

課題番号 33

アルツハイマー病脳初期病変とシナプス関連物質との関連— マイクロアレーを用いた解析— (2年目)

[1] 組織

代表者：松井 敏史

(独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター)

対応者：荒井 啓行

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

樋口 進 (独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター)

松下 幸生 (独立行政法人国立病院機構久里浜アルコール症センター)

研究費：物件費17万5千円，旅費2万5千円

[2] 研究経過

本研究はアルツハイマー病脳におけるシナプス関連物質のmRNAレベルでのマイクロアレー解析である。申請者らはこれまで平成20年度の共同研究において、アルツハイマー病の初期に神経細胞の脱落および神経原線維変化が生ずる嗅内皮質に注目し、シナプス関連物質であるCa²⁺/calmodulin kinase II (CaMKII α) mRNAの発現がアルツハイマー病脳で低下していることを定量的PCR法によって明らかにし、平成22年度にはin-situ hybridizationで神経原線維変化が生ずるような、変性の生じている神経細胞内では、CamKII α 遺伝子の発現が減少していることが示唆された。さらにアルツハイマー病脳と正常脳からRNAを抽出し、Gene Chip® Human X3Pチップを用いたマイクロアレー解析を行った結果、アルツハイマー病脳と、コントロール群では、mRNAの発現分布が嗅内皮質1層と2層とで異なるものがあり、神経に特異的に発現するNSEや以前報告したCamKII α は、コントロール群では樹状突起が多く存在する1層に多く、逆に、アルツハイマー病脳では神経細胞体が多く存在する2層にとどまっていることが考えられた。

今回はさらにチップ内でのmRNAの解析を行った。

以下研究活動の概要を記す。

本研究の打ち合わせは、10月1日、2月4日(東京)、

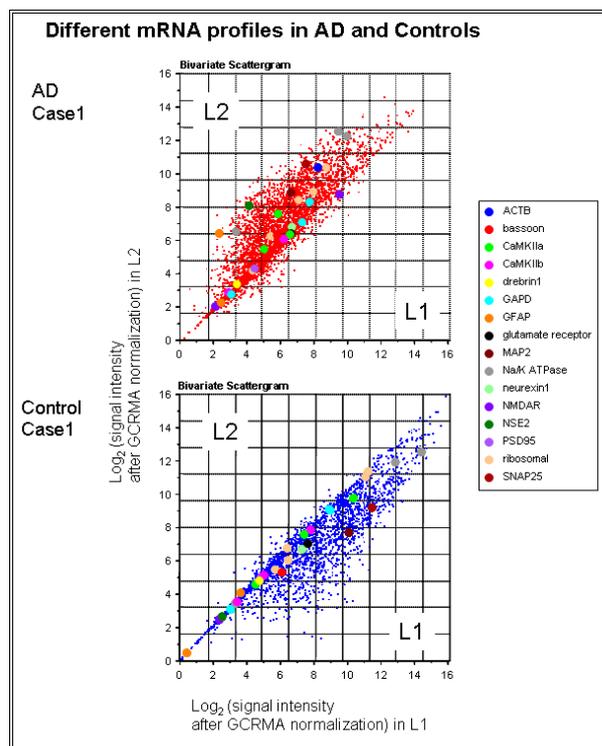
12月8日(仙台)と計3回行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

図のごとく嗅内皮質領域での mRNA 発現パターンを見ると、正常脳では1層に mRNA の発現が多くみとめられるのに比較し、AD 脳では第2層にとどまっていた。

(3-2) 波及効果と発展性など



嗅内皮質は海馬一歯状回にいたる記憶回路のgatewayの上流を形成し、アルツハイマー病初期より神経細胞の脱落および神経原線維が観察されることから、特にこの部位でのシナプス関連物質の動向は直接アルツハイマー病の症状に直結するものと考えられる。画像上もこの嗅内皮質の萎縮はアルツハイマー病の診断マーカーとして注目されている。Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)アルツハイマー病大規模縦断臨床研究により画像・髄液マーカー・神経心理検査とアルツハイマー病の初期像との関連がより詳細に解明されると思われる。したが

って本研究はJADNIの病理学的な根拠を与える研究とも位置づけている。今後は多数のmRNAの発現を機能ごとに解析する予定である。

また今後のJ-ADNIの進展により、アルツハイマー病に至る経過において、脳の形態的あるいは機能的に低下するその関心領域が具体的に絞られてくるものと考えられる。さらには本研究の今後により新たに見出される、アルツハイマー病に特に関係するシナプス関連物質とその病理的特異部は、今後の画像・臨床マーカーにフィードバックされることが期待される。

[4] 成果資料
投稿準備中である。