

## 加齢による中枢神経回路の変遷と再構成を検証する

### [1] 組織

代表者：藤山 文乃  
(北海道大学大学院医学研究院)

対応者：田中 耕三  
(東北大学加齢医学研究所)

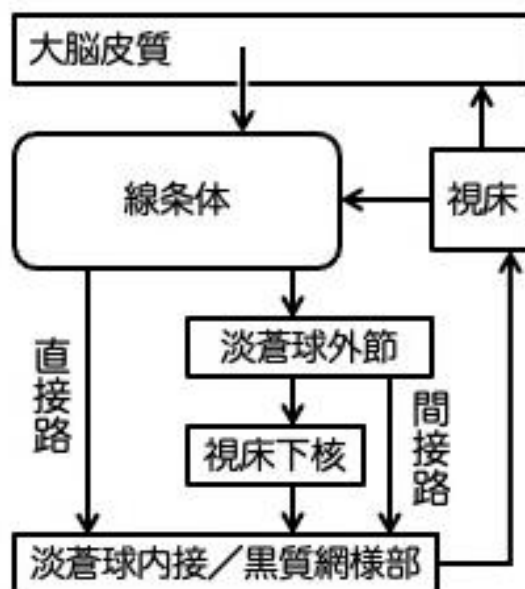
分担者：  
筒井 健一郎 (東北大学生命科学研究科)  
荻部 冬紀 (北海道大学大学院医学研究院)  
平井 康治 (北海道大学大学院医学研究院)  
角野 風子 (北海道大学大学院医学研究院)

研究費：物件費 10 万円

### [2] 研究経過

動物が必ず直面する変化の一つが「加齢」であり、その避けられない変化に対して少しでも望ましい適応を探ることは、これから深刻さを増す高齢化社会において、避けては通れない問題である。また、「加齢」は多くの神経変性疾患のリスクファクターでありながら、加齢と疾患要因とを明確に切り分けて検証する研究はほとんど存在しない。高齢者が神経変性疾患を発症した原因は、特定の神経細胞の変性の結果、神経伝達物質が減少したためだけだろうか？それとも、加齢に伴う身体機能の低下によって、神経回路が組み替えられてきたことも影響しているのだろうか？たとえばパーキンソン病の病態メカニズムを説明する「直接路・間接路スキーム」(右図)を完成させるための実験に使われた多くの動物は、young adult (若年成体)であり、加齢によって神経路が組み替えられている可能性は無視されている。さらに、現在使われている多くのパーキンソン病モデル動物は、中脳黒質のドーパミン神経細胞を急性に損傷させたものがほとんどである。つまり、ドーパミン神経細胞が長い年月をかけて徐々に変性し、その緩徐なドーパミンの減少による影響を補填するために、神経路が組み替えられている可能性もまた、全く無視されている。

本研究では、加齢による中枢神経路の変化を解明するために、老齢のマウスを用い、神経細胞変性と、それに伴う神経回路の変化を解析する目的で研究を計画した。昨年度は、まず研究室で入手可能なマウスを



用いて予備実験を開始した。最終的には、健常な老齢マウス、健常な若齢マウス、老齢マウスの疾患モデル、若齢マウスの疾患モデルを比較したいため、まず、疾患モデルの作成と評価方法を確立した。具体的には、マウスの片側黒質のドーパミン神経細胞を変性させることで片側パーキンソン病モデルを作成し、シリンダーテストやアポモルフィン注入回転テストで行動評価を行い、その後灌流固定し、形態学的解析を行うという実験手法を確立した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

老齢マウスを用いて、大脳基底核領域におけるドーパミン投射の形態学的解析を行った。予想に反して、黒質緻密部のドーパミン細胞の数、線条体におけるドーパミン終末の量は加齢と共に明らかな減少を示さなかった(「超適応」領域会議にて報告)。一方、私たちは尾側線条体の腹側領域で、ドーパミン受容体サブタイプの発現割合が異なる Poor zone が存在すること、さらにこの Poor zone では直接路と間接路の二種類の投射細胞の分布様式が他の線条体領域と大きく異なること、その出力先が淡蒼球外節では尾側部、黒質では外側部に限局することを発見し、論文発表した(Ogata, et al, *Frontiers in Neuroanatomy*, 2022)。

また、この論文の中で、この **Poor zone** はマウスの生後 8 日から認められ、172 週令という老齢マウスでも存在することを報告した。

この発見は、線条体では、二種類の投射細胞が均等に分布し、競争的あるいは拮抗的に働くという従来のモデルを覆すものであるが、その領域が何のために存在するのか、さらに年齢に関わらず保存されているのかという理由はまだわかっていない。現在私たちはこの領域への入出力の解析を進めており、今後も各年齢のマウスを使用させていただき、研究を進めていく予定である。

さらにこの領域の機能を知るためには、研究協力者の筒井教授の行動学的解析との連携も重要になってくる。加齢研の田中教授と筒井教授は、数年来の共同研究体制にある。また、申請者と研究協力者の筒井教授、荻部助教とは、中枢神経回路解析における共同研究の実績がある(Oyama et al., *J Neurosci Methods*, 2013)。

北海道大学医学研究院における動物実験の承認番号は 20-0106、遺伝子組替え実験の承認番号は 2020-019 である。

### (3-2) 波及効果と発展性など

代表者の藤山、分担者の荻部、平井は、現在国際グラントである **HFSP Research Grant** に採択され、海外の 3 教室と共に共同研究を推進している。このテーマは、脳の老化が発達と同様かつ継続的にプログラミングされたものであるか否かを分子遺伝学、解剖学、電気生理学的に解明しようとするものである。この研究は、本申請課題から発展したものであり、今後も老齢マウスの獲得が重要な鍵となる。

### [4] 成果資料

本文中に示した Ogata, et al, *Frontiers in Neuroanatomy*, 2022 は老齢マウスを用いたものではあるが、本課題から供給されたマウスではないため、現時点では共同研究としての成果資料はまだない。