

Title	個体老化と免疫老化を加速させる、内在性レトロウイルスの検出と機能解析
Sub Title	Analysis of endogenous retrovirus in immune aging
Author	竹馬, 俊介(Chikuma, Shunsuke)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2021
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>細胞レベルでの「老い」に伴ってヒストン蛋白をはじめとするクロマチン構成成分の減少や、クロマチン制御異常に伴う遺伝子発現制御不全が起こるとされるが、このような「エピゲノム老化」が高次生命システムである免疫系細胞に起こるのかは明らかになっていない。</p> <p>私たちは、老化個体の免疫細胞を解析し、ヒストンメチル化酵素と会合し、ヘテロクロマチン形成を維持するTRIM28タンパクのセリン473残基のリン酸化が低下すること、それにともなって、クロマチン制御不全に伴う一連の遺伝子脱抑制が起こることを見出した。T細胞への抗原提示を行う樹状細胞(DC)において、TRIM28を特異的に欠損したマウスを作成し、表現型を解析した。TRIM28欠損DCは、抗原特異的なT細胞との共培養において、野生型に比べ、強いT細胞の活性化と炎症性T細胞への分化を促すことを見出した。また、ノックアウトマウスでは、実験的脳脊髄炎モデルの早期発症、および重症化が見られ、TRIM28が、免疫反応の過剰な活性化を抑制していることが示唆された。メカニズムを解析するために、RNAシーケンスを行ったところ、TRIM28欠損DCでは、免疫活性化や炎症に関わる遺伝子の過剰発現が見られた。複合オミクス法と、バイオインフォマティクス解析を行ったところ、過剰発現した遺伝子のゲノム近傍には、内在性レトロウイルス(ERV)、また、ERV近傍の遺伝子群が含まれ、抑制不全に陥った内在性レトロ由来配列(以降、ERVエレメント)がプロモータ、またはエンハンサーとして働き、老化関連遺伝子の発現に寄与することが考えられた。</p> <p>以上の事から、いわゆる「エピゲノム老化」は免疫細胞にも起こること、TRIM28の機能低下が関与すること、脱抑制されたERVは、老化個体に多く見られる炎症性疾患の一因となる得ることが示唆された。</p> <p>It is suggested that cellular aging associates with aberrant gene expression caused by deregulation of chromatin. It is not clear if such "epigenome aging" happens on highly ordered biological system, such as immune system, upon aging, and affect its function.</p> <p>We analyzed immune cells from old mice show reduction of TRIM28, a chromatin regulatory factor at phosphorylation and the protein level, associated with gene derepression. Based on the result, we have been analyzing immune cell-specific TRIM28 deficient mice. TRIM28 deficient dendritic cells (DCs) were found to strongly activate T cells upon antigen presentation, and skewed them into inflammatory effector T cells. DCKO showed acceleration and exacerbation of autoimmune encephalitis reaction, suggesting TRIM28 on DCs prevents excessive T cell activation to prevent autoimmunity. TRIM28 deficient DCs showed aberrant expression of inflammatory genes.</p> <p>Furthermore, combined bioinformatics study revealed significant colocalization between deregulated genes and endogenous retrovirus (ERV) on the genome, suggesting that deregulated ERV drive the expression of host's inflammatory genes. Together these data suggested that "epigenome aging" can occur on aged immune cells, and the derepressed ERV elements may explain inflammatory phenotypes frequently observed on older individuals.</p>
Notes	申請種類: 福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0052">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-00002020-0052</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師(有期)	補助額	1,500 千円
	氏名	竹馬 俊介	氏名(英語)	Chikuma, Shunsuke		
研究課題(日本語)						
個体老化と免疫老化を加速させる、内在性レトロウイルスの検出と機能解析						
研究課題(英訳)						
Analysis of endogenous retrovirus in immune aging						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
竹馬 俊介 (Chikuma, Shunsuke)		医学部・微生物学免疫学・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>細胞レベルでの「古い」に伴ってヒストン蛋白をはじめとするクロマチン構成成分の減少や、クロマチン制御異常に伴う遺伝子発現制御不全が起こるとされるが、このような「エピゲノム老化」が高次生命システムである免疫系細胞に起こるのかは明らかになっていない。私たちは、老化個体の免疫細胞を解析し、ヒストンメチル化酵素と会合し、ヘテロクロマチン形成を維持する TRIM28 タンパクのセリン473 残基のリン酸化が低下すること、それにともなって、クロマチン制御不全に伴う一連の遺伝子脱抑制が起こることを見出した。T細胞への抗原提示を行う樹状細胞(DC)において、TRIM28を特異的に欠損したマウスを作成し、表現型を解析した。TRIM28欠損DCは、抗原特異的なT細胞との共培養において、野生型に比べ、強いT細胞の活性化と炎症性T細胞への分化を促すことを見出した。また、ノックアウトマウスでは、実験的脳脊髄炎モデルの早期発症、および重症化が見られ、TRIM28が、免疫反応の過剰な活性化を抑制していることが示唆された。メカニズムを解析するために、RNAシーケンスを行ったところ、TRIM28欠損DCでは、免疫活性化や炎症に関わる遺伝子の過剰発現が見られた。複合オミクス法と、パイオインフォマティクス解析を行ったところ、過剰発現した遺伝子のゲノム近傍には、内在性レトロウイルス(ERV)、また、ERV 近傍の遺伝子群が含まれ、抑制不全に陥った内在性レトロ由来配列(以降、ERV エlement)がプロモータ、またはエンハンサーとして働き、老化関連遺伝子の発現に寄与することが考えられた。以上の事から、いわゆる「エピゲノム老化」は免疫細胞にも起こること、TRIM28の機能低下が関与すること、脱抑制されたERVは、老化個体に多く見られる炎症性疾患の一因となる得ることが示唆された。</p>						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
<p>It is suggested that cellular aging associates with aberrant gene expression caused by deregulation of chromatin. It is not clear if such "epigenome aging" happens on highly ordered biological system, such as immune system, upon aging, and affect its function. We analyzed immune cells from old mice show reduction of TRIM28, a chromatin regulatory factor at phosphorylation and the protein level, associated with gene derepression. Based on the result, we have been analyzing immune cell-specific TRIM28 deficient mice. TRIM28 deficient dendritic cells (DCs) were found to strongly activate T cells upon antigen presentation, and skewed them into inflammatory effector T cells. DKO showed acceleration and exacerbation of autoimmune encephalitis reaction, suggesting TRIM28 on DCs prevents excessive T cell activation to prevent autoimmunity. TRIM28 deficient DCs showed aberrant expression of inflammatory genes. Furthermore, combined bioinformatics study revealed significant colocalization between deregulated genes and endogenous retrovirus (ERV) on the genome, suggesting that deregulated ERV drive the expression of host's inflammatory genes. Together these data suggested that "epigenome aging" can occur on aged immune cells, and the derepressed ERV elements may explain inflammatory phenotypes frequently observed on older individuals.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Shunsuke Chikuma et al.	TRIM28 expression on dendritic cells prevents excessive T cell priming by silencing endogenous retrovirus	The Journal of Immunology	Feb, 2021			
竹馬 俊介	「エピゲノム因子による、自己免疫寛容、がん免疫寛容の調節」	文科省先端モデル動物支援プラットフォーム 特別プログラム講演	Feb, 2021			
Shunsuke Chikuma	Singularity in Immunity: Immune-aging associates with a defect in Chromatin Regulation on Immune Cells.	日本生物物理学会年会	Sep, 2020			