

研究課題名 加齢に伴う翻訳制御の変容による神経幹細胞の機能低下

研究者氏名 吳 泉 (京都大学 医学研究科 健康加齢医学講座 特定講師)

研究の概要

静止状態にある成体神経幹細胞は、活性化され新生ニューロンを産生する(図1)。そのプロセスの変容は記憶や学習能力の低下など、加齢に伴う脳機能低下の一因とされるが、その原因やメカニズムは不明である。申請者は、加齢に伴う静止状態神経幹細胞の顕著な翻訳停滞を発見(未発表)、これを契機に神経幹細胞活性化・分化における翻訳管理機構の役割と加齢に伴うその変容に焦点を絞った研究を提案する。準備研究では、いったん活性化された加齢幹細胞では翻訳停滞が見られないこと、遺伝子変異による翻訳管理機構の欠損は若い幹細胞の活性化を妨げるが、既に活性化された幹細胞の分化には影響を与えないことなどを見出している(図2)。本研究では、これらの結果を出発点に「翻訳管理の劣化が関わる脳老化仮説」を立案、神経幹細胞の維持・活性化・分化における翻訳管理機構の位置づけを明らかにし、加齢に伴うその機能低下の原因と神経新生への影響を解明する(図3)。これらの疑問を解く中で、幹細胞の老化防止の方策を探索する。

提案研究終了時の達成目標(簡潔に記載)

- 加齢に伴う翻訳能低下が神経幹細胞の維持・活性化に及ぼす影響と仕組みを解明する
- 老化神経幹細胞の翻訳能回復・破綻機構解明による、加齢脳の神経新生能の改善

提案研究の独創性、新規性・優位性(国内外の類似研究との比較のうえ記述)

成体神経幹細胞の静止期・活性化の制御に多くの遺伝子やいくつかの分解系の関与が示され(Leeman et al., 2018 Science; Schaffner et al., 2018, Neuron; Kobayashi et al., 2019 Nature Commun)、老化した酵母と線虫で、翻訳能の低下を観察した先行研究もあるが(Stein KC et al., Nature 2022)、それらの知見は未だ断片的である。本研究は、新たな開発技術で加齢による静止期・活性化幹細胞の翻訳能制御の変化を評価し、翻訳能が欠損した変異マウスを利用することで、神経幹細胞では、すべての細胞で働くはずの翻訳管理機構の欠損が静止状態の幹細胞に特異的に影響を及ぼすことを発見したところに、独創性と新規性がある。また、私の研究は、老化神経幹細胞の翻訳能低下が、静止期からの活性化により回復しうる可能性も鑑み、寿命の長い動物に特有と思われる「老化の遷移状態」の解明と操作にも挑戦するところに、優位性がある。

提案研究の挑戦性

一般的な予想に反して、予備データは翻訳管理機構の欠損が静止状態の幹細胞にしか影響しないことを示唆した。ここから導かれる「翻訳制御劣化が関わる脳の老化仮説」の検証に多様な技術を援用するところ、また、神経幹細胞に内在する特性なのか、それとも他の未知のメカニズムかを検証しようとするところが挑戦的がある。

研究の将来展望

(1)学術研究としての、さきがけ研究成果の将来展開

将来的には、様々な組織幹細胞や体細胞の加齢に伴う翻訳制御の変容を比較することで、老化の普遍的な原理を究明したい。また、老化速度の異なる動物種において、翻訳管理機構の加齢に伴う変化を比較することで、老化の本質的理解への道を拓く。

(2)さきがけ研究成果と社会との将来の接点

脊髄損傷治療に向けた幹細胞の増殖促進技術の創出や、解明される翻訳制御による老化軽減技術を用いた神経変性疾患の治療などの医学応用、また、脳老化の新しい評価法の開発による神経変性疾患の予防・早期発見につなげることができる。

研究領域「加齢による生体変容の基盤的な理解」
(研究総括:三浦正幸 2022年度発足 2期生)

図1 若い脳:

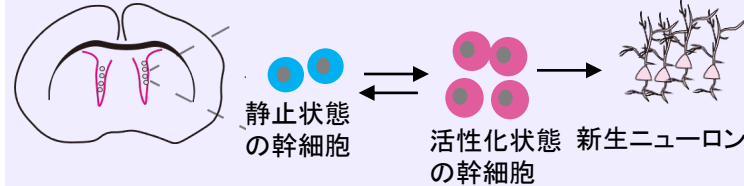


図2 翻訳管理の劣化が関わる脳老化仮説:

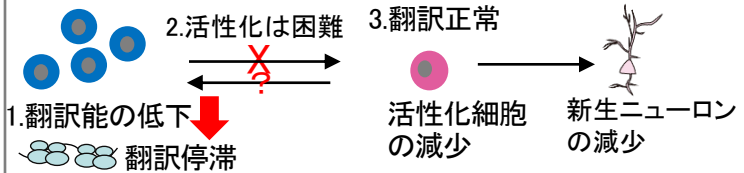
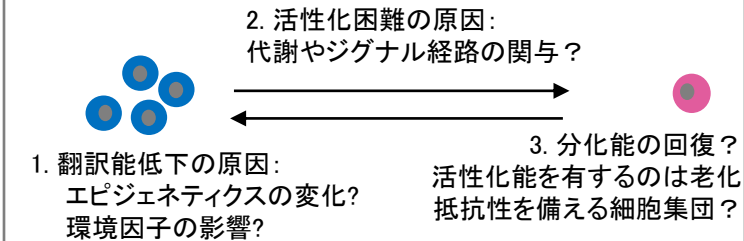


図3 解明したい問題:



目標:

老化機構への翻訳制御の関与と幹細胞老化の回復