

2023 年度年次報告書
加齢による生体変容の基盤的な理解
2022 年度採択研究代表者

堅田 明子

九州大学 大学院医学研究院
講師

脈絡叢変容による脳内液性環境老化の分子機構

研究成果の概要

加齢に伴い、誰もが認知症発症のリスクを抱えるが、発症年齢や進行の個人差は非常に大きく、脳老化の進行にこうした違いが生まれる分子機構には不明な点が多い。本研究では、脳脊髄液の産生と吸収を担い、脳内液性環境の中樞を担うと目されつつ、矮小であるため未だ機能解明が進んでいない脈絡叢に着目し、記憶学習能力に相関する遺伝子をマウスで同定、その機能解析を通じて、脳老化に個人差が拡大していく機序を明らかにすることを目指している。以前より、新奇物体認識試験、また恐怖条件付け試験により、遺伝的背景、さらには飼育環境が同一な C57Bl/6 マウスにおいても、加齢に伴い、脳機能に非常に大きな個体差が出現することを確認していた。そこで、認知機能をより緻密に評価すべく、海馬依存的な空間記憶学習試験として広く活用されるバーンズ迷路を導入し、若齢・老齢マウスの脳機能評価を行った後、脈絡叢、海馬、皮質運動野から RNA を回収し、網羅的遺伝子発現解析を実施することで、脈絡叢特異的な機能遺伝子、老化ハブの同定を試みている。これまで、老齢・若齢各 8-10 匹の行動解析と RNAseq 解析を終えたが、バーンズ迷路試験においても、記憶学習の個体差は老齢で非常に大きく、それと相関するように脈絡叢における遺伝子発現プロファイルも老齢で顕著な個体差が出現していた。主成分分析においても、PC1 軸 (41%) で最も若齢の発現プロファイルから離れる個体が、空間記憶も最も障害されており、逆に最も若齢プロファイルに近い個体が若齢と同程度の記憶力を維持していた。すなわち、今後の解析を通じて、認知機能に関わる脈絡叢の老化ハブを精度よく同定出来る期待が高まった。これらに加えて、発生期神経幹細胞の運命決定にかかわる細胞内プログラム、細胞内小器官の最新の知見をまとめた総説を発表した 1)。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Uotsu, T. Nakashima, K. & Katada, S.* Multifaceted regulation of neural stem cell fate in the developing brain. *European Society of Medicine*. 12, (2024)
doi: <https://doi.org/10.18103/mra.v12i3.5084>.