

課題 E 「心身の健康を維持する脳の分子基盤と環境因子（生涯健康脳）」
生涯に亘って心身の健康を支える脳の分子基盤、環境要因、その失調の解明

1) 研究課題名

「脳老化と神経変性における環境・遺伝要因の解析」

2) 所属機関名 / 氏名

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学 水澤 英洋

3) 目的

脳の正常な老化と異常（病的）な老化について、多くの研究は脳、とくに認知機能についてなされており、本課題 E においても大きなテーマである。一方、大脳皮質と同様に正常老化に伴い萎縮が顕著な小脳についてはほとんど問題にさえされていない。しかしながら、小脳萎縮のみならず臨床的にも正常老化に伴い、歩行時のふらつきや転倒傾向が見られることはよく知られている。

本研究では、これまで注目されていなかったこの小脳の正常な老化と病的な老化に関わる分子基盤と外的（環境）要因について遺伝子発現変化を手がかりに探索し、元気な老いを支える方略を明らかにする。

また、環境要因は小脳のみならず大脳にも等しく作用することから、小脳研究を中心としつつ、同時に大脳の変化も検討することで、それぞれの成果がより意義深いものとなるとともに、両者の関係についての知見を得ることも目指す。

4) 概要

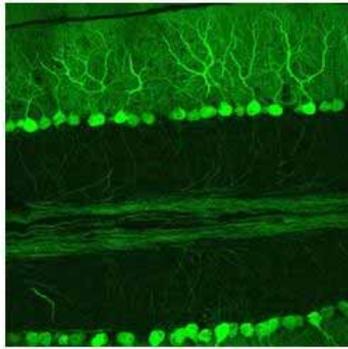
まず、正常マウスの小脳と大脳（海馬）について、mRNA および miRNA を網羅的に解析し、老化による遺伝子発現変化を明らかにする。同様に、サルなどの霊長類にて同様の検索を行うとともに、得られた結果をヒトで検証する。また、小脳と大脳における病的老化とも言うべき変性（脊髄小脳変性症および老年期認知症）に関連する遺伝子の発現変化が正常老化で見られるかどうか明らかにする。さらに、酸化ストレスなど環境因子が正常老化あるいは病的老化（変性）関連遺伝子発現の変化に及ぼす影響を明らかにする。

これらの研究で明らかになった小脳・大脳の正常・病的老化関連遺伝子変化による表現型の変化を明らかにして、治療薬標的分子を同定する。

5) 実施体制

小脳失調症関連の研究は石川講師が、大脳関連の研究は横田特別研究教授が担当し、水澤が統括を行う。研究の概要は以下の通りである。

加齢による小脳・大脳の機能低下の分子機序を解明する



小脳・大脳の正常老化

- ポリグルタミン病 (SCA6, MJDなど)
- RNAリピート病 (SCA31など)
- **チャネル蛋白** (Ca- α 1A, Ca- β 4, K-channelなど)
- 機能蛋白 (spectrin, myosin, tau, IP₃R, PKC γ など)
- ミトコンドリア機能 (SCA28, ミトコンドリア病など)
- **酸化ストレス** (鉄沈着, フリードリッヒ失調症など)

小脳・大脳の病的老化・変性

既知の原因からヒントを得る
バイオインフォマティクス

高齢ヒト、マウス、サルなどでの遺伝子の探索
(マイクロアレイ, 次世代シーケンサーなどを利用)

1. 同定分子の解析 (新規モデル動物作製、既存 α TTP $^{-/-}$ や SCAモデルマウス活用)
2. 「環境変化」(酸化ストレスなど)による脳機能への影響を解析 (他Gと協力)