

What's new? 一研究室探訪一

信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻・加齢生物学教室

樋口 京一

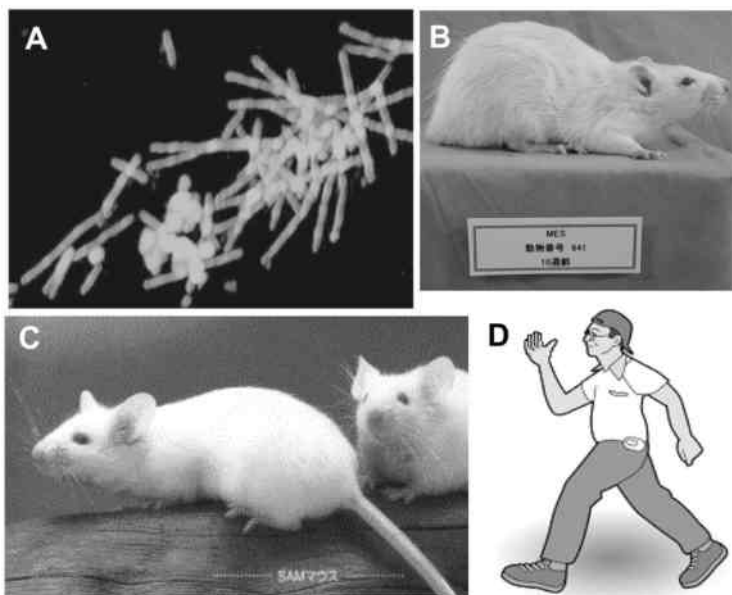
我国は世界で屈指の平均寿命と健康寿命を誇る一方で、超高齢化社会を迎えて様々な医学的、社会的問題を抱えています。その我国の中でも1番の健康長寿県である長野県の信州大学医学系研究科に設置された疾患予防医科学系・加齢生物学教室では、以下の4つの研究テーマを推進し、健全な長寿社会の構築に貢献しようとしています。

① **アミロイドーシスの研究**：アミロイドーシスとは蛋白質が病的構造を取り、アミロイド線維として沈着し生体に障害を与える疾患群です。アルツハイマー病、パーキンソン病、プリオン病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病、家族性アミロイドポリニューロパチー、全身性老人性アミロイドーシス等30種類以上が知られており、高齢化に伴い患者数が急増し、病態の解明と治療法の開発が希求されています。私たちはマウス老化アミロイドーシス等のモデル動物を用いて、プリオン病と類似した『アミロイド線維の伝播』(seeding現象)が、アミロイドーシス発症の重要な要因であることを明らかにしました。本学の第3内科とも協力して、アミロイドーシスの病態、治療に関する基礎研究を行っています(図A)。

② **モデル動物の原因遺伝子の探索**：遺伝性疾患モデルマウス・ラットの原因遺伝子の同定と、疾患発症機構の解明を目指した研究を行っています。遺伝性疾患とは、遺伝子に生じた変異が原因で疾患として現れるもので、その原因遺伝子変異の解明は、疾患の発症機序、遺伝子およびそれにコードされる蛋白質の生体における機能の理解に貢献します。異なる動物種間で同一の遺伝子上に変異をもち、互いに類似した病態を呈する場合もあり、これらの動物はヒト遺伝性疾患のモデルとして治療法の開発の研究等にも有用です。遺伝性疾患モデルマウス・ラットの場合は、“ポジショナルクローニング法”により原因遺伝子を同定します。最近、遺伝性好酸球増多症ラット(MES)の原因が活性酸素種の生成に働くNADPHオキシダーゼの構成サブユニットの一つをコードする*Cyba*遺伝子の機能喪失変異であることや、遺伝性白内障モデルであるナカノマウスの原因がポルフィリン生合成系で働くコプロポルフィリン酸化酵素をコードする*Cpox*遺伝子の機能低下変異であることを明らかにして、これらの遺伝子変異から疾患の発症に至る機序の解明を進めています(図B)。

③ **老化促進モデルマウスを用いた老化、抗老化研究**：老化促進モデルマウス(SAMP)は促進老化、短寿命と様々な加齢性疾患の早期発症を特徴とするマウス系統群(SAMP1, SAMP6, SAMP8, SAMP10)で、加齢に伴う酸化ストレスの亢進、ミトコンドリア機能の減退、さらに様々な遺伝子変異が報告されています。SAMP1マウスを用いて、老化のメカニズムや老化や加齢性疾患を遅延させる方法(特にコエンザイムQ10等のサプリメントや運動等)の研究を行っています(図C)。

④ **運動処方(インターバル速歩)の遺伝解析**：本学スポーツ医科学教室で開発された中・高齢者への運動処方(インターバル速歩)に影響を与える遺伝的要因に関して熟年体育大学の参加者の遺伝解析を行っています(図D)。



A：マウス老化アミロイド線維(AApoAll)の原子間力顕微鏡像。
 B：MES(遺伝性好酸球増多症)ラットは*Cyba*遺伝子の機能喪失変異を持つ。
 C：SAMP1マウス(老化促進モデルマウス)。
 D：運動介入試験(インターバル速歩)の遺伝解析。