

What's new? — 研究室探訪 —

信州大学医学部加齢生物学教室 (信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所・
神経難病学部門, 先端疾患予防学部門)

樋口 京一

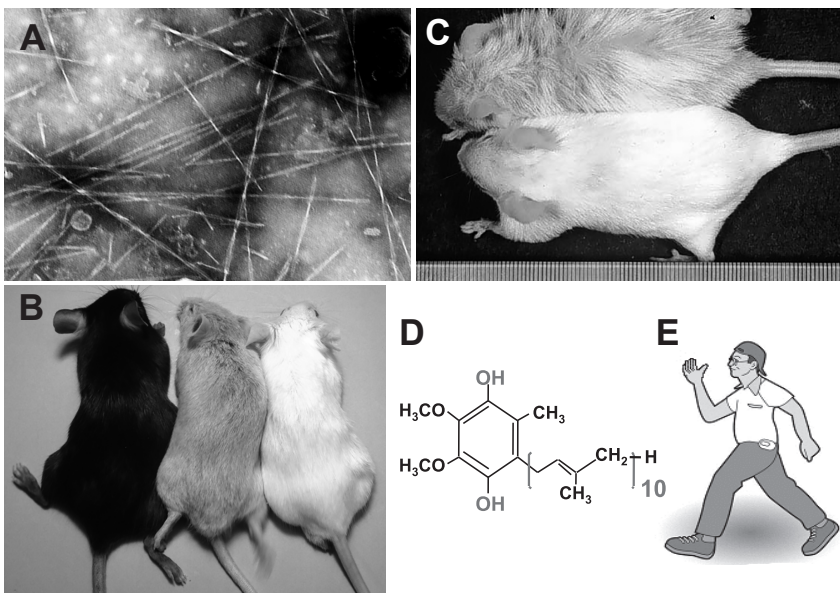
我国は世界で屈指の平均寿命 (Life Span) と健康寿命 (Health Span) を誇る一方で, 超高齢化社会を迎えて様々な医学的, 社会的問題を抱えています。その我国の中でも 1 番の健康長寿県である長野県の信州大学に設置された加齢生物学教室では, 以下の 4 つの研究テーマを推進し, 健全な長寿社会の構築に貢献しようとしています。

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, 糖尿病, 家族性アミロイドポリニューロパチー, 正常型 TTR 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 AApoAII アミロイドーシスや炎症に伴う AA アミロイドーシス等の動物モデルや *in vitro* 線維形成モデルを用いて, 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や病態の進行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 内科やバイオメディカル研究所とも協力して, 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す。自然突然変異 (ミュータント) マウス・ラットの中には, ヒトの遺伝性疾患と類似した病態を呈し, しかもその原因遺伝子もヒトと同一であることがあります。このようなミュータント動物は, 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するのみならず, 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。最近, 本学の皮膚科との共同研究により, 淡毛色とピンク眼を呈する pink-eyed dilution ミュータントマウスの原因が, *Oca2* 遺伝子におけるナンセンス塩基置換突然変異であることを見出し, 病態, および原因遺伝子の同一性から, 本マウスがヒトの oculocutaneous albinism II の真性のモデルであることを明らかにしました (図 B)。

③ **老化促進モデルマウス (SAM) や培養細胞を用いた老化, 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と様々な遺伝子変異が報告されています (図 C)。SAMP 等の疾患モデルや培養細胞を用いて, 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 D)。

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の支援を行っています (図 E)。



A: マウス老化アミロイド線維 (AApoAII) の電子顕微鏡像。
B: pink-eyed dilution ミュータントマウス (中央)。
C: 12カ月齢老化促進モデルマウス, SAMP1 (上) と SAMR1 (下) マウス。
D: 還元型 CoQ10。
E: 運動介入試験 (インターバル速歩) の遺伝解析。