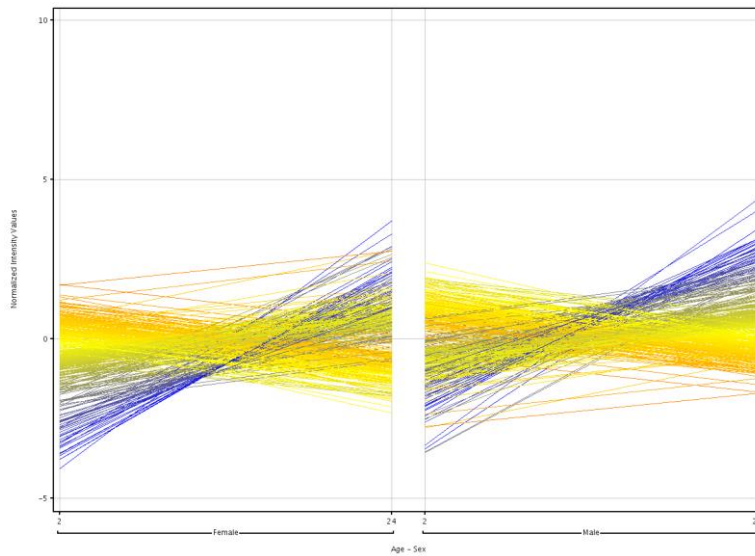


Fig6 加齢に伴い腎臓において遺伝子発現が変化する遺伝子

平成25年度について

加齢に伴う骨格筋の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の骨格筋から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量に変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い 388 個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 196 個、減少する遺伝子 219 個)(Fig7)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところ血管新生、血管系分化、免疫反応、血管内皮成長因子の調整、細胞活性化に関与した遺伝子が候補遺伝子の機能として挙げられた。

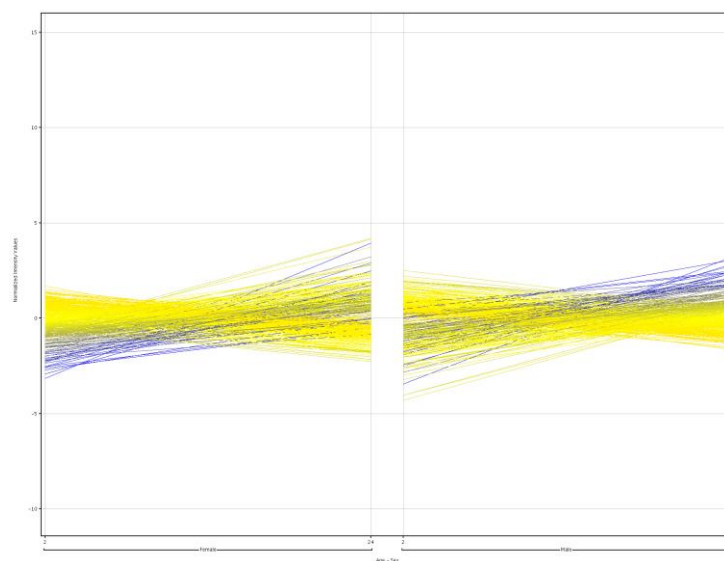


Fig7 加齢に伴い骨格筋において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う精巣の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の精巣からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い2844個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 1918個、減少する遺伝子 926個)(Fig. 8)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ免疫反応、酸化還元反応、脂質代謝、ステロイド代謝・合成に関与した遺伝子が含まれていた。

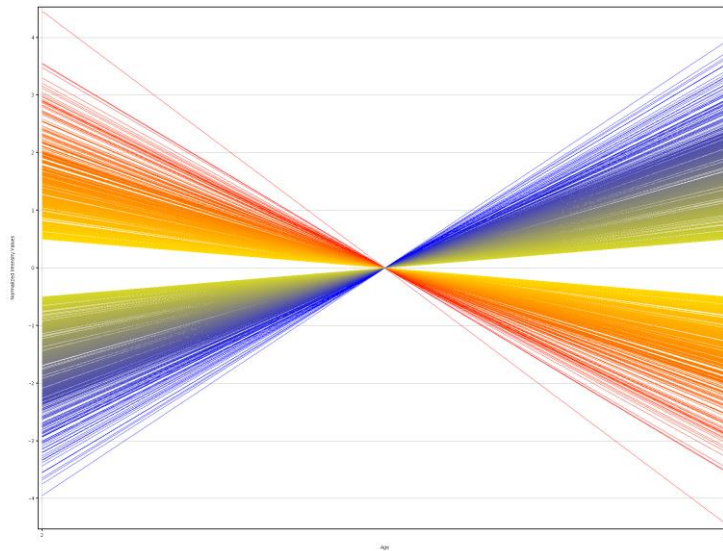


Fig8 加齢に伴い精巣において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う脳の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の脳からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い167個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 112個、減少する遺伝子 43個)(Fig. 9)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところグリア細胞分化、グリア細胞増殖調整、NK細胞傷害からの保護、アストロサイト分化に関与した遺伝子が候補遺伝子の機能として挙げられた。

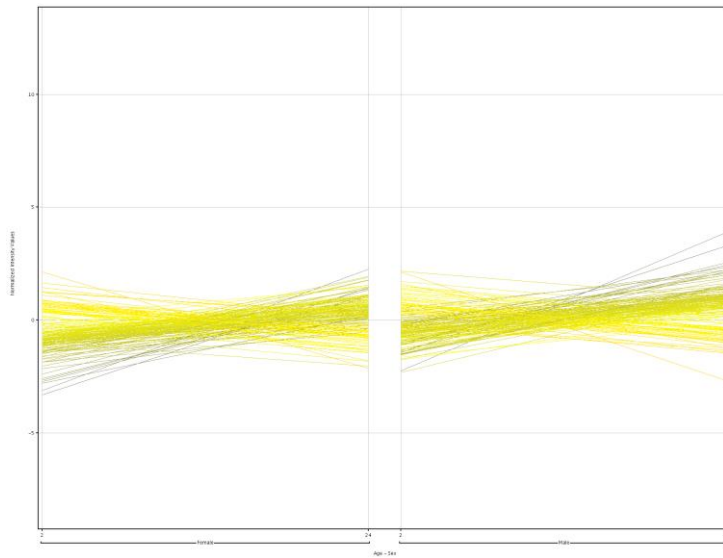


Fig9 加齢に伴い脳において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う心臓の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の心臓からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い142個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 82個、減少する遺伝子 60個)(Fig10)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ酸化還元反応、NAD(P)+酸化反応、カルシウム依存的細胞外輸送、陰イオン輸送に関与した遺伝子が含まれていた。

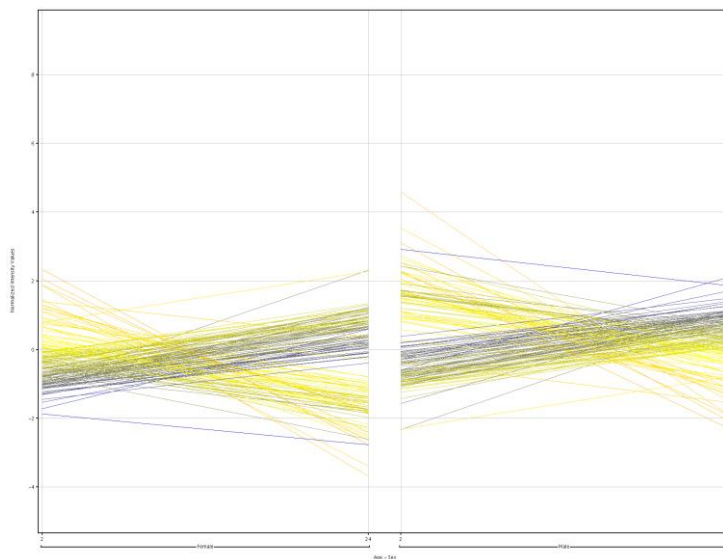


Fig10 加齢に伴い心臓において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴うパイエル板の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)のパイエル板から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い293個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 173個、減少する遺伝子 98個)(Fig11)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO)解析を用いて分類したところ免疫反応、インターフェロン γ 応答、T細胞活性化調節、細胞分化に関与した遺伝子が含まれていた。

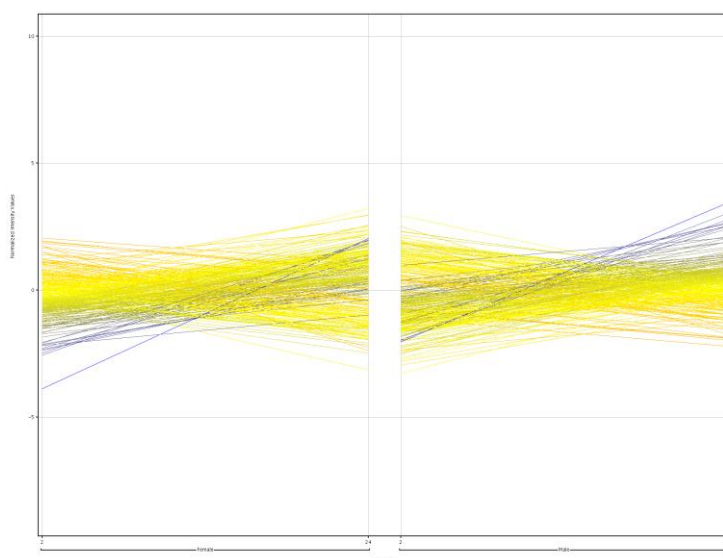


Fig11 加齢に伴いパイエル板において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う骨髄細胞の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の骨髄細胞から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い192個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 109個、減少する遺伝子 71個)(Fig12)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO)解析を用いて分類したところ細胞外マトリックス結合、エンドペプチダーゼ活性、細胞老化、ATPase 活性調節に関与した遺伝子が含まれていた。

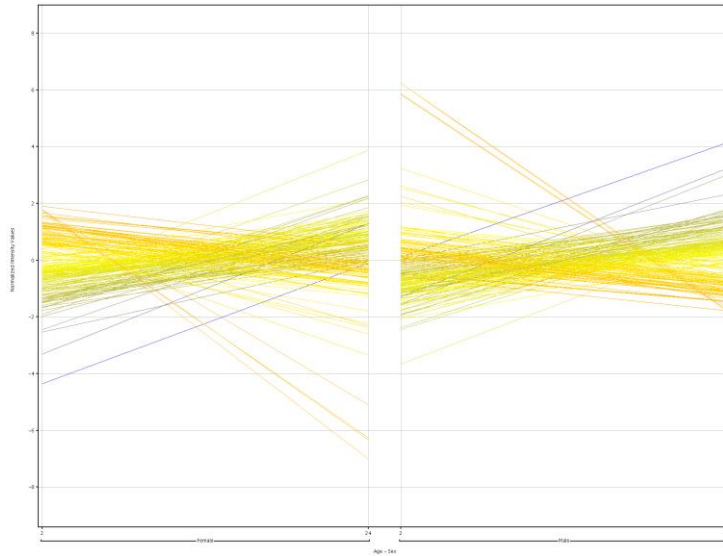


Fig12 加齢に伴い骨髄細胞において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う卵巣の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の卵巣からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い8271個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子4425個、減少する遺伝子3846個)(Fig13)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ免疫反応、炎症反応、細胞活性化、自然免疫反応に関与した遺伝子が含まれていた。

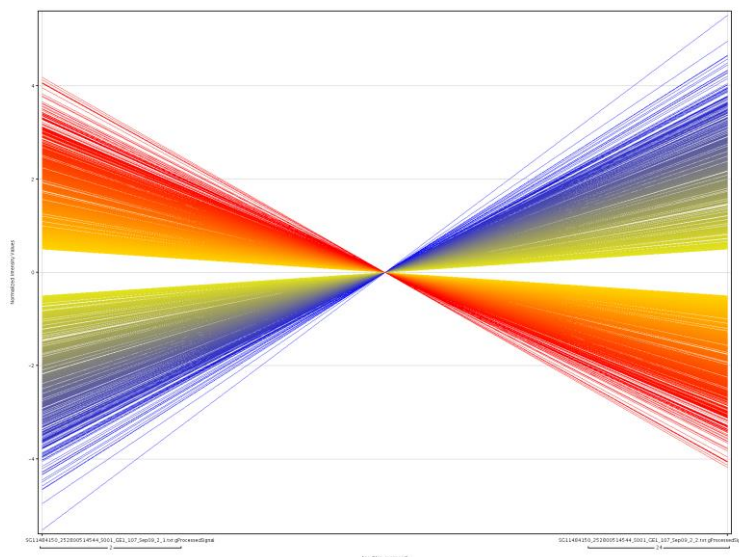


Fig13 加齢に伴い卵巣において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う子宮の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の子宮からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い6629個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 3436個、減少する遺伝子 3193個)(Fig14)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ細胞外マトリックス、免疫反応、炎症反応、サイトカイン産生調整に関与した遺伝子が含まれていた。

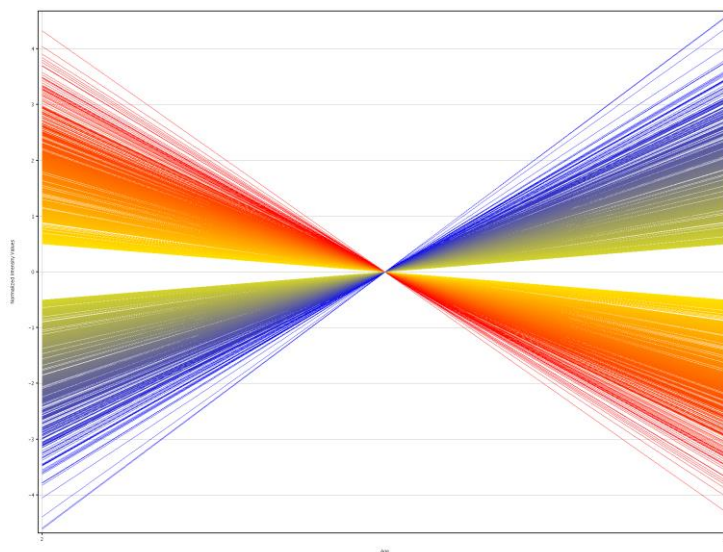


Fig14 加齢に伴い子宮において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う胃の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の胃からRNAを抽出し、cDNAマイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い280個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 199個、減少する遺伝子 70個)(Fig15)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーをGene Ontology(GO)解析を用いて分類したところ自然免疫、免疫反応、細胞外マトリックス、細胞外刺激に対する応答に関与した遺伝子が含まれていた。

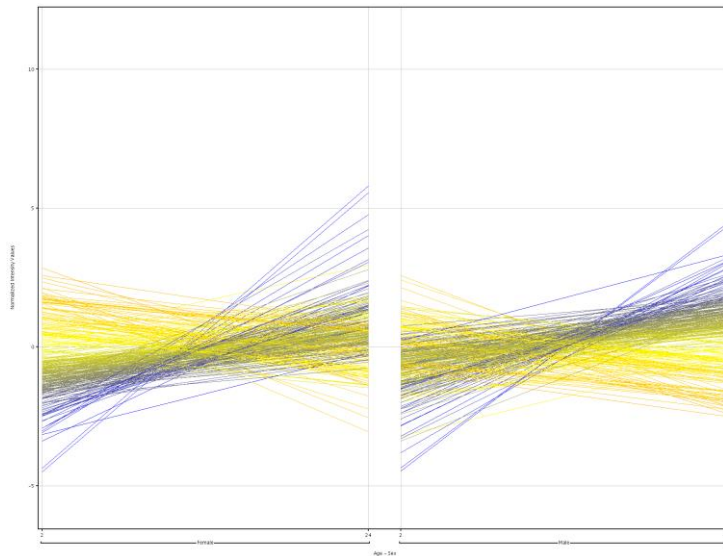


Fig15 加齢に伴い胃において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う眼の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の眼から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い421個の遺伝子発現が変化した(加齢に伴い発現が増加する遺伝子 187個、減少する遺伝子 207個)(Fig16)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところ免疫反応、免疫反応、眼レンズの構造構成、B細胞活性に対する応答に関与した遺伝子が含まれていた。

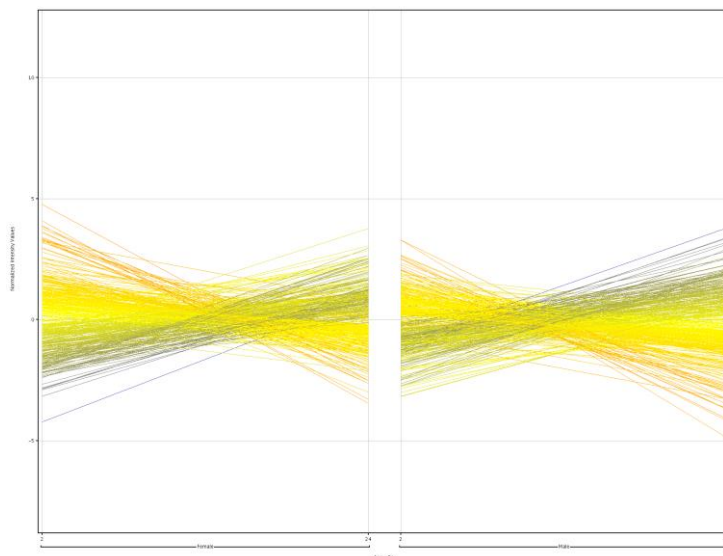


Fig16 加齢に伴い眼において遺伝子発現が変化する遺伝子

加齢に伴う B 細胞の遺伝子発現変化の検出

幼若マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)の脾臓から B 細胞を精製し、無刺激の B 細胞ならびに LPS によって 48 時間刺激を加えた B 細胞から RNA を抽出し、cDNA マイクロアレイを用いて網羅的に全遺伝子の発現を調べた。2 倍以上発現量が変化した遺伝子を加齢に伴い変化する遺伝子の候補とした。その結果、加齢に伴い 1458 個(無刺激)ならびに 576 個(LPS 刺激)の遺伝子発現が変化した (Fig17)。これら候補遺伝子の機能カテゴリーを Gene Ontology (GO) 解析を用いて分類したところ無刺激の細胞ではカルシウムイオン結合、リン酸代謝調節、細胞外刺激に対する応答、免疫反応、LPS 刺激細胞において免疫反応、細胞内アミノ酸代謝、酸化窒素を介したシグナル伝達、B 細胞刺激に関与した遺伝子が含まれていた。

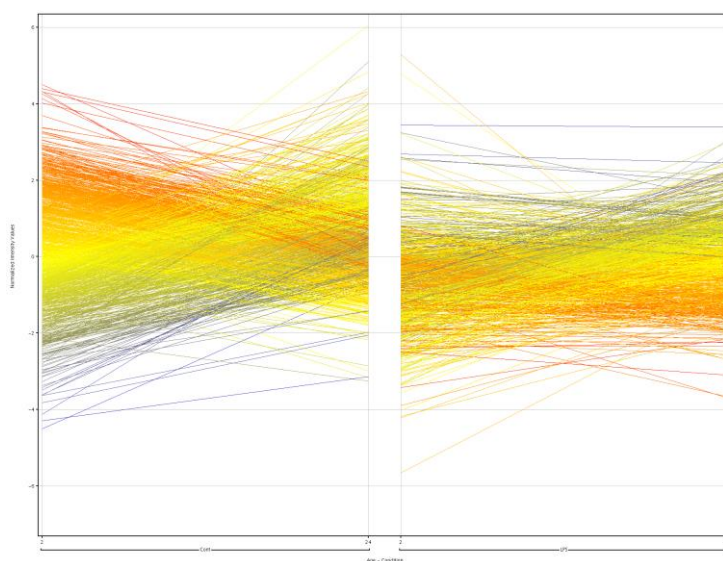


Fig17a 加齢に伴い無刺激 B 細胞において遺伝子発現が変化する遺伝子

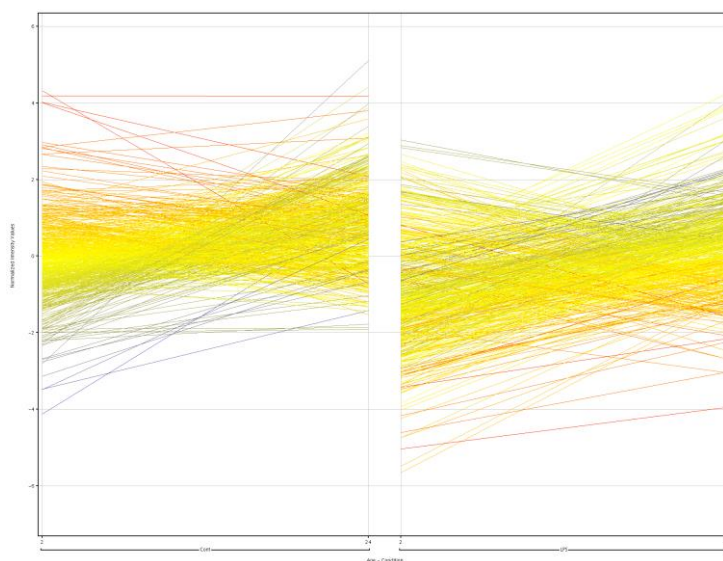


Fig17b 加齢に伴い LPS 刺激 B 細胞において遺伝子発現が変化する遺伝子

D. 考察と結論

3年間全体について

老化研究における遺伝子発現マイクロアレイデータベースは世界中未だ存在しないことから、幼若ならびに加齢マウスから臓器、組織ならびに細胞から RNA を抽出し、マイクロアレイを用いてそれら遺伝子発現プロファイルを得ることを目的として本研究は開始した。本研究において若齢マウス(2ヶ月齢)ならびに老齢マウス(24ヶ月齢)マウス(雄性)から脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨髄、パイエル板、ヘルパーT細胞、細胞障害性T細胞、大腿骨細胞(2、6、12、18および24か月齢)、B細胞ならびに若齢(2ヶ月齢)ならびに老齢(24か月齢)マウス(雌性)から脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板の臓器を摘出し、それら臓器から RNA を抽出し遺伝子発現様式をマイクロアレイにより調べ、データベースを構築した。

今後、臓器中の様々な細胞の遺伝子発現様式を調べることにより、データベースサンプルの多様性を広げることを目標に研究を進めていく。また、各種加齢モデルマウスの遺伝子発現の変化と加齢マウスのそれと比較することにより、加齢モデルマウスの遺伝子発現パターンが正常マウスの加齢のどの時点の遺伝子発現様式に類似しているかを調べ、加齢モデルマウスが加齢研究に適したマウスであるかどうか検討する。

平成23年度について

雄性マウスの11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、精巣、骨格筋、骨髄、パイエル板)、T細胞ならびに大腿骨細胞のRNAを得ることが出来、T細胞ならびに大腿骨細胞の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた。

T細胞ならびに大腿骨細胞の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。今後、それら候補遺伝子の詳細な機能を調べることにより、加齢に伴うT細胞の機能低下ならびに大腿骨の骨密度低下の機序が明らかになることが期待される。

平成24年度について

雌性マウスの11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄、パイエル板)のRNAを得ることが出来、肝臓ならびに腎臓の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた

肝臓ならびに腎臓の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。今後、それら候補遺伝子の詳細な機能を調べることにより、加齢に伴う肝臓ならびに腎臓の機能低下の機序が明らかになることが期待される。

平成25年度について

雌性マウスの11種類の臓器(脳、眼、心臓、胃、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄細胞、パイエル板)の遺伝子発現様式を得ることが出来た。さらに前年度に得た雄性マウスの臓器の遺伝子発現様式のデータと合わせて雄性、雌性の各臓器の遺伝子発現様式のデータを得ることが出来た。

脳、眼、心臓、胃、卵巣、子宮、骨格筋、骨髄細胞、精巣ならびにパイエル板の加齢に伴う遺伝子発現変化を詳細に調べた結果、加齢に伴い遺伝子発現が変化する加齢に伴うそれら細胞の機能低下に関与する候補遺伝子の絞り込みに成功した。今後、それら候補遺伝子の詳細な機能を調べることにより、検討した臓器における加齢に伴う機能低下の機序が明らかになることが期待される。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

平成23年度

- 1) Naito T, Tanaka H, Naoe Y and Taniuchi I.
Transcriptional control of T-cell development.
International Immunology 23: 661-668, 2011.

平成24年度

- 1) Mucida D, Husain MM, Muroi S, van Wijk F, Shinnakasu R, Naoe Y, Reis BS, Huang Y, Lambolez F, Docherty M, Attinger A, Shui JW, Kim G, Lena CJ, Sakaguchi S, Miyamoto C, Wang P, Atarashi K, Park Y, Nakayama T, Honda K, Ellmeier W, Kronenberg M, Taniuchi I, Cheroutre H.
Transcriptional reprogramming of mature CD4(+) helper T cells generates distinct MHC class II-restricted cytotoxic T lymphocytes.
Nature Immunol. 14: 281-9, 2013.

平成25年度

- 1) Kitamura H, Kimura S, Shimamoto Y, Okabe J, Ito M, Miyamoto T, Naoe Y, Kikuguchi C, Meek B, Toda C, Okamoto S, Kanehira K, Hase K, Watarai H, Ishizuka M, El-Osta A, Ohara O, Miyoshi I.

Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates meta-inflammation.

FASEB J. 27:4940-53, 2013.

- 2) Kitamura H, Naoe Y, Kimura S, Miyamoto T, Okamoto S, Toda C, Shimamoto Y, Iwanaga T, Miyoshi I.

Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice: Possible involvement of immune cells in mesenteric adipose tissue.

Adipocyte 2:227-36, 2013.

2. 学会発表

平成23年度

- 1) 坂部勇、丸山光生、直江吉則

加齢に伴う免疫低下メカニズムの解析

第11回日本抗加齢医学会総会 研究助成受賞講演, 京都, 2011年5月28日

- 2) 直江吉則、大野欽司、古関晴彦

ヘルパーT細胞分化過程における特異的な選択的スプライシングの検出

第21回 Kyoto T Cell Conference, 京都, 2011年6月11日

- 3) 直江吉則、久保久美子、土屋由加子、原恵子、大野欽司、古関明彦

Detection of specific alternative splicing during T cell development

第40回日本免疫学会総会、千葉市、2011年11月27日

平成24年度

- 1) 直江吉則、内藤拓、久保久美子、土屋由加子、原恵子、古関明彦、谷内一郎

Cxhc5, ThPOK target gene, suppresses CD4+ helper T cell functions during CD8+cytotoxic T differentiation

第41回日本免疫学会、神戸、平成24年12月5日

- 2) 天野麻理、直江吉則、谷内一郎

Unique role of Cbf β 2 variant in Langerhans cell development

第41回日本免疫学会、神戸、平成24年12月6日

平成25年度

- 1) 直江吉則、内藤拓、天野麻理、丸山光生、古関明彦、谷内一郎

Cxhc5, ThPOK target gene, suppresses CD4+ helper T cell functions during CD8+cytotoxic T differentiation

第42回日本免疫学会、千葉、平成25年12月11日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし