

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明

東京薬科大学・生命科学部・教授

たなか まさと
田中 正人

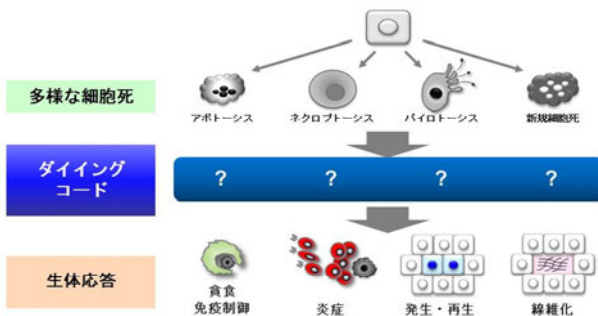
研究課題番号：26110001 研究者番号：00294059

【本領域の目的】

発生や老化の過程で不要となった細胞や生体にとって有害な細胞は、細胞死により排除される。これまで細胞死は、細胞の一生の最終過程であり、生じた死細胞は単に捨て去られる存在であると考えられてきた。ところが近年、この死細胞が実は情報の発信源となり、免疫応答、炎症、修復、再生、線維化といった生体応答の起点となっていることが明らかになりつつある。

さらに、これらの生体応答の起点となる細胞死には複数のプログラムが存在することが分かかってきた。多細胞生物の生理的・病理的現象においては、これら複数の細胞死が補完的にあるいは同時進行的に起きていると考えられ、それぞれの細胞死が起点となる生体応答カスケードを解明することにより、細胞死に伴う生命現象の包括的な理解が可能になると考えられる。

このような背景のもと本領域では、死細胞が発信するメッセージとその役割の解明を通して、“生命情報発信体としての死細胞”という新たなパラダイムの構築を目指す。



細胞死の多様性によるダイニングコードの広がり

【本領域の内容】

本領域では細胞死の分子機構と、それらを起点として惹起される生体応答を解析し、それぞれの細胞死が担う生理的・病理的役割を明らかにすることを旨とする。具体的に、

- 1.種々の細胞死実行機構を分子レベルで明らかにするとともに、検出法やイメージング技術の開発により、各細胞死が、生体内のどのような生理的・病理的状況で起きるのかを明らかにする。
- 2.それぞれの死細胞が発信するメッセージの分子基盤と、それにより起こる生体応答を、死細胞処理、免疫応答、炎症、修復、再生の観点から解明する。

領域内では、各計画研究が互いに相補・協調しながら研究を進めると同時に、領域内で1つの組織傷害モデルを取り上げ、細胞死機構、死細胞処理、炎症、修復、再生研究を専門とする領域メンバーが、各々の立場から素過程を解析し、得られた知見を統合することを試みる。これらの取組により、「細胞の死それ自身だけでなく、死細胞が発信する情報が生体応答を規定する」というコンセプトを確立し、死細胞が多細胞コミュニティの制御とその破綻にどのように関わるのかを包括的に解明する。

【期待される成果と意義】

組織傷害に伴う免疫応答や炎症、修復、再生といった現象では、細胞死を契機としてそれぞれの生体応答カスケードが進行すると考えられる。本領域の推進により、死細胞が発信するメッセージの役割を解明することで、これら生体応答の共通原理の解明が可能となる。さらに、この共通原理は、様々な疾患の病理にも深く関与していると想定されることから、将来的な医学医療への応用として、死細胞が発信するメッセージを標的とした創薬や、これらメッセージを利用した疾患バイオマーカーの開発につながる成果が期待できる。

【キーワード】

計画的（分子により制御された）細胞死：従来、特定の分子によって実行される細胞死はアポトーシスのみであると考えられていたが、最近になって、アポトーシスとは異なる分子によって実行される複数の細胞死が同定され、ネクロプトーシスやパイロトーシスと呼ばれている。

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
953,900千円

【ホームページ等】

<http://www.dying-code.jp>
mtanaka@toyaku.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解

京都大学・大学院地球環境学堂・教授 **もり やすお**
森 泰生

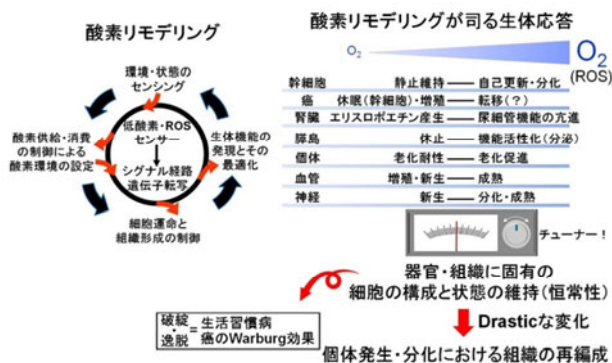
研究課題番号：26111001 研究者番号：80212265

【本領域の目的】

分子状酸素（O₂）は好気性生物の生命維持に必須の物質である。近年、旧来の理解を超えた新たな観点から酸素の生物学的意義を探究する学術分野、「酸素生物学」が勃興しようとしている。

酸素生物学における第一の新たな観点が、生体内に様々なレベルで形成される低酸素環境である。個体レベルにおいて、酸素不足による障害に生存が脅かされぬよう、酸素供給の増加が誘導されることが知られてきた。しかし、低酸素環境自身がむしろ積極的な意義を有している事が示されつつあり、これが酸素に対する先入観を覆そうとしている。第二の観点が、酸素や酸素を起源とする活性酸素種（ROS）や親電子分子種が果たす、シグナル分子としての役割である。近年、生体内の新たな活性分子種が次々と見出されている。しかし、それらは関与しうる現象の一部が明かされたに過ぎず、特定の生体内酸素環境に置かれた系全体の視点からの機構的理解はなされていない。

本領域は上述の背景を進展させ、「生体内の構成細胞が、必要とする最適な酸素濃度領域を能動的に構築する」、即ち、生体の「酸素リモデリング（remodeling）」という独自の概念に立脚し、展開する。そして、それがどのような機序により成立するか、また、どのように細胞に感知され、どのような機構を通して機能の最適化に能動的に活用されるかを、エネルギー代謝、ROSシグナル等に着目し、多面的なアプローチにより解明する。



新たな酸素生物学概念：酸素リモデリング

【本領域の内容】

本領域では、次の3つの研究項目（A01～A03）により組織的で機動力のある研究を推進する。

A01は生体内低酸素環境の形成・感知機構と意義を、エネルギー代謝等の観点から探究する。特

に、プロリンヒドロキシ化酵素（PHD）とその他未知のヒドロキシ化酵素により制御される転写調節因子 Hypoxia-inducible factor や TRP チャネル等、低酸素エフェクター群を探索・追究し、それらを介した急性の或は緩徐な生体応答・病態細胞機能調節機構を解明する。

A02では、酸素が誘導するシグナル経路において、ROS、活性窒素・硫黄種等が仲介する素過程に可逆性を付与する仕組みを解明し、どのように組織・細胞が酸素リモデリングを介して低酸素環境を活用し、機能を最適化するかを追究する。

A03は *in vivo* を指向した低酸素環境、ROS、活性窒素・硫黄種、親電子分子種等の *in vivo* 可視化解析技術を開発し、A01とA02における方法論的基盤を構築する。

【期待される成果と意義】

異分野の先端的融合研究により新たな学術分野である「酸素生物学」が確立し、世界を牽引する独創的な研究成果に繋がると期待出来る。また、本領域での異分野の統合・再構築が、学術レベルの格段の向上・強化を可能にし、共通のプラットフォームである酸素生物学に多様な世代が集結することは、人材育成にも結実する。さらに本領域では、低酸素環境や ROS 等活性分子種の作用機構を解明することで、その制御異常がもたらす生活習慣病、感染・炎症、老化、発癌、神経変性疾患、心不全などの病態解明と抗酸化的な予防対策、治療戦略が可能になる。これらの成果は、少子高齢化の急速な進行や地球レベルでの環境変化への人類の適応等、我が国が抱える難題の克服のために寄与することが期待出来る。

【キーワード】

酸素リモデリング：生体内において、組織・器官とその構成細胞が、必要とする最適な酸素濃度領域を能動的に構築するという概念。

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
1,176,200千円

【ホームページ等】

<http://www.oxygenbiology.net/>
mori@sbchem.kyoto-u.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 行動適応を担う脳神経回路の機能シフト機構

福島県立医科大学・医学部・教授 **こばやし かずと**
小林 和人

研究課題番号：26112001 研究者番号：90211903

【本領域の目的】

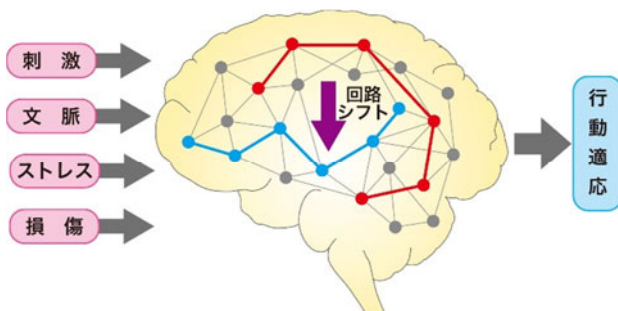
私たちの脳機能の基盤は、膨大な数の神経細胞が結びついたネットワーク（神経回路）です。神経回路は、動物の発達や学習の段階に応じて、ダイナミックな遷移を繰り返すことが知られています。たとえば、試行錯誤によって行動を学ぶオペラント学習において、行動を獲得する過程と、それを獲得した後に習慣的に実行する過程では、行動を媒介する回路が異なることが知られています。また、脳や脊髄の一部の損傷により運動機能が損なわれることがありますが、訓練やリハビリテーションによって機能回復が認められる際、脳内では大規模な回路の再編が次々と誘導されることも知られています。

このような遷移と再編を含めた回路の機能シフトは、環境変化に応じて行動を柔軟に調節するために、また、失われた機能を代償し、回復するために、動物にとって極めて重要な適応戦略となっています。回路機能シフトは個体の生存や種の存続に必須であるにも関わらず、それが何故、どのように起きるのかというメカニズムについては、これまでほとんど研究が進んでいません。

本領域では、神経回路を操作し、解析するための新しい技術を駆使して、行動の調節に重要な神経回路の発達や遷移、回路の損傷に対する機能代償と再編成のメカニズムを明らかにしたいと考えています。

【本領域の内容】

行動の基礎になる神経回路の機能を明らかにするためには、回路を構成する単位である神経細胞や神経路の機能を操作し（回路操作）、脳全体の活動や行動がどのように変化するかを観察することが大切です。その結果として、回路と機能の因果関係を明らかにすることができます。



私たちが開発した特定の神経路の機能を操作する技術を動物モデルに利用し、さらに脳機能の画像化や計算論のアプローチを駆使し、回路の動態の変化を解明します。この変化と行動を結び付けることによって、動物が行動を学習する際、あるいは、それを切り替える際に、神経回路がどのように働くか、そして、機能シフトを起こすのかを研究します。また、脊髄や脳の一部を損傷した場合、回路がどのように再編成を起こし、機能の回復に結び付くのかという脳内機構の解明に迫ります。

【期待される成果と意義】

回路機能の障害は、さまざまな精神・神経疾患の発病や病態に深く関わっています。本領域で取り組む神経回路の機能シフトの研究成果は、学術的な重要性ばかりでなく、臨床医学的にも重要な意義を持ちます。これらの研究成果は、高次脳機能障害の病態を発現するメカニズムや脳や脊髄の損傷後に起こる機能代償のメカニズムについて、神経回路レベルでの理解に結び付きます。詳細な回路動態の解明は、疾患の病態を改善し、回復させるための科学的エビデンスに基づいた合理的な治療法やリハビリテーションのアプローチの開発につながることを期待されます。また、発達や学習の脳内機序を知ることは、効果的な教育・訓練法の開発につながる可能性があります。

【キーワード】

神経回路：神経細胞は細胞体、樹状突起、軸索と呼ばれる構造から成り立ち、軸索の先端である神経終末部位は、次の神経細胞とシナプスを形成します。シナプスでは、神経終末より伝達物質が分泌され、次の神経細胞へ情報を伝達します。

回路操作：遺伝子改変の技術を利用して、特定の神経細胞あるいは神経路の除去や伝達抑制を誘導することができます。また、最近では、光刺激や化学物質を使って目的の細胞の活動を制御することも可能になっています。

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
1,213,600 千円

【ホームページ等】

<http://www.fmu.ac.jp/netshift/>
netshift@fmu.ac.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 ノンコーディング RNA ネオタクソミ

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授 ひろせ てつろう
廣瀬 哲郎

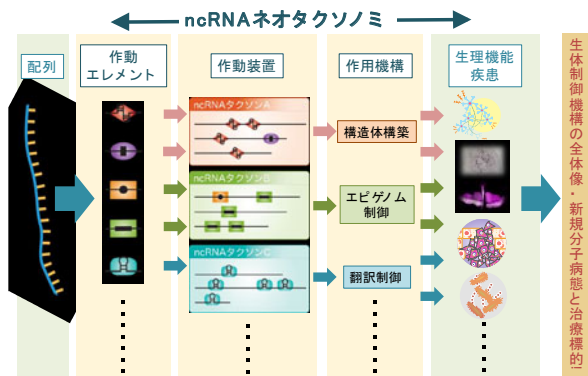
研究課題番号：26113001 研究者番号：30273220

【本領域の目的】

かつて「ジャンク」と考えられていたゲノムの広大なノンコーディング領域から、膨大な数のノンコーディング RNA(ncRNA)が転写され、様々な生命現象において重要な役割を果たしていることが近年明らかになっている。これらの ncRNA 群は、タンパク質が多彩な機能を持つと同様に、それぞれ多様な特性を持っていると考えられる。一方 ncRNA とは、「タンパク質をコードしない RNA」という除外的分類によって一括りにされた雑多な分子群であるため、このような分子群を対象とした研究には、個々の分子の特性を整理し、体系的な研究を推進することが必要不可欠である。本領域では、ncRNA の配列中に潜む多様な機能単位を抽出して整理し、それに基づいた新しい分類体系「ノンコーディング RNA ネオタクソミ」を確立する。これによって、各 ncRNA の特性に応じた機能解析を体系的に進め、ncRNA による生体制御機能の全容を解明することを目的とする。

【本領域の内容】

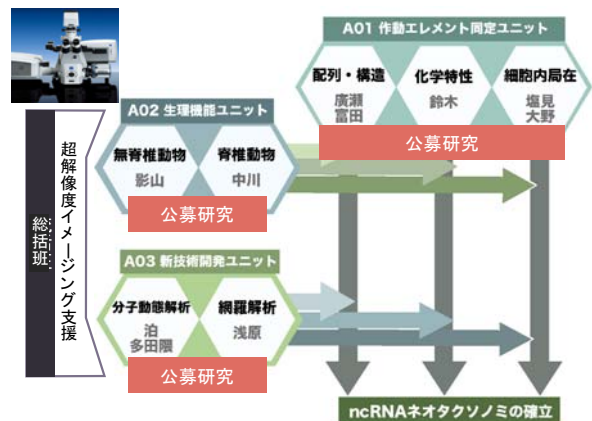
ネオタクソミによるncRNA機能の体系的理解



本領域では、「ノンコーディング RNA ネオタクソミ」の分類指標として、ncRNA の機能単位となる配列要素を「作用エレメント」と呼ぶ。また作用エレメント上に形成される RNA-タンパク質複合体を「作用装置」と呼び、その詳細な機能解析を実施する。そのために、作用エレメントの抽出と探索を行う「作用エレメント同定ユニット(A01)」、作用装置が関わる生理現象を解明する生理機能ユニット(A02)、作用装置の分子動態解析およびゲノムワイドな探索を行うための新技術開発ユニット(A03)を設置する。さらに細胞内 RNA の微細局在解析を強力に推進するために、超解像度顕微鏡を共通機器として設置し、ncRNA 作用装置の詳細な細胞内挙動解析を支援する。上記3ユニ

ットがお互いの研究成果を生かし、各種の作動エレメントと作動装置の分子動態、細胞内挙動、さらに生理機能との対応付けがなされた「ノンコーディング RNA ネオタクソミ」を確立し、ncRNA の機能を体系的に理解することを目指す。

本領域の研究体制



【期待される成果と意義】

「ノンコーディング RNA ネオタクソミ」の確立によって、ncRNA の機能を作動エレメントの組み合わせから推測し、それを検証すること(タンパク質のドメイン構造に基づいた機能予測に相当)が各種 ncRNA において可能となり、ncRNA の研究全体が飛躍的に促進される。また、作用エレメントに基づいて機能的な ncRNA を人為的にデザインしたり、ncRNA 作用装置を標的とした化合物スクリーニングを実施することによって、生体機能をコントロールするための新規ツールの開発が可能になる。また、これらの研究成果は、数多ある ncRNA 毒性に起因する神経疾患などの疾患に対する分子病態の解明や、新規治療ターゲットの開発につながる事が期待される。

【キーワード】

ノンコーディング RNA：ゲノムから産生される RNA の中で、タンパク質情報を含まず、RNA のままで制御機能を発揮する機能分子。

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
1,129,500 千円

【ホームページ等】

<http://ncrna.jp>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 細胞競合：細胞社会を支える適者生存システム

北海道大学・遺伝子病制御研究所・教授

ふじた やすゆき
藤田 恭之

研究課題番号：26114001 研究者番号：50580974

【本領域の目的】

多細胞生命体を構成する細胞社会において、異なる性質を持った細胞間で多彩な「競合」現象が生じることが近年の研究によって明らかになってきた。細胞競合 (cell competition) と名付けられたこの現象が、個体発生における組織構築過程、優良な幹細胞の選別、前がん細胞の排除やがん細胞による正常細胞の排除など、多様な生命プロセスに関わることが示されてきた。しかし、細胞競合の分子機構についてはまだほとんど未解明のまま残されている。また、細胞競合マーカー分子がまだ同定されていないため、細胞競合の関与が見逃されている生命現象や疾患が数多く残されている可能性が高い。そこで本領域では、細胞競合の統合的融合研究拠点を構築することにより、細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌を解明し、それらがどのように多細胞生命体の個体発生や恒常性維持に関わっているのか、またその破綻がどのような疾患や病態を引き起こすのかを明らかにする。

【本領域の内容】

多彩な細胞競合現象の分子機構を包括的に解明し、さまざまな生命現象における機能的関与を明らかにするため、本領域では以下の3つの研究体制を構築する。

- I) 細胞競合を制御する分子メカニズムの解析
- II) 高次個体解析
- III) 数理解析

各計画研究で得られた知見を領域全体で共有し、相互補完的・協調的に共同研究を推進することにより、領域研究を包括的に推進する研究体制を構築する。さらに、計画研究ではカバーできない技術・解析系・モデル生物を用いた研究や、細胞競合と疾患の関連を解析する臨床医学などを公募研究の形で取り込み、本領域のさらなる強化・発展を実現する。これにより、細胞競合の分子機構の全貌解明、細胞競合現象の生理的役割とその破綻による病態発現機構の解明、さらには人為的制御法の基盤確立を目指す。

また本領域では、研究項目はA01のみを設定した。

【期待される成果と意義】

細胞競合を制御する分子メカニズムの全貌が解明され、普遍的に機能する分子が同定されれば細胞競合現象を捉えることが容易になり、新たな生命現象の解明や他の研究分野への応用が飛躍的に進むであろう。さらに、細胞生物学、発生生物学、生理学など基礎生物学の様々な分野や腫瘍学、内科学などの臨床医学に新しい概念と研究スタイルを提供し、我が国の生命科学研究の向上・飛躍につながると期待される。加えて、細胞競合を人為的に制御することにより、がん、再生・移植医療など、様々な医学研究にきわめて大きな波及効果を生み出し、次世代の医療開発につながるものと確信している。

【キーワード】

細胞競合：異なる性質をもつ同種細胞同士が生存を争う現象

【研究期間と研究経費】

平成26年度～30年度
1,215,400千円

【ホームページ等】

<http://cell-competition.com>
yasu@igm.hokudai.ac.jp



【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 ステムセルエイジングから解明する疾患原理

千葉大学・大学院医学研究院・教授 いわま あつし
岩間 厚志

研究課題番号：26115001 研究者番号：70244126

【本領域の目的】

加齢に伴い発症する疾患には、組織の生理的変化である老化が深く関与する。超高齢社会に急増する加齢関連疾患に対応し健康長寿を実現するためには、生理的な老化と加齢関連疾患の統合的な理解が必須である。このような中、近年の幹細胞研究の目覚ましい進歩は、多くの組織が幹細胞システムによる絶え間ない再生機転により維持されていることを明示した。一方、不老と考えられてきた幹細胞には寿命があり、幹細胞あるいは幹細胞ニッチの加齢変化（ステムセルエイジング）が、加齢関連疾患の重要な要因であることが明らかになりつつある。本領域では、この新しい幹細胞研究の成果を基盤に、“ステムセルエイジング”という視点から老化、加齢関連疾患を検証し、『老いと病』という今日的命題の解決に挑む。この目的のために多様な研究者が結集し、老化の本質と疾患原理に新たなパラダイムを提示し、超高齢社会のニーズに対応した新領域を構築する。

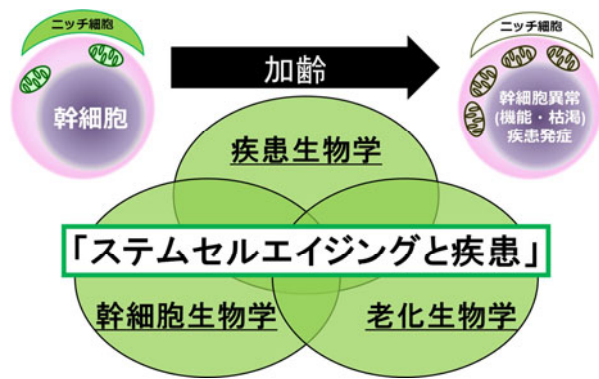


図1 加齢におけるステムセルエイジングの意義

【本領域の内容】

「加齢に伴う疾患は、様々な組織幹細胞における加齢変化をベースに、多様な抗老化システムの破綻によって起こる」との仮説のもと、重層的・複合的アプローチにより、ステムセルエイジングの視点から組織の老化メカニズムと疾患発症原理を解明する。幹細胞の生理的加齢変化を基盤としたアプローチ（ステムセルエイジングの特性研究）と疾患研究からのアプローチ（加齢関連疾患に関わるステムセルエイジングの実態の解明）を統合し、「ステムセルエイジングが加齢に伴う組織・臓器の機能低下や疾患発症にどのように関与するのか」について体系的に研究を推進する。この目的のために、ステムセルエイジングの特性(A01)と加齢関連疾患とステムセルエイジング(A02)から

領域を構成する。A01、A02ともに幹細胞と疾患の関連を加齢という時間軸に沿って理解するものであり、それぞれから得られた知見とともに、A01とA02の横断的な共同研究の成果をフィードバックすることで、領域全体の研究を推進する。

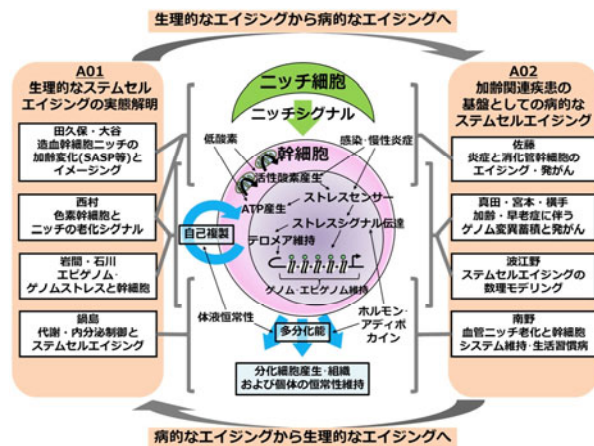


図2 本研究領域の研究体制

【期待される成果と意義】

ステムセルエイジングという新しい観点から、我が国が強みとする幹細胞や老化、疾患などの研究領域を統合し、世界をリードする新しい研究の流れを創出するとともに、海外の活発な老化研究の受け皿としての役割を果たす。得られる成果は、臓器不全や疾患の理解を深め、加齢に伴う疾患予防や早期介入（先制医療）に学術的指針を提供するものであり、医学水準の向上や健康長寿の実現に貢献できる。幹細胞を用いる再生医療に対しても重要な学術的基盤となるものである。

【キーワード】

幹細胞、エイジング、老化、加齢変化、加齢関連疾患

【研究期間と研究経費】

平成26年度－30年度
1,161,300千円

【ホームページ等】

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/molmed/stemcellaging/>
stemcellaging@chiba-u.jp

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 新生鎖の生物学

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授 たくち ひでき
田口 英樹

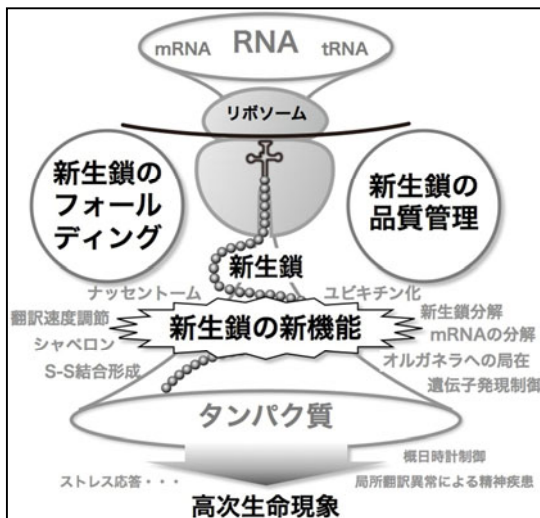
研究課題番号：26116001 研究者番号：40272710

【本領域の目的】

正確な遺伝子発現は生命現象の根幹である。細胞内のタンパク質はいきなり完成するのではなく、mRNA の情報がポリペプチド鎖へと変換される過程で、すべて翻訳途上の新生ポリペプチド鎖（新生鎖）の状態を経過する。従来、新生鎖はポリペプチド合成反応の単なる過渡的な中間体にすぎないと理解されてきたが、最近、新生鎖が自分自身の機能化や品質管理も含めて、細胞全体の生命現象の制御と調節に関わることが明らかになってきた。すなわち、新生鎖そのものが、リボソームをプラットフォームとして、ときには独自の機能を獲得し、積極的にさまざまな生命現象に関与することがわかってきた。さらに、新生鎖の成熟・品質管理機構の破綻が細胞の恒常性を攪乱し、さまざまな疾患の原因となっていることも明らかになりつつある。

このように、新生鎖を主役として、フォールディング、シャペロンといったタンパク質研究と RNA 研究の接点から、新たなバイオロジーが生まれつつあるが、未開拓の分野である。そこで本領域では、新生鎖を主役に据えた「新生鎖の生物学」を設定することで、新生鎖をハブとする遺伝情報発現と細胞機能制御のネットワーク解明および分子機構の理解を目指す。

図：「新生鎖の生物学」の概念



【本領域の内容】

本領域では、新生鎖を介した遺伝子発現制御とその生理機能の解明を目的として、タンパク質研究と RNA 研究を融合させた研究を推進する。具

体的には、新生鎖の生物学という新しい分野を「新生鎖のフォールディング・修飾・局在化」「新生鎖の翻訳速度調節」「新生鎖の品質管理機構」の3つにブレイクダウンし、研究期間内に以下の問いに答えることを目標とする。さらには新世代の新生鎖研究のための方法論にも注力する。

【1. 新生鎖のフォールディング・修飾・局在化】

- ・新生鎖のフォールディングにおける各種シャペロンの連携・役割分担の機構は？
- ・新生鎖ヘジスルフィド結合はどのように導入されるのか？
- ・新生鎖はオルガネラ膜へどのような機構で挿入されるのか？

【2. 新生鎖の翻訳速度調節】

- ・翻訳アレストや翻訳速度微調整の仕組みとその制御機構はどのようなものか？
- ・翻訳アレストの普遍性・生理的意義は何か？

【3. 新生鎖の品質管理機構】

- ・異常 mRNA の品質管理において新生鎖はどのような役割を持つのか？
- ・新生鎖がフォールディングするか分解されるかの運命決定機構はどうなっているのか？

【新生鎖研究の新しい方法論の開発と応用】

- ・tRNA-mRNA リボソームプロファイリング
- ・真核生物の再構築型無細胞翻訳系

【期待される成果と意義】

新生鎖をハブとした正確な遺伝子発現はすべての生命現象の根幹であり、その破綻や異常はさまざまな疾患の原因となる。したがって、本領域による新生鎖の新規生理機能や新生鎖自身の運命決定機構の解明は、その破綻に起因するさまざまな疾患の発症機構の解明に大きく寄与することが期待される。

【キーワード】

新生鎖：DNA が持つ遺伝情報はリボソームというタンパク質-RNA 複合体によってアミノ酸配列に翻訳（変換）される。このとき、tRNA が付加した合成途上のポリペプチド鎖を「新生鎖」と呼ぶ。

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－30 年度
1,221,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/nascentbiology>

【新学術領域研究（研究領域提案型）】

生物系



研究領域名 脳タンパク質老化と認知症制御

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授 **そぶえ げん**
祖父江 元

研究課題番号：26117001 研究者番号：20148315

【本領域の目的】

我が国でも 460 万人にもものぼる認知症の予防と制圧は 21 世紀医学の最も大きな課題である。認知症の主要な分子病態は神経系を構成するタンパク質の生理機能の喪失および毒性・病原性の獲得による神経回路の破綻であり、本領域では、こうした機能タンパク質の毒性獲得のプロセスを「脳タンパク質老化」と定義した。

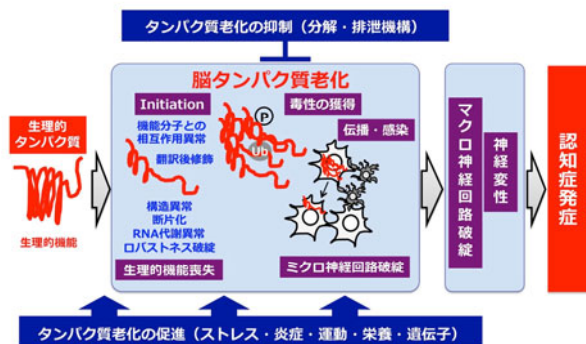


図 1. 脳タンパク質老化と認知症発症

本研究領域は、なぜ脳タンパク質の老化が起こり毒性を獲得するのか、どのように神経回路破綻を来し認知症に至るのか、またどのような治療的介入が最終的な認知症予防につながるのかなど、本質的な疑問に答えるべく、立ち上がった新領域である。脳タンパク質老化を軸に、分子レベルから個体レベルまでを視野に入れ、正常から神経変性に至る変化を次世代型先端技術を駆使して学際的に解析することで、脳におけるタンパク質老化学を切り開くものである。

【本領域の内容】

本研究領域は、認知症に関わる脳タンパク質が健常者においてどう老化し、それがどのように神経変性をもたらし、認知症発症に至るかを明らかにする。ヒト高齢者、霊長類モデル、動物モデル、iPS 細胞などを駆使し、脳機能画像と PET によるタンパク質老化の可視化、分子レベルでのタンパク質老化の病態解析、バイオマーカー、タンパク質老化抑制シーズの開発など、以下の 3 つのグループの研究者が体系的・補完的に研究を推進し、さらに認知症予防と先制治療法の開発を目指す。

本領域は、『脳タンパク質老化と神経回路破綻 (A01)』、『脳タンパク質老化の分子基盤 (A02)』、『脳タンパク質老化に対する治療開発 (A03)』からなる。A01 は脳タンパク質老化と神経回路破綻

のヒトでの可視化と老化タンパク質の特異的 PET イメージング開発、A02 は脳タンパク質老化と神経変性機序解明、脳タンパク質の質的・量的恒常性（ロバストネス）の破綻機序解明、老化タンパク質の蓄積と伝播・分布拡大機序解明、A03 は 2 つの革新的モデル系による脳タンパク質老化機序解明と霊長類の脳イメージングによる脳タンパク質老化の進展解明、その評価系の開発を進めていく。

3 つのグループの研究が有機的に結合して研究することにより、(1) 脳タンパク質老化の開始と病原性獲得メカニズム解明、(2) 老化脳タンパク質の細胞間伝播・感染性獲得メカニズム解明、(3) 脳タンパク質老化による細胞毒性とその抑制メカニズム解明および病態マーカー開発、(4) 脳タンパク質老化の可視化と神経回路破綻解明を進める。

【期待される成果と意義】

本領域は、認知症や神経変性疾患の共通基盤であるタンパク質老化の分子基盤について、基礎から臨床に至る多様な研究者が新たな視点や手法による共同研究等の推進により、また、異なる学問分野の研究者の次世代技術による連携推進により脳タンパク質老化研究領域の新たな展開を目指すものである。本領域の研究の発展が神経科学や医学の研究領域の発展に大きな波及効果をもたらすと考えられる。脳機能タンパク質の機能や動態を解析できる研究者、iPS 細胞や霊長類モデルを作出できる研究者、タンパク質老化の開始・進展・除去の機序を探索できる研究者、病的タンパク質をマウスや霊長類で可視化できる研究者、さらにはヒトのタンパク質老化を評価・検証できる研究者等が集うことにより、multi-disciplinary な新学術領域として当該領域を発展させる。本研究領域の成果は、認知症や脳老化に伴う様々な疾患に対する画期的創薬の創出に繋がることが期待される。

【キーワード】

脳タンパク質老化、学際性、神経回路破綻、タンパク質伝播、超早期病態

【研究期間と研究経費】

平成 26 年度－平成 30 年度
1,169,100 千円

【ホームページ等】

<http://www.protein-dementia.jp/>