

脳の老化におけるトランスクリプトーム・エピゲノムの解析

東京大学 定量生命科学研究所
分子神経生物学研究分野

岸 雄介

年齢を重ねるにつれて、様々な組織の機能は低下する。脳も例外ではなく、ハエからヒトに至るまで多くの種において、記憶や認知機能が衰える。このような脳の老化の原因を究明することは、現代の高齢化社会において人々が長く健康に生きるための非常に重要な課題である。

エピゲノムは、ヒストンや DNA の化学修飾を通じて、細胞が過去に経験した出来事を記録する細胞内の仕組みである。そのため、多くの組織の老化においてエピゲノムの役割が調べられてきた。例えば、DNA のメチル化パターンは組織の老化の最も良い指標となることが知られている。しかしながら、脳の老化プロセスにおいて、特に脳内のシグナル伝達で重要な役割を果たすニューロンのエピゲノムがどのように変化し、脳の老化においてどのような役割を果たしているのかについては、まだ十分に理解されていない。

ニューロンの老化におけるエピゲノムの役割を明らかにするために、我々の研究グループはマウスモデルを用いてエピゲノム解析を行ってきた。具体的には、7 週齢および 2 歳以上のマウスの大脳皮質と海馬からニューロンの核を単離し、RNA-seq を用いた遺伝子発現解析に加えて、シングル核マルチオーム (RNA + ATAC) 解析や、6 種類以上のヒストン修飾の網羅的プロファイリングを行った。その結果、ニューロンのエピゲノム状態は、他の組織の老化と同様に、老化過程で劇的に変化することが明らかになった。我々は現在、これらのエピゲノム変化の役割について調査を進めており、本発表では脳の老化における神経細胞のエピゲノムの役割について議論したい。

<参考文献>

1. Sugai A, Moridono H, Bilgic M, Gotoh Y & Kishi Y*. (2025) Age-associated microglia populations identified from several single cell transcriptome data. *bioRxiv*, 10.1101/2025.07.28.665226
2. Bilgic M, Obata R, Panfil V-I, Zhu Z, Saeki M, Gotoh Y & Kishi Y*. (2025) Age-associated transcriptomic and epigenetic alterations in mouse hippocampus. *Aging Cell*, 24(11):e70233
3. Frey T, Murakami T, Maki K, Kawaue T, Tani N, Sugai A, Nakazawa N, Ishiguro K, Adachi T, Kengaku M, Ohki K, Gotoh Y & Kishi Y*. (2023) Age-associated reduction of nuclear shape dynamics in excitatory neurons of the visual cortex. *Aging Cell*, 22(9):e13925