【基盤研究（S）】
生物系（農学）

研究課題名　脳内成長因子の生理作用と病態に関する研究

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授　西原（にしはら）　真杉（ますぎ）

研　究　分　野：農学
キ　ー　ワ　ー　ド：生理、病態

【研究の背景・目的】

我々は性ステロイド依存的に周生期の脳で発現し、脳の性分化を誘導する分子として、成長因子の一種であるプログラニュリンを同定した。さらに最近、プログラニュリンが成体脳における神経新生に関わる因子であることを見出すとともに、プログラニュリン遺伝子を欠損したマウスを世界で初めて作出し、性行動、攻撃行動、不安傾向などに変化が生じることを明らかにした。この間、プログラニュリンの遺伝子変異がアルツハイマー病に次いで頻度の高い神経変性疾患である前頭側頭葉変性症の一因であることが報告され、改めて脳内における成長因子と病態の関係が大きな注目を集めている。研究分担者の長谷川らは、前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症では、スプライシング関連因子である TDP-43 が異常リン酸化され、変性神経細胞に蓄積していることを見出した。これらの発見は、プログラニュリン遺伝子の変異により TDP-43 が細胞内に蓄積し、神経細胞が変性するというメカニズムの存在を示唆している。本研究は、脳内における成長因子の生理作用に関する基礎的研究と、その遺伝子変異による神経変性疾患に関する神経病理学的な研究を融合させ、神経細胞の生存や変性に関わる成長因子の作用機構を明らかにするとともに、神経変性疾患の発症機序の解明に資することを目的としている。

【研究の方法】

本研究においては成長因子プログラニュリンに焦点を当て、１）成長因子の脳内における生物学的作用とその作用機序、２）成長因子の異常による異常タンパク質の蓄積と神経変性の機序、の２点の解明を目指す。

１）については、我々が作出したプログラニュリン遺伝子欠損マウス等の各種動物モデルを用いて、神経回路形成過程の組織学的解析や、成熟期、老齢期における行動学的解析を行い、神経細胞の各種細胞生物学的現象の制御におけるプログラニュリンの役割を詳細に検討する。また、実験的脳障害や脳虚血を誘導した場合の回復過程や神経新生に対する成長因子の役割についても明らかにする。さらに、神経前駆細胞を培養してプログラニュリンをはじめとする成長因子の細胞内情報伝達機構やそれらにより誘導される遺伝子、タンパク質を解析し、細胞レベルでの成長因子の作用及びその作用機序を解明する。

２）については、成長因子と TDP-43 との関係に焦点を当て、各種の神経変性疾患罹患脳について組織学的解析を行うとともに、TDP-43 の構造やリン酸化部位に関する詳細な生化学的解析を行う。さらに、プログラニュリン遺伝子欠損マウス、TDP-43 トランスジェニックマウス等の各種動物モデル及び細胞モデルを用いて、プログラニュリンの減少による異常リン酸化 TDP-43 の蓄積機構やその細胞障害機構等について解析し、脳内成長因子の異常により誘導される神経変性の分子メカニズムを明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究では、プログラニュリン遺伝子欠損マウスや培養神経前駆細胞を用いた解析により、成長因子の中枢神経系における生物学的役割や細胞内情報伝達系の解明が期待できる。さらに、各種神経変性疾患の神経病理学的解析や TDP-43 を発現する動物モデル、細胞モデルを用いた解析により、脳内成長因子の減少による異常リン酸化 TDP-43 の蓄積機序及び神経変性機序の解明を目指す。プログラニュリンの低下から異常タンパク質の蓄積を経て神経変性に至るカスケードが解明されれば、各種の神経変性疾患の病態解明に対する波及効果は極めて大きく、動物やヒトにおける神経変性疾患一般の予防や治療に関する新たな方法論の確立が期待できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Nedachi T, Nishihara M et al. Progranulin enhances neural progenitor cell proliferation through glycogen synthase kinase 3β phosphorylation. Neuroscience 185, 106-115, 2011.

Ahmed Z, Nishihara M et al. Accelerated lipofuscinosis and ubiquitination in granulin knockout mice suggests a role for progranulin in successful aging. Am J Pathol 177, 311-324, 2010.

【研究期間と研究経費】

平成２３年度－２７年度
１５５，８００千円

【ホームページ等】

http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/seiri/