

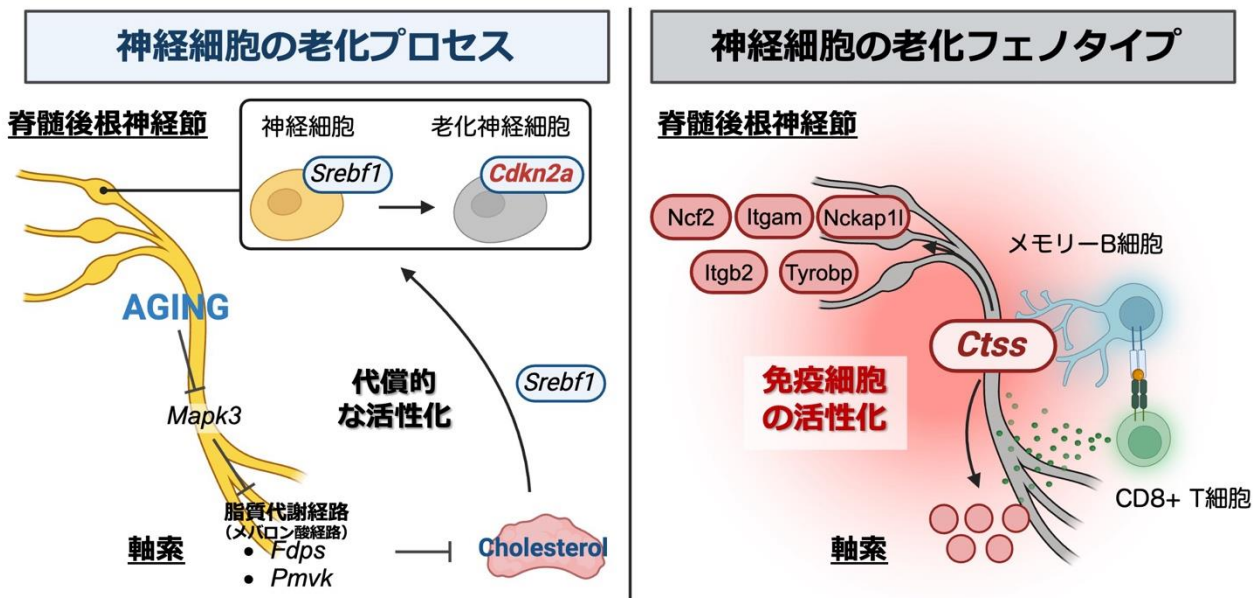
「神経細胞の老化とは？」

神経細胞の老化プロセスと老化フェノタイプを特定

【概要】

神経細胞の老化を引き起こすプロセスおよび老化神経細胞のフェノタイプに関わる遺伝子を、バイオインフォマティクス解析を用いた遺伝子の網羅的かつ統合的なアプローチから明らかにしました。この研究成果は、神経細胞の老化プロセスを遅らせること（アンチエイジング）や、老化した神経細胞がもたらす悪影響を防ぐことのできる医療開発（創薬など）への発展可能性を大いに秘めています。神経の細胞老化は、加齢により生じる様々な神経変性疾患の原因として考えられています。高齢者における神経変性疾患の発症を予防することで、我が国における健康長寿の前進へ寄与することが期待できます。

今回、埼玉県立大学大学院 博士後期課程の川端空、埼玉県立大学 理学療法学科の金村尚彦教授、村田健児准教授らは Harvard medical school の飯島弘貴氏 (Assistant Professor) と協力し、神経細胞の老化プロセスについて、In silico 解析から仮説を見出し、In vivo 研究での検証に成功しました。



神経細胞の老化プロセスと老化フェノタイプ

【研究詳細】

◆研究の背景

加齢に伴い神経組織では、細胞老化をきたした老化神経細胞が蓄積します。老化神経細胞は、炎症を誘発する様々な因子を含む SASP と呼ばれる分泌物を放出します。SASP は、急性炎症を引き起こし神経の再生や回復を促進する有益な面を持ちとともに、老化神経細胞が蓄積し、多量に SASP が放出されると、慢性的に炎症状態が形成されるといった有害な一面も有しています。このような背景から、老化神経細胞を取り除くことで、慢性的な炎症状態を改善しようとする取り組みが行われてきています。近年、老化神経細胞を取り除くことができる老化細胞除去薬の開発が行われ、有益な効果が次々と報告されてます。しかしながら、老化神経細胞を除去してしまうと、老化神経細胞が持つ本来の役割も取り除かれて、長期的に有害な結果を引き起こすことも報告されています。

そこで、加齢により生じる神経細胞の老化を解明し、細胞老化を遅延あるいは老化細胞の悪影響を緩和させることができれば、老化神経細胞がもたらす恩恵のみを受けながら健康的な神経を維持できるのではないかと考えました。そこで、「神経細胞の老化」に関して、神経細胞が老化するプロセスおよび老化神経細胞が及ぼす影響を調査することを目的としました。

◆方法

米国国立バイオテクノロジー情報センターが管理する遺伝子発現プロファイリングのデータベースである遺伝子発現オムニバス (Gene Expression Omnibus: GEO) から、「神経」と「老化」に関連するキーワードを用いて、若い神経細胞と老いた神経細胞を比較した網羅的遺伝子発現データ (神経細胞に存在する全ての遺伝子の発現量データ) を系統的に抽出しました。さらに、若い軸索 (神経細胞の四肢) と老いた軸索を比較した網羅的遺伝子発現データも抽出しました。抽出したデータを整理し、統合して解析を行うことで、若い神経と老いた神経との間に発現差がある複数の遺伝子を見つけました。これらの遺伝子の中には、細胞の老化に関わるとされる遺伝子 (CDKN2A) が含まれていました。そこで、CDKN2A をもとに、発見された遺伝子たちの間にどのようなつながりがあるのか、またこれらの遺伝子たちはどのような生物学的な意味を持つのかを明らかにするために、ネットワーク医学に基づくバイオインフォマティクス解析を実施しました。これらの解析では、神経細胞の老化プロセスに関わる遺伝子ネットワークや生物学的プロセスの推定に留まっていた。そこで、実際に神経細胞の老化が推定されたプロセスに基づき生じるかを明らかにするため、動物モデル (マウス) を用いた追加検証を実施しました。

◆研究の成果

神経細胞の軸索では、加齢に伴い Mapk3 と呼ばれる遺伝子の量が減り、脂質代謝に関わる経路 (メバロン酸経路) が制限されます。このことにより脂質代謝機能が低下すると、神経細胞は脂質代謝機能を改善させるため、代償的に脂質代謝のコントロール遺伝子である Srebf1 を過剰に増加させます。この一連の脂質代謝異常に関わる一連の反応が、細胞老化を引き起こす遺伝子である CDKN2A を活性化させ、神経細胞の老化を加速させることを明らかとしました。さらに、老化した神経細胞は、Ctss と呼ばれる遺伝子を中心として免疫細胞の活性化を引き起こすことが分かりました (特に、メモリー B 細胞や CD8 陽性 T 細胞といった種類の免疫細胞の関与が強く疑われました)。

◆今後の展開

神経細胞の老化が生じるプロセスを特定できたことは、神経細胞の老化を予防する医療開発（創薬など）へとつながります。軸索における脂質代謝の加齢変化をうまく制御することができる、神経細胞の老化を遅らせるあるいは止めることができるかもしれません。また、既に神経細胞が老化してしまった後でも、Ctss を標的に免疫細胞の活性化を抑えることができれば、老化神経細胞による悪影響を最小限にとどめることができるかもしれません。老化した神経細胞を排除するだけでなく、神経細胞の老化とうまく向き合い、健康的な老化へ導くことのできる医療（創薬）や手段（食事や運動）の開発へ発展をさせていきます。

【発表雑誌】

Molecular Neurobiology

【論文タイトル】

Genome-Wide Network Analysis of DRG-Sciatic Nerve Network-Inferred Cellular Senescence and Snescence Phenotype in Peripheral Sensory Neurons

【DOI】

<https://doi.org/10.1007/s12035-024-04666-8>

【著者】

川端空^{1,2}、飯島弘貴^{3,4,6}、金村尚彦⁵、村田健児⁵

【研究グループ】

1. 埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科
2. 日本学術振興会 特別研究員
3. Discovery Center for Musculoskeletal Recovery, Schoen Adams Research Institute at Spaulding, Charlestown, MA, USA
4. Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Harvard Medical School, Boston, MA, USA
5. 埼玉県立大学 保健医療福祉学部 理学療法学科
6. Department of Physical Medicine & Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Charlestown, MA, USA

【問い合わせ先】

村田 健児

埼玉県立大学 保健医療福祉学部 理学療法学科

埼玉県立大学大学院 保健医療福祉学研究科

TEL: 048-973-4734

E-mail: murata-kenji (アットマーク) spu.ac.jp

以上