

## 加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う記憶低下機構の解明

(殿城 亜矢子/千葉大学)

## 背景

認知症など加齢に伴う記憶低下は、異常タンパク質が神経細胞内に蓄積し、脳機能を支える神経回路を破綻させることで生じます。細胞内にはタンパク質を分解するユビキチンプロテアソームシステム(UPS)やオートファジーなどプロテオスタシス機構が備わっていますが、加齢によりその機能が低下します。加齢によるプロテオスタシス機構の低下がどのように神経細胞の機能や神経回路を破綻して学習・記憶能を低下させるのか、そのメカニズムは明らかではありません。さらに近年、老化だけでなく、糖尿病、肥満などの代謝変化が記憶能低下の原因の一つであることが示されています。しかし、栄養状況が体内のどの組織で感知され、脳内のプロテオスタシス機構を制御し、記憶低下に繋がっているのか明らかではありません。

目的  
方法

本研究では、老化に伴う記憶低下を短期間で容易に評価できるショウジョウバエをモデルとして(Tonoki et al., *PNAS*, 2012; Tanabe et al., *Cell Rep.*, 2017; Tonoki et al., *J Neurosci.*, 2020; Tonoki et al., *Aging Cell.*, 2022)、「加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う記憶低下機構の解明とそれを制御する栄養状況の同定」を目指します。

基礎的  
到達

開発目標1: 加齢によるプロテオスタシス破綻に伴う記憶低下機構の解明  
ハエ神経系において、オートファジーあるいはUPSの機能を神経系で低下させた個体の神経機能の評価します。これにより、オートファジーあるいはUPSの機能低下に感受性の高い記憶種と神経細胞群を明らかにします。これら神経細胞群における遺伝子発現パターンを解析し、記憶低下に繋がるメカニズム解明を目指します。

開発目標2: 記憶能低下・改善作用を有する栄養状況の同定

代表者らは、ハエモデルにおいて高脂肪食摂取により記憶が低下すること、食餌内の必須アミノ酸の改変により記憶が上昇することを明らかとしてきました。栄養状況が体内でどの様に感知され、神経機能に影響するかを明らかにします。

医療  
への  
展開

研究開発成果により、老化によるプロテオスタシスの破綻を介して記憶能が低下する分子機構・神経機能を解明します。さらに、それを制御する栄養状況を同定し、老化や食事習慣がプロテオスタシスを介して記憶能を変化させる生体システムの解明に役立つことが期待されます。また、特定の栄養素や食事習慣が認知症発症予防に繋がることが分かれば、それらの栄養素を含むサプリメントや食品の開発や新たな創薬標的の提示に繋がることが期待されます。

