

「脳の発達・老化・疾患に関連した遺伝子発現の解析と霊長類モデルの確立」

Gene Expression Analysis and Establishment of Primate Model for Brain Development, Aging and Disease



大石 高生

京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
准教授, 博士 (理学)

1986 年京都大学理学部卒業。1991 年京都大学大学院理学研究科博士課程終了。電子技術総合研究所研究員, 産業技術総合研究所主任研究員を経て 2002 年より現職。

OISHI, Takao, PhD

Associate Professor, Systems Neuroscience Section,
Primate Research Institute, Kyoto University

1986 B.S., Kyoto University. 1991 Ph.D., Kyoto University. 1992
Researcher, Electrotechnical Laboratory. 2001 Senior Researcher,
AIST. 2002- Present position.

■ 研究内容

数百頭のニホンザルやアカゲザルを自家繁殖している霊長類研究所の利点を活かし、霊長類で大きく発達している大脳皮質連合野の機能を、遺伝子発現や線維連絡の発達加齢に着目して明らかにすることを目指しています。

ニホンザルやアカゲザルのようなマカクも老化に伴い、認知機能が低下します。その分子基盤を探るために、海馬と大脳皮質前頭前野において遺伝子発現の加齢変化の包括的な解析を行いました。Gene Ontology解析で用いられている機能遺伝子群ごとに老齡ザルと若齡成熟ザルの比較を行ったところ、加齢変化には性差がありました。メスザルでは、海馬と前頭前野において、神経活動に関わる遺伝子群の発現低下、海馬において恒常性維持に関わる遺伝子群の発現上昇が見られました。しかし、オスザルにおいてはいずれの遺伝子群においても老齡ザルと若齡成熟ザルの間に有意な発現量の差がありませんでした。神経保護作用のあるエストロゲンの脳内レベルの低下がこの遺伝子発現の性差を生み出していると考えられます。

脳機能の発達においては、前頭前野に関わる認知機能が完成する時期は遅いことが知られています。発達が遅い原因としては、髄鞘化が遅いことなども知られていますが、そもそも神経連絡自体が遅くまで完成しないのではないかと考え、トレーサー法で検証しました。幼若個体で、背外側前頭前野の46d野に投射する神経連絡を調べたところ、成体と比べて、内側頭頂葉

(後部帯状回)からの連絡、上側頭溝上壁からの連絡が未発達であることが明らかになりました。これらの神経連絡が、前頭前野の関わる認知機能にどのように寄与しているかを明らかにするため、神経連絡選択的除去法を適用し、行動面の変化を解析します。

■ Research works

We aim to shed light to the cognitive functions of association areas, which have especially evolved in the primate brain, from the viewpoint of development and aging of gene expressions and neural connectivity, taking advantage of accessibility to several-hundred house-bred Japanese and rhesus monkeys in the Primate Research Institute, Kyoto University.

Cognitive functions decline with aging even in macaque monkeys. To clarify the molecular basis of this decline, we comprehensively analyzed gene expressions in the hippocampus and the prefrontal cortex of aged and young macaque monkeys. Sexual difference was observed in the age-related expression change of functional gene groups. In the female monkeys, decrease in the expression of gene groups involved in neuronal processes both in the hippocampus and the prefrontal cortex, and increase in the expression of homeostasis-related genes in the hippocampus were observed. No functional gene groups in the brain of male monkeys showed significant age-related change in the expression level. Decline of estrogen, known to act neuroprotectively, in the female brain after menopause may lead to the result.

Cognitive functions subserved by the prefrontal area develop slowly after birth. We hypothesized that slow accomplishment of neuronal connectivity of prefrontal area is a reason of the prolonged development. By using retrograde tracing method, we revealed that connections from posterior cingulate area and upper bank of the superior temporal sulcus to the dorsal area 46 are not fully developed in infants. To elucidate the contribution of such connections to the specific aspects of cognitive functions, we are going to conduct behavioral analyses of monkeys whose specific connection, such as temporofrontal connection is removed by means of projection-specific neurotargeting method.