

【学位論文審査の要旨】

1 研究の目的

世界中で超高齢化社会が進行し、人生 100 年時代を迎えようとしている。我々の思考・記憶・行動などを司る脳の機能は、誰しも歳を重ねることで低下していく。また、アルツハイマー病（AD）などの進行性神経変性疾患の発症リスクも加齢に伴い増大する。そのため健康寿命の延伸のためには、脳の老化を防ぐことが重要であると考えられる。脳の大きさは体全体に対してわずか 2%だが、エネルギー消費量は全身の 20-25%と言われており、脳は最もエネルギーを必要とする器官であり、特に脳の高次機能を司る神経細胞は、エネルギー（ATP）をたくさん消費する細胞である。神経細胞内では、糖代謝によって ATP が作られる。しかし、加齢した脳や AD などの加齢性神経疾患患者の脳内では糖代謝が低下することが報告されている。また糖尿病や肥満が AD の発症リスクを約 2 倍も増加させるという疫学的知見から、細胞への糖の取り込みが低下する糖代謝異常は特に AD リスク因子として注目されている。しかしその一方で、血糖値を下げる食事制限により糖の細胞内への取り込みを阻害すると、寿命が延びることが知られている。このように老化や神経変性疾患における脳内の糖代謝変化の役割については相反する知見があったが、この矛盾に対する説明はなかった。そこで岡は、加齢による脳内の糖代謝変化と個体の老化および神経変性疾患との関係について、モデル動物であるショウジョウバエを用いて調べた。

2 研究の方法と結果

Chapter I -脳の老化における糖代謝の役割-

脳の神経細胞内の ATP 量の加齢に伴う変化を、生きたハエの ATP バイオセンサーによるイメージングで解析し、ATP が加齢により低下していることを見つけた。ATP が低下する仕組みを調べたところ、神経細胞への糖取り込みが低下し、ATP をつくる解糖系やミトコンドリアの機能も低下していることがわかった。そこで、糖の細胞内への取り込み口の役割をするグルコーストランスポーター（GLUT）を神経細胞特異的に強制発現させ、神経細胞内への糖取り込みを促進したところ、加齢による ATP 減少は抑制された。神経細胞内への糖取り込みを促進し ATP 減少を抑制した個体では、加齢に伴って起きる運動機能低下の緩和がみられ、また寿命も延伸した。これらより、脳神経細胞での ATP 欠乏を防げば、個体の老化を緩和できることを明らかにした。神経細胞特異的に GLUT を強制発現させた個体を、食餌制限下で飼育すると、糖取り込みのみまたは食餌制限のみに比べて、さらに寿命が延びた。この結果から、脳神経細胞への糖の取り込みが、個体の老化に重要な役割を果たしていることがわかった。

Chapter II -神経変性疾患における糖代謝の役割-

さらに、老化による糖代謝低下が疾患に関わるかを、アルツハイマー病（AD）などの神経変性疾患の発症に関わるメカニズムであるタウタンパク質の異常リン酸化および蓄積がみられるショウジョウバエ AD モデルを用いて調べた。視細胞にヒトタウを発現させた

個体では、神経細胞死がみられる。しかし、GLUT を共発現させた個体では、タウによる神経細胞死が抑制されていることがわかった。このとき、GLUT の強制発現はタウのリン酸化や蓄積には影響を与えていないことから、糖取り込みの促進はタウ病理の下流で神経細胞死を抑制していることがわかった。次に糖取り込みの促進による神経細胞死の抑制メカニズムを調べたところ、タウを発現させた個体では、グリア細胞の分泌する毒性サイトカインの遺伝子発現が上昇しているが、GLUT 共発現個体ではそれらの一部の遺伝子発現が抑制されていた。また、視細胞にタウを発現させた時に封入体様な構造がみられるが、グリア細胞の貪食作用に必要な受容体 Draper または NimC4 をノックダウンするとその構造が減少した。同様に GLUT を共発現させた個体でも、タウによる封入体様構造がみられなくなることがわかった。このことから、糖取り込みの促進は、タウが引き起こすグリア細胞による貪食作用の活性化を抑え、神経細胞死を緩和していることがわかった。本論文から、糖代謝の促進は脳だけでなく個体レベルでの老化を緩和することができ、さらには神経変性疾患に対しても保護的な役割を果たすことが明らかになった。

3 審査の結果

8月17日、論文審査会がオンラインで行われた。審査会で、ショウジョウバエをモデル動物として使用する利点、ショウジョウバエにおける脳内への糖取り込みの仕組み、神経細胞とグリア細胞との相互作用、eiger/JNK 経路についての質問があったが、岡はそれらに論理的に回答することができた。本論文は、脳老化と疾患におけるグルコース代謝の役割についての新規な発見であり、この研究分野に重要な知見を加えるものであり、博士の学位に十分値する内容であると考えられる。

minor points として、上記の点についての議論を加筆すること、また以下の修正が指摘された。

- ・論文内の遺伝子表記をイタリック体に統一すること
- ・引用論文に漏れがあるので含めること
- ・ショウジョウバエの眼の大きさの定性方法を記載すること

4 最終試験の結果

博士論文として相応しい内容であり、すでに学術誌に査読つき論文一報が発表されている (iScience 24, 101979, January 22, 2021)。よって合格と認める。