

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：37130

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K07111

研究課題名(和文) 神経特異的ホスホチロシンシグナルアダプター ShcB, ShcC の分子機能解析

研究課題名(英文) Molecular analysis of neural-specific phosphotyrosine signal adaptor, ShcB and ShcC

研究代表者

森 望 (Mori, Nozomu)

福岡国際医療福祉大学・医療学部・教授

研究者番号：00130394

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：寿命遺伝子が脳の老化制御に関わるかについては知見が乏しい。私共は寿命遺伝子の一種である Shc 系分子の脳内での機能性について研究を進めた。ShcB 欠損マウスでは小脳依存性の運動学習が低下し、プルキンエ細胞での長期抑圧(LTD)が消失し、プルキンエ細胞の小胞体 Caイオンのストアが枯渇していることを見出した。ShcBは小胞体へのカルシウムイオンの取込みと濃縮に必要なSERCA2ポンプの機能に必須であることを示した。脳内発現の高い神経特異的ホスホチロシンシグナルアダプターであるShcBとShcCが共に神経可塑性に関与することを解明した。老化脳関連の英文書籍および日本語書籍をとりまとめた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ShcBの機能性を初めて明らかにしたこと、しかもそれが小脳の機能性からみ、具体的にカルシウムイオンの貯蔵システムに必須であることを示したことの学術的意義は大きい。ShcB分子がプルキンエ細胞の小胞体膜上のSERCA2ポンプに直接結合するか否か、今後ShcB-SERCA2の結合性を解明することが重要になる。定年後の異動にともない研究室の閉鎖を余儀なくされ、またコロナ禍で実施できずに終わった研究もあったが、広い観点から寿命遺伝子や老化研究について学術書籍と一般向けの書籍を複数取りまとめた。老化脳や老化研究を一般の人向けにもわかりやすく解説したことの社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：There is a lack of knowledge on whether life span genes are involved in the regulation of brain aging. We studied the function of Shc family molecules, a class of longevity genes, in the brain and found that ShcB-deficient mice have impaired cerebellar-dependent motor learning, loss of long-term depression (LTD) in Purkinje cells, and depletion of endoplasmic reticulum Ca ion stores in Purkinje cells, essential for the function of the SERCA2 pump, which is required for Ca ion uptake and concentration in the endoplasmic reticulum. ShcB and ShcC, the two neural-specific phosphotyrosine signaling adaptors in the brain, were shown to be involved in neuroplasticity. We compiled English and Japanese books related to the longevity genes and brain aging.

研究分野：老化脳研究

キーワード：シグナルアダプター カルシウム輸送 チロシンリン酸化 神経細胞 神経可塑性 老化制御 老化脳

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

この20年ほどの研究から生物の寿命制御に密接に関わる遺伝子群があることが明らかになってきたが、それら寿命制御遺伝子が脳の老化制御に如何に関わるかについてはまだ知見が乏しい。私共はこの十数年、この寿命制御遺伝子の一種である Shc 系遺伝子の脳内での機能性について研究を進めてきた。イタリアのミラノ癌研究所の Pelicci らの発見による p66-Shc (その遺伝子欠損マウスは長寿命) に対し、脳・神経系では、ShcA に代わり Sck/ShcB と N-Shc/ShcC が代用されていることがあきらかになってきた。

十年ほど前に、N-Shc/ShcC 欠損マウスは記憶学習能力が亢進し、海馬 CA1 神経のシナプス可塑性(長期増強 LTP)が高いレベルで維持されることを報告した (Miyamoto et al., 2005)。その後の研究で、N-Shc/ShcC はスパインでのアクチン骨格制御に関わることが示され、その仲介分子の探索も進めた。一方、N-Shc 欠損マウスは脳卒中モデルであるカイニン酸投与後の痙攣発作が低く抑えられ、脳海馬での神経細胞死も軽減されることを見出した (Baba et al., 2016)。

これに対し、ShcB の機能については並行して進めてきた実験から、小脳プルキンエ細胞での機能性に関して興味深い結果が得られた (柿澤ら、未発表/関連論文は文献6、13)。ShcB 欠損マウスは小脳依存性の運動学習が低下する。長期抑圧 (LTD) が消失する。しかも、最も驚くことには、神経細胞内の小胞体の Ca^{2+} ストアが枯渇している。さらに、健常マウスでは脱分極刺激のあと、ShcB は分子量 135kD の未知の (チロシンリン酸化された) 蛋白質と強固に結合することもわかってきた。Shc 系分子は PTB と SH2 ドメインをもつ典型的なチロシンリン酸化シグナルにおけるアダプター分子であるので、ShcB による Ca^{2+} ストア制御の分子機構を解明し、それと可塑性との関連性を理解し、pp135 の実体を明らかにすることにより、老化脳における可塑性減退や神経細胞におけるカルシウム恒常性の分子基盤を理解することが可能になる。

成体脳、老化脳の中でニューロンの機能維持に関して Ca^{2+} イオン恒常性の制御は老化制御の観点からも重要で、老化にともなう神経機能の崩れの一旦はこの Ca^{2+} 恒常性の崩れに起因する可能性がある (Foster TC, Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain, *Aging Cell* 6, 319-325 (2007); Thibault O et al., Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: minding the store, *Aging Cell* 6, 307-317 (2007))。そのしくみの中に、Shc 系分子のチロシンリン酸化が関与し、神経老化を制御する可能性がある。

2. 研究の目的

本研究では「神経細胞内の Ca^{2+} ストアの維持」と「 Ca^{2+} 放出制御シグナル系の加齢性変動」を、特に「寿命関連因子である ShcB の機能」を中心に解析を進め、老化脳(老化神経)における「 Ca^{2+} 恒常性」と「神経可塑性」の制御に関する共通メカニズムあるいは関連性を明らかにすることを目的とした。それへ向けて、ShcB 遺伝子欠損マウスのニューロン内部の小胞体カルシウムストアの枯渇の原因を探るとともにその分子基盤を特定する。特に、ShcB-SERCA2-pp135 (詳細は後述) を含む複合体の機能解析が重要と思われた。また、このニューロン内 Ca^{2+} ストアの枯渇は神経可塑性の減退につながる。この事実を元に、 Ca^{2+} 恒常性の崩れが神経可塑性の減退に及ぼす分子機構を特定し、老化脳および神経老化における Ca^{2+} 恒常性と可塑性バランスのあり方を理解したい。

3 . 研究の方法

神経老化の過程における Ca^{2+} 恒常性の維持と崩壊のメカニズムの研究に関して、リン酸化チロシンシグナル伝達のアダプター分子 ShcB の小胞体カルシウムストア制御の分子機構と老化過程におけるその変化および崩壊の分子機構に関する研究を進める。当初以下の3系統の実験を想定した:(A) ShcB 遺伝子欠損マウスを用いた研究、(B) 初代培養神経細胞を用いた研究、(C) ShcB/ShcC ダブル欠損マウスを用いた研究。

4 . 研究成果

(A) については遺伝子改変動物の行動評価と電気生理学的解析、生化学的解析を長崎大学の医学部・第一解剖の講師として在籍していた柿澤昌(現/京都大学薬学部)と進めた。行動解析から運動制御系の異変に気づき、小脳の電気生理学的解析から顆粒細胞の平行線維からプロスタグラン細胞へのシナプス機能性が変化しているらしいことに気づいた。その PF-Pk シナプスの詳細な解析から長期抑圧(LTD)の減退が明確になった。その後、ShcB 周辺の生化学的解析を進めた結果、プルキンエ細胞中のカルシウムストアの枯渇と、ShcB と SERCA2 ポンプの機能連関の発見に行き着いた。以上の結果を取りまとめて2020年の論文(Kakizawa S. et al., Sci. Rep., 2020)として公表した。

(B) については、長崎大学退職後、異動先の福岡国際医療福祉大学医療学部3階の共同実験室スペースに長崎大学から実験機器と研究資材を移設して進める予定としていた。赴任先の学長との間でその方向性が許可されていた。しかし、その後、新しい研究科長の着任後、方針が変更され、赴任先の大学(福岡国際医療福祉大学)では生化学的実験設備の移動、整備が叶わなくなった。また、所属した学科(視能訓練学科)の方針から「脳」よりも「眼」に関係する研究が推奨されるようになった。そのため、(B)および(C)については研究遂行不可能となった。いたしかたなく老化脳における神経可塑性の低下を中心としつつ、これまでの老化研究全般のとりまとめをすることで、これまでの科学者人生の最後となるこの科学研究費の報告書とすることとした。研究者向けの老化の基礎研究の英文書籍を編著者として取りまとめた。寿命遺伝子の研究に関しては、その遺伝子探索の先頭を走った研究者たちの発見物語として、次世代の研究者(の卵)たちへの啓蒙書として科学解説の新書(講談社ブルーバックス)をとりまとめた。また、オランダのフローニンゲン大学の博物館の特別展として企画された西欧での健康長寿の見方を歴史的に俯瞰したものの解説書(蘭語・英文)を翻訳して、西洋での養生訓的な考え方がどのようなものだったか、一般向けの解説書として刊行した。

以上のように、定年退官後の大学の移籍による研究室の閉鎖を余儀なくされたことと、2019年の暮頃から新型コロナによる国内外の学会活動の低迷などにより、当初想定していた研究遂行や研究発表が予定どおりに進まなかったことが多かった。直接経費としての配分額(390万円)のほぼ半分(190万円余)の未使用分はそのまま国庫へ返納することとして、後に続く若い研究者たちの支援へと活用していただけるよう心して、これまでほぼ40年間、老化研究を支援していただいたことに感謝して筆を置く。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 森望	4. 巻 32
2. 論文標題 脳と寿命遺伝子：認知症と精神疾患へのREST遺伝子の関与	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 老年精神医学雑誌	6. 最初と最後の頁 1203-1213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kakizawa Sho, Kishimoto Yasushi, Yamamoto Shinichiro, Onga Kazuko, Yasuda Kunihiko, Miyamoto Yoshiaki, Watanabe Masahiko, Sakai Ryuichi, Mori Nozomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Functional maintenance of calcium store by ShcB adaptor protein in cerebellar Purkinje cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-71414-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 森望	4. 巻 29
2. 論文標題 眼からみる老化脳：HSI カメラによる軽度認知障害(MCI)の未病診断へ向けて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 未病と抗老化	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 森望	4. 巻 140
2. 論文標題 脳・神経の老化：遺伝子発現の精度と統括因子からみる老化脳制御	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 TAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 395-404
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Gen, Inobe Tomonao, Amano Takanori, Murai Kiyohito, Nukina Nobuyuki, Mori Nozomu	4. 巻 8
2. 論文標題 N-Acetyldopamine induces aggresome formation without proteasome inhibition and enhances protein aggregation via p62/SQSTM1 expression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-27872-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Gen, Matsumoto Kazuki, Kimura Taeko, Sahara Tetsuya, Higuchi Makoto, Sahara Naruhiko, Mori Nozomu	4. 巻 19
2. 論文標題 Tau Fibril Formation in Cultured Cells Compatible with a Mouse Model of Tauopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1497 ~ 1497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawamura Miwako, Sato Shigeto, Matsumoto Gen, Fukuda Takahiro, Shiba-Fukushima Kahori, Noda Sachiko, Takanashi Masashi, Mori Nozomu, Hattori Nobutaka	4. 巻 699
2. 論文標題 Loss of nuclear REST/NRSF in aged-dopaminergic neurons in Parkinson's disease patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 59 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.01.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松本弦、森望	4. 巻 32
2. 論文標題 超解像蛍光顕微鏡でみるアグリファジーと凝集化タウ	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 2-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 森望
2. 発表標題 オランダ絵画にみる解剖学:阿蘭陀外科医のサージカルトレーニングとしての解剖学教育
3. 学会等名 日本解剖学会（第127回）（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Nozomu Mori
2. 発表標題 Gene regulatory elements emerged behind the evolving intelligence and longevity
3. 学会等名 COH-NU Joint Lectures: Evolution, Reproduction, and Immune Recognition (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nozomu Mori
2. 発表標題 Gene regulatory elements emerged behind the evolving intelligence and longevity
3. 学会等名 Special symposium in commemoration of Dr. Susumu Ohno after 20 years of his passing (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森望
2. 発表標題 タウオパチー細胞モデルの樹立: マウス培養細胞におけるタウフィブリル形成
3. 学会等名 未病と抗老化
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto G, Sahara N, Ishibashi D, Nishida N, Mori N
2. 発表標題 Prion-like propagation of filamentous tau inclusions in cultured neuronal cells
3. 学会等名 Asia Pacific Prion Symposium (APPS2018) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森望
2. 発表標題 REST : 老化脳制御因子からみる神経変性と寿命制御の交差点
3. 学会等名 第37回 日本認知症学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Murai K, Matsumoto G, Fuchino M, Mori N
2. 発表標題 Transcriptome analysis by CAGE-seq in the young and old cultured neurons
3. 学会等名 Society for Neuroscience (北米神経科学会) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森望
2. 発表標題 脳・神経の老化 : 遺伝子発現とタンパク質凝集からみる老化脳制御
3. 学会等名 日本薬学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 Rina Knoeff (編著)、森臨 (翻訳)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 原書房	5. 総ページ数 239
3. 書名 老いと健康の文化史：西洋式養生訓のあゆみ	

1. 著者名 フランク イベマ、トーマス ファン ヒューリック、森 望、セバスティアン カンプ	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京大学出版会	5. 総ページ数 288
3. 書名 オランダ絵画にみる解剖学 阿蘭陀外科医の源流をたどる	

1. 著者名 森 望	4. 発行年 2021年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 272
3. 書名 寿命遺伝子 なぜ老いるのか 何が長寿を導くのか	

1. 著者名 Mori N (ed.) et al.	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 415
3. 書名 Aging Mechanisms II: Longevity, Metabolism, and Brain Aging	

〔産業財産権〕

〔その他〕

福岡国際医療福祉大学・学科紹介・教員紹介
<https://fiuhw.takagigakuen.ac.jp/staff/761/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------