

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

「脳の正常老化と異常老化を分岐する環境由来の脳リン酸化シグナルの解明」

2) 所属機関名 / 氏名

東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 岡澤 均

3) 目的

「脳の正常老化と異常老化」に環境要因が如何なる影響を与えるかについて解析した本格的な研究は驚くほど少ない。正常脳老化において種々の細胞機能が低下するという報告がある。これらには、タンパク分解系あるいはオートファジー系が含まれており、正常人においても一定の割合で産生される異常タンパクの処理が加齢（時間軸）に伴って低下していくことが明らかになってきている。さらに、岡澤は、DNA 損傷修復に關与する複数の分子がハンチントン病などのポリグルタミン病で機能低下をきたしていること、ならびに、マウス正常老化脳においてもDNA 損傷修復因子の低下が見られることを報告している。以上の結果は、1) 老化と変性がメカニズムの一部を共有していること、2) 疾患タンパクによって老化に關わる恒常性維持機構が急速に破綻するときに変性疾患が発症すること、を示唆している。したがって、DNA 損傷修復系、タンパク分解系などへ影響を与える環境因子が正常脳老化と異常脳老化の違いを生み出すとの仮説も可能であろう。本研究課題においては正常老化と異常老化を分岐する環境由来リン酸化シグナルを網羅的解析手法によって解明し、元気な老いを脳において実現する知的基盤を創出する。

4) 概要

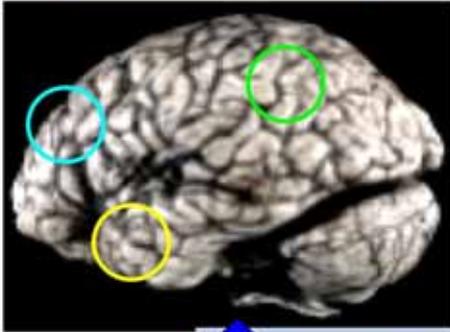
アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症の脳におけるリン酸化シグナルの活性化・不活性化の全体像を、リン酸化タンパク質網羅的解析(phosphorome)を用いて解明し、これを正常老化脳と比較することで、正常老化と異常老化のリン酸化シグナルの相違を明らかにする。次に、モデルマウスなどを用いて、同定されたリン酸化シグナルが異常老化に促進的に働くかどうか、また同定リン酸化シグナルが異常老化を抑えうるかを検討する。異常老化と直結することが確認できたリン酸化シグナルについては、それを活性化しうる環境因子が、モデルマウスの異常脳老化の促進に働くかを検討する。また、並行して、ヒト患者脳と対象脳において上述のリン酸化シグナルの変化の確認を行う。

5) 実施体制

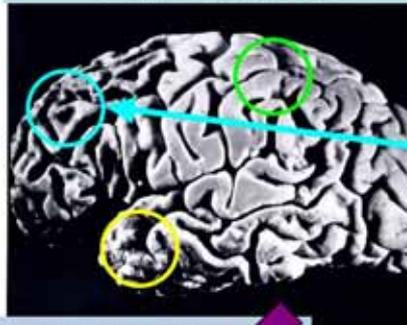
アルツハイマー脳、非アルツハイマー脳の解析をそれぞれ1名のポスドクが分担し、統括を岡澤が行う。研究実施の流れは下図の通り。

脳の正常老化と異常老化を分岐するリン酸化シグナルの解明 (岡澤 東京医科歯科大学)

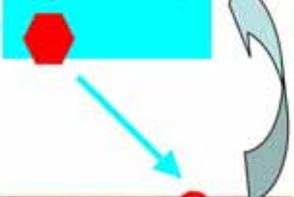
正常老化脳



異常老化脳: アルツハイマー、
タウ、ノンタウ、DLB

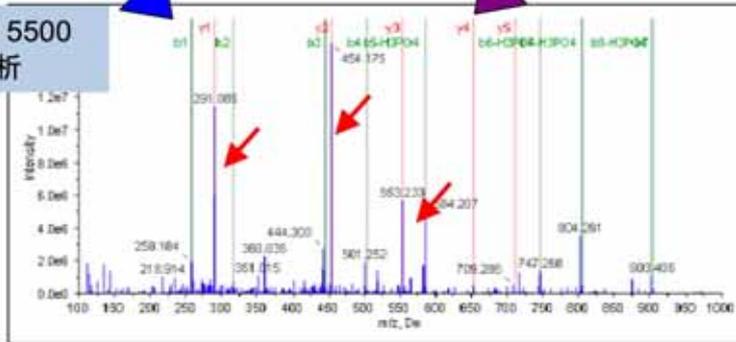


病態促進
環境因子
(リガンド)



ヒト剖検脳組織をサンプルとする

AB SCIEX QTRAP[®] 5500
によるLC/MS/MS 解析



インフォマティクス解析

脳 リン酸化タンパク量的変化の網羅的比較

