

2024 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。これまで、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る。空間記憶を評価するバーンズ迷路の成績に基づき、老齢マウスを 3 群に分類した結果、記憶学習成績と高い相関を示す G タンパク質共役型受容体 (GPCR) として、セロトニン受容体を特定した。この受容体は、脈絡叢において最も高く発現する GPCR でもあった。そこで若齢マウスにおいて、脈絡叢で高発現するセロトニン受容体に選択的なリガンドアナログを投与し、24 時間後の脈絡叢の網羅的遺伝子発現解析、また脳脊髄液を活用したプロテオミクス・メタボロミクス解析を実施した。その結果、RNAseq 解析ではシナプス小胞のサイクリングに関わるパスウェイが最も活性化されていることが明らかとなった。今後は、老齢マウスにおける同様の網羅的解析を実施すると共に、セロトニン受容体の Floxed マウスを入手し、脈絡叢特異的な遺伝子欠損マウスの表現型解析を進めていく。これらに加えて、ヒト神経幹細胞が発生過程でマウスより大きな大脳皮質を形成するために、長期の自己複製を行う仕組みの一端として、E3 ユビキチンリガーゼの役割を明らかにし、原著論文として発表した 1)。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Nakagawa, T., Hata, K., Izumi, Y., Nakashima, H., Katada, S., Matsuda, T., Bamba, T., Nakashima, K. E3 ubiquitin ligase RMND5A maintains the self-renewal state of human neural stem/precursor cells by regulating Wnt and mTOR signaling pathways. *FEBS Letters*, (2025) doi: 10.1002/1873-3468.70067.