

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

「環境ストレスが脳分子ストレスと神経変性を招来する分子機構の解明」

2) 所属機関名

東京大学大学院薬学系研究科細胞情報学教室 一條 秀憲

3) 目的

様々な環境ストレスは、脳の健康を脅かす環境因子として精神・神経疾患の主要なリスクファクターとなっている。環境ストレスに対する神経細胞応答の分子基盤は、脳の健康維持に必須であり、その破綻は神経変性につながることから、脳の健康維持機構および疾患の境界や病気に至るダイナミズムの解明に向けての非常に重要な研究対象である。本研究では、脳の健康を脅かす外的要因である環境因子（胎内環境・養育環境・摂食・睡眠・社会的ストレス等）に対し、内的要因である脳の健康を維持する分子基盤の最前線で機能するストレス感知・応答分子群の機能を明らかにすることで、環境ストレスに対する神経細胞応答の分子基盤の解明、さらには環境ストレスが脳分子ストレスと神経変性を招来する分子機構の解明を目指す。

概要：環境ストレスの多くが、細胞レベルでの小胞体ストレス、酸化ストレス、ミトコンドリアストレスといった多様なストレスとして細胞に負荷を与えることに着目し、それぞれのストレスに対する細胞応答の分子機構解明から、神経変性を招来する分子機構の解明につなげ、脳の健康維持や疾患克服への戦略を探る。

小胞体ストレス応答機構

これまでに我々は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)において、変異型 SOD1 タンパク質が細胞質に蓄積することによって小胞体ストレスを惹起し、神経細胞死を誘導することを報告している。さらに、変異型 SOD1 の標的分子として、小胞体膜タンパク質 Derlin-1 を明らかにしている。現在、孤発性を含む ALS 全般に共通する発症機構としての小胞体ストレスの重要性を探っており、これまでに、遺伝子変異による小胞体ストレスだけではなく、環境ストレスによって惹起される小胞体ストレスも同様な機構で疾患を引き起こす可能性を示す結果を得ている。これらの知見をもとに、神経細胞の小胞体ストレスに対する応答の分子機構を明らかにする。

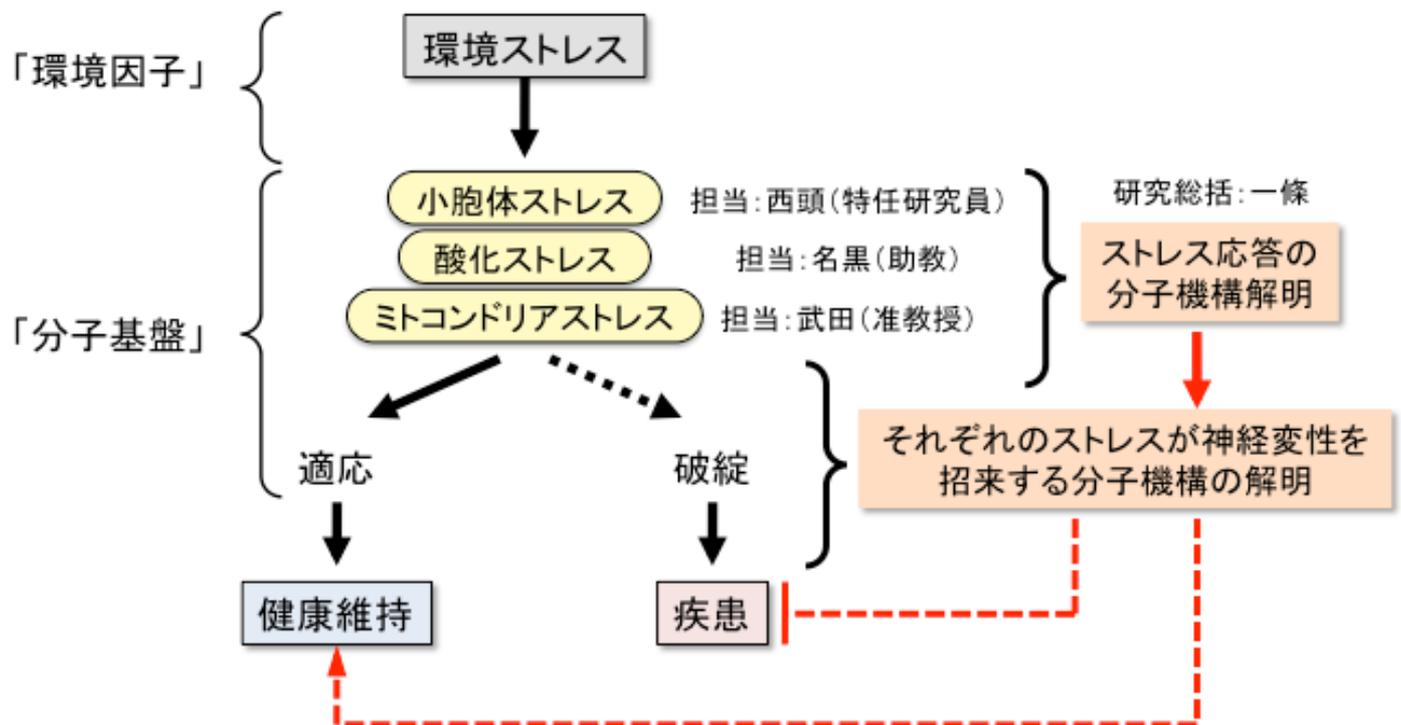
酸化ストレス応答機構

環境ストレスの多くは、生体内での過剰な活性酸素種の産生を促し、その結果引き起こされる酸化ストレスは、アルツハイマー病など多くの神経変性疾患における細胞死メディエーターとして注目されている。我々がこれまでに解析を進めてきた ASK ファミリー分子は、酸化ストレスに対する細胞応答においてきわめて重要な役割を担っている。本研究課題では、その脳神経系における機能に着目し、新規活性制御分子の探索から、ファミリー各分子の遺伝子改変マウスを用いた病態モデル系の解析に至る包括的な研究により、その機能にとどまらず、神経変性疾患における治療標的としての可能性を明らかにする。

## ミトコンドリアストレス応答機構

最近我々が同定したプロテインホスファターゼ PGAM5 は、ミトコンドリアに局在し、ミトコンドリアの傷害程度を感知するセンサーとして働くことが示唆されている。ショウジョウバエのパーキンソン病モデルにおいては、この分子の発現を抑制することで病態が改善される。このような知見をふまえ、PGAM5 のミトコンドリアにおける機能を明らかにすることで、環境ストレスによるミトコンドリア機能低下を感知する機構ならびに神経変性疾患との関連を明確にする。

実施体制：本研究にて焦点を当てる3つのストレス応答機構それぞれについて、研究室スタッフ（准教授、特任研究員、助教）の率いる数名の研究員、大学院生から構成されるグループが、互いに密に連携を取りつつ分担して解析にあたる。



図：本研究の概要と実施体制