

2024 年度年次報告書

加齢による生体変容の基盤的な理解

2023 年度採択研究代表者

田渕 理史

ケース・ウェスタン・リザーブ大学 医学系研究科
アシスタント・プロフェッサー

睡眠工学手法による老化時計の不安定性修復

研究成果の概要

本プロジェクトでは、ショウジョウバエの睡眠をモデルとし、脳機能の加齢変容機構の解明を目指す。ショウジョウバエの睡眠を制御する概日時計神経の安定した時間構造は、老化した個体からの計測では観察されないことが見出されたことから、脳機能の動的不安定性の加齢依存的増大が起こっていると考えている。本研究目標では電位依存性チャネルの協同性が加齢に伴って観察される不安定化の根底にある生物物理学的基盤であると仮説し、この定量化を目指していたが、データ取得の時間分解能を改善する必要があることが判明し、費目間流用申請を行い、高時間分解性能を持つ機器を購入しセットアップ作業が進行中である。

研究代表者が主宰する研究室においては、本研究課題採択以前から大規模 RNAi スクリーニング法を実施しており、睡眠を形成する分子がいくつか同定されていた。同定されていた分子のうち、Dh31 と Dh44 は既に睡眠制御への関与性が報告されていたので、プレシナプスからポストシナプスへのシナプス伝達の際に、Dh31 と Dh44 が相互作用している可能性があるのではないかと仮説を立てて、解析を実施したところ、実際に、DN1 概日時計ニューロンのシナプスにおける Dh31 と Dh44 の機能的相互作用を特定し、この機能的相互作用は SLOB と呼ばれるカルシウム活性型カリウムチャネル結合蛋白質を介していることを見出した。本来であれば、このような Dh31 と Dh44 の機能的相互作用の加齢変容を見るべきところではあるが、いったん、この機構の発見ということで論文にした。最後に、老化時計の動的不安定性の制御のために、合成生物学的手法に基づいた方法論の開発を進めている。プロトコルの簡略化を試みたがうまくいかず、初期考案時の複雑なプロトコルがやはり必要であるという結論を得た。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Chong B, Kumar V, Nguyen DL, Hopkins MA, Ferry FS, Spera LK, Paul EM, Hutson AN, Tabuchi M. (2025). Neuropeptide-dependent spike time precision and plasticity in circadian output neurons. *European Journal of Neuroscience*. 61 (5): e70037.