

課題番号 4

加齢による中枢神経回路の変遷と再構成を検証する

[1] 組織

代表者：藤山 文乃

(北海道大学大学院医学系研究院)

対応者：田中 耕三

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

筒井 健一郎 (東北大学生命科学研究科)

苅部 冬紀 (北海道大学大学院医学系研究院)

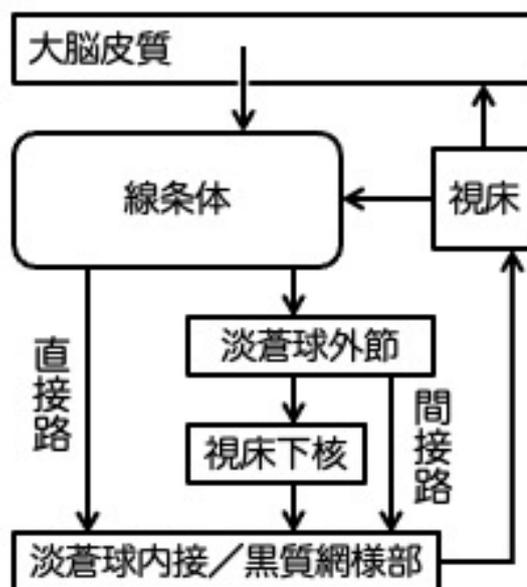
角野 風子 (北海道大学大学院医学系研究院)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

動物が必ず直面する変化の一つが「加齢」であり、その避けられない変化に対して少しでも望ましい適応を探ることは、これから深刻さを増す高齢化社会において、避けては通れない問題である。また、「加齢」は多くの神経変性疾患のリスクファクターでありながら、加齢と疾患要因とを明確に切り分けて検証する研究はほとんど存在しない。高齢者が神経変性疾患を発症した原因は、特定の神経細胞の変性の結果、神経伝達物質が減少したためだけだろうか？それとも、加齢に伴う身体機能の低下によって、神経回路が組み替えられてきたことも影響しているのだろうか？たとえばパーキンソン病の病態メカニズムを説明する「直接路・間接路スキーム」(右図)を完成させるための実験に使われた多くの動物は、young adult (若年成体)であり、加齢によって神経路が組み替えられている可能性は無視されている。さらに、現在使われている多くのパーキンソン病モデル動物は、中脳黒質のドーパミン神経細胞を急性に損傷させたものがほとんどである。つまり、ドーパミン神経細胞が長い年月をかけて徐々に変性し、その緩徐なドーパミンの減少による影響を補填するために、神経路が組み替えられている可能性もまた、全く無視されている。

本研究では、加齢による中枢神経路の変化を解明するために、老齢のマウスを用い、神経細胞変性と、それに伴う神経回路の変化を解析する目的で研究を計画した。具体的にはまず、加齢変化の鍵となる神経伝



達物質及び受容体を検索する。形態学的な解析用にまず6匹(難しければ2~3匹)ほどの加齢マウスを用いて、シナプス部位を含む詳細な検討を行う。その後、筒井教授が行動学的解析に用いた加齢マウスの脳を用いて、組織学的な検証を行う予定である。準備状況として、加齢研の田中教授と研究協力者の筒井教授は、数年来の共同研究体制にある。また、申請者と研究協力者の筒井教授、苅部助教とは、中枢神経回路解析における共同研究の実績がある(Oyama et al., J Neurosci Methods, 2013)。北海道大学医学研究院における動物実験の承認番号は20-0106、遺伝子組替え実験の承認番号は2020-019でβある。

加齢マウスが入手できるのが12月ということになったため、まず研究室で入手可能なマウスを用いて予備実験を開始した。最終的には、健常な老齢マウス、健常な若齢マウス、老齢マウスの疾患モデル、若齢マウスの疾患モデルを比較したいため、まず、疾患モデルの作成と評価方法を確立した。具体的には、マウスの片側黒質のドーパミン神経細胞を変性させることで片側パーキンソン病モデルを作成し、シリンドラテストやアポモルフィン注入回転テストで行動評価を行い、その後灌流固定し、形態学的解析を行うという実験手法を確立した。

12月に筒井教授の研究室に加齢マウスが数匹搬入されたため、筒井先生に行動実験をしていただき、そ

の後こちらで形態学的解析をするという共同研究を開始した。現在は筒井研でインテリケージを用いた行動観察が行われているところであり、令和4年度にかけて共焦点顕微鏡などを用いて形態学的解析をする予定である。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

上記の事情により、本プロジェクトの加齢マウスは現在筒井研で行動実験をしているため、形態学的解析は開始しておらず、本共同利用による成果はまだ得られていない。しかし、研究室で入手可能なマウスを用いて疾患モデルの作成と評価方法を確立した。具体的には、マウスの片側黒質のドーパミン神経細胞を変性させることで片側パーキンソン病モデルを作成し、シリンドertestやアポモルフィン注入回転テストで行動評価を行い、その後灌流固定し、形態学的解析を行うという実験手法を確立した。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究は加齢と疾患をきりわけたうえで、解剖学的および電気生理学的可塑性の詳細な検証を行う。波及効果と発展性としては、「加齢」を漠然とした現象として捉えるのではなく、身体の影響と、神経伝達物質の影響を切り分けて考える新たな研究の潮流を創生することだと考えている。

[4] 成果資料

上記の事情により、形態学的解析は開始しておらず、本共同利用による成果はまだ得られていない。