

「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」

Unraveling of protein phosphorylation signals differentiating normal and abnormal brain ageing



岡澤 均

東京医科歯科大学難治疾患
研究所神経病理学分野
教授, 医学博士

1984年東京大学医学部卒業。1991年東京大学大学院医学系研究科(医学博士)。1991年マックスプランク精神科学研究所常勤研究員。1994年東京大学神経内科助手。2001年東京都神経科学総合研究所分子治療研究部門長を経て、2003年より現職。

OKAZAWA, Hitoshi, MD, PhD

Professor and Chairman,
Department of Neuropathology,
Tokyo Medical and Dental University

1984 MD, the University of Tokyo, School of Medicine. 1991 PhD, the University of Tokyo, Graduate School of Medicine. 1991 Staff Scientist, Department of Neurobiochemistry, Max-Planck Institute for Psychiatry. 1994 Assistant Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo. 2001 Head, Department of Molecular Therapeutics, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience. 2003- Present position.

■ 研究内容

高齢になって若年者と変わらず高いインテリジェンスと運動能力を保つ人がいる一方で、早期に認知症状を呈する人もいます。従来の研究では、認知症の原因遺伝子から始まる病態の解明に主眼がおかれてきた。しかし、食習慣をはじめとして、多くの環境要因が認知症の発症と進行に影響することが明らかになってきている。したがって、高齢者の脳がアルツハイマー病をはじめとする『病的な老い』になるか『正常な老い』を続けることができるかは、遺伝的要因と環境因子の分子レベルでの相互作用によって決定されると考える必要がある。

環境要因は、脳における様々なシグナル経路を変化させることを通じて、類似の遺伝的背景を持った人々においてさまざまな病的変化を誘導するものと想定される。しかしながら、環境要因と認知症における関係を理解するための知識は不足している。認知症脳において如何なるシグナル経路の変化が起きているのかを包括的に調べた研究は進んでいない。また、その成果に立脚して、さまざまな環境要因が認知症につながるシグナル経路をどのように変化させるかを統合的に理解する必要がある。

本研究では、非アルツハイマー型認知症を中心に新たなマウスモデルを作製し、ヒト脳およびモデルマウス脳を対象に、アルツハイマー型および非アルツハイマー型認知症における網羅的リン酸化タンパク解析を行い、変性老化脳と正常老化脳の違いを生み出すリン酸化シグナル経路を同定して、異常リン酸化シグナル経路が環境要因によってどのように変動するかを明らかにし、さらに脳の病的老化に影響を与える環境因を同定する。

■ Research works

Some people keep high intelligence and motor performance while the other people lose those facilities earlier during ageing. Previous researches have been focusing on the molecular pathology from gene mutations of dementias. However, an increasing number of reports suggest that environmental factors influence onset and progress of dementias. Therefore, we need to address molecular interactions between genetic backgrounds and circumstantial factors that regulate and differentiate normal and abnormal ageing of the brain.

It is possible to assume that environmental factors induce different onset and different progress of dementia even in people possessing the similar genetic background. However, basic knowledge to understand this scheme is lacking. We do not know completely which kinds of signaling pathways are changed in dementia brains. We need to understand how environmental factors affect such signaling pathways underlying dementias.

In this research, we generate new mouse models of non-Alzheimer type neurodegenerative dementias, and perform whole phosphoproteome analyses using normal and disease human/mouse brain samples (Alzheimer and non-Alzheimer neurodegenerative dementias), and identify protein phosphorylation signal pathways that shift normal ageing to neurodegenerative state in these dementias, and clarify how environmental factors affect the abnormal protein phosphorylation signal pathways. Furthermore, we unravel circumstantial factors that accelerate abnormal brain ageing.