

サル前頭連合野の老化に伴う脳内機能分子 の遺伝子発現変化と認知機能との関連

(研究課題番号 12680772)

平成12年度～平成13年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))
研究成果報告書

平成14年3月

研究代表者 林 基治
(京都大学霊長類研究所教授)

はしがき

日本は高齢化社会に向かいつつあり、今後アルツハイマー病や老化に伴う痴呆症患者の数は増加することが予想され、社会問題のひとつとなつてきている。従つて脳老化の分子メカニズムを解明することは、現在重要かつ緊急な研究課題である。サルとヒトの脳は、解剖学的にも発生学的にも類似し、また老化過程においても脳内に老人斑が観察されるなどの共通点が多い。従つて老齡マカクサルはヒトの老化モデルとして最適と考えられる。

本研究の目的は、霊長類（マカクサル）の脳老化に伴う脳内機能分子の発現変化と認知機能がどのように関連しているのかを究明することである。脳内機能分子として、神経回路網の形成や学習記憶に深く関与することの知られている脳由来神経栄養因子（BDNF）とその受容体（TrkB）に注目した。まず脳老化にともなつて BDNF タンパク質がどのように変化するのかを調べた。その結果、10 才のニホンザル前頭連合野（FD 野）において、BDNF は II、III、V、VI 層における錐体細胞に含有されていた。26 才以上の老齡ザルにおいては、BDNF の免疫活性は顕著に減少した。さらに前頭連合野が関与していると思われる連続位置逆転課題を 6 才、10 才および 25、27、28 才のニホンザルに学習させた結果、加齢とともに学習能力の低下が観察された。これらのサルの脳を採取し、現在 BDNF の免疫組織化学を行っている。また前頭連合野と深いつながりのある海馬の顆粒細胞、CA3、CA2、CA1、海馬台の錐体細胞や嗅内野細胞における BDNF 活性を、10 才（成熟期）と 25 才以上（老齡期）のサルとで比較すると、25 歳以上では BDNF タンパク質量は顕著に減少していた（Brain Res. 918:191, 2001）。一方 TrkB の中でチロシンキナーゼをもつ TK+と欠損している TK-が、発達に伴い BDNF によってどのようなダイマーを形成するのか調べた結果、胎生期までは TK+/TK+のホモダイマーが、生後は TK-のホモダイマーと TK+/TK-ヘテロダイマーが形成されることが明らかとなり、BDNF のシグナル伝達は脳の加齢とともに顕著に変化することが予想された（J. Neurosci. Res. 65:463, 2001）。

更に 2000 年の 11 月には国際会議「Development and aging of primates」を主催し、内外の研究者とサルの脳老化に関する研究の現状を把握するとともに、若い研究者に研究発表の場を提供出来たことも本研究の重要な成果のひとつであった。

研究組織

研究代表者 : 林 基治 (京都大学霊長類研究所教授)

配分額

(金額単位: 千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 12 年度	2, 500	0	2, 500
平成 13 年度	1, 200	0	1, 200
総 計	3, 700	0	3, 700

研究発表

(1) 学会誌等

Hayashi M., Mitsunaga F., Itoh M., Shimizu K. and Yamashita A.

Development of full-length TrkB-immunoreactive structures in the prefrontal and visual cortices of the macaque monkey. *Anat. Embryol.* 201: 139-147 (2000)

Ohira K., Maekawa S. and Hayashi M.

Absence of TrkB and insulin receptor β in the triton insoluble low-density fraction (raft). *NeuroReport* 11: 1307-1311 (2000)

Higo N., Oishi T., Yamashita A., Matsuda K. and Hayashi M.
Expression of GAP-43 and SCG10 mRNAs in lateral geniculate nucleus of normal and monocularly deprived macaque monkeys.

J. Neurosci. 15: 6030-6038 (2000)

Watakabe A., Fujita H., Hayashi M. and Yamamori T.

Growth/differentiation factor 7 is preferentially expressed in the primary motor area of the monkey neocortex.

J. Neurochem. 76: 1455-1464 (2001)

Hayashi M., Itoh M. and Shimizu K.

The spindle neurons are present in the cingulate cortex of chimpanzee fetus.

Neurosci. Lett. 309: 97-100 (2001)

Ohira K., Shimizu K. and Hayashi M.

TrkB dimerization during development of the prefrontal cortex of the macaque.

J. Neurosci. Res. 65: 463-469 (2001)

Hayashi M., Mitsunaga F., Ohira K. and Shimizu K.
Changes in BDNF-immunoreactive structures in the hippocampal formation of the aged macaque monkey.

Brain Res. 918: 191-196 (2001)

Higo N., Oishi T., Yamashita A., Matsuda K. and Hayashi M.
Expression of MARCKS mRNA in the cerebral cortex of the macaque monkeys: A study with Northern blot analysis and *in situ* hybridization histochemistry.

Cerebral Cortex in press

Oishi T., Higo N., Matsuda K. and Hayashi M.
Postnatal development of SCG10 mRNA levels in the monkey cerebral cortex.

Neurosci. Lett. in press

Hayashi M.

Development and aging of the primate brain - from the viewpoint of neuroactive molecules.

Current Topics in Neurochemistry in press

林 基治

霊長類の脳の発達 - 脳内機能分子の観点から-

Anthropological Science in press

(2) 口頭発表等

Mori T., Shimizu K. and Hayashi M.

Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the adult macaque monkey brain. The 77th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (March, 2000)

林 基治、伊藤麻理子、清水慶子
胎生期チンパンジーの前帯状回における Spindle 細胞について。第 16 回日本霊長類学会大会 (2000 年 7 月)

森 琢磨、清水慶子、林 基治
霊長類小脳、海馬における脳由来神経栄養因子(BDNF)の発達。第 16 回日本霊長類学会大会 (2000 年 7 月)

大平耕司、林 基治
成熟期小脳における TrkB コンパートメント構造。第 16 回日本霊長類学会大会 (2000 年 7 月)

山下大輔、林 基治、山口真二、本間光一
マカクサル中枢神経系における脳由来神経栄養因子の遺伝子発現。第 16 回日本霊長類学会大会 (2000 年 7 月)

Mori T., Shimizu K. and Hayashi M.
Developmental changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the primate cerebral cortex. The Joint-Meetings of the 23rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society and the 10th Annual Meeting of the Japanese Neural Network (September, 2000)

Yamashita D., Yamaguchi S., Homma K., Shimizu K. and Hayashi M.
Study on gene expression of BDNF and NT-3 in the monkey brain. The Joint-Meetings of the 23rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society and the 10th Annual Meeting of

the Japanese Neural Network (September, 2000)

Hayashi M.

Development and aging of neuroactive molecules in macaque monkeys. COE International Symposium "Development and aging of primates" (November, 2000)

Higo N., Oishi T., Yamashita A., Matsuda K. and Hayashi M.
Gene expression of MARCKS is downregulated in the LGN, but not in area 17 of the monocularly deprived macaque monkeys. Soc. of Neuroscience 30th Annual Meeting (November, 2000)

Higo N., Oishi T., Yamashita A., Matsuda K. and Hayashi M.
Expression of MARKS mRNA in the hippocampus and cerebral neocortex of infant and adult macaque monkeys. COE International Symposium "Development and aging of primates" (November, 2000)

Mori T., Shimizu K. and Hayashi M.

Developmental changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the primate cerebral cortex. COE International Symposium "Development and aging of primates" (November, 2000)

Ohira K., Shimizu K. and Hayashi M.

Transition of TrkB dimerization in the developing prefrontal cortex of the macaque monkey. COE International Symposium "Development and aging of primates" (November, 2000)

Yamashita D., Hayashi M., Shimizu K., Yamaguchi S. and

Homma K.

Expression of BDNF and NT-3 mRNA in the monkey brain during development. COE International Symposium "Development and aging of primates" (November, 2000)

森 琢磨、清水慶子、林 基治

霊長類脳における Neurotrophin 4/5 の個体発達。第 78 回日本生理学会大会 (2001 年 3 月)

林 基治

霊長類脳の発達・脳内機能分子の観点から。第 55 回日本人類学会大会 第 17 回日本霊長類学会大会 連合大会 シンポジウム「21 世紀日本人の脳と身体の成長」(2001 年 7 月)

Mori T., Shimizu K. and Hayashi M.

Distribution and development of BDNF and NT4/5 in the primate central nervous system. Soc. of Neuroscience 31st Annual Meeting (November, 2001)

Higo N., Oishi T., Yamashita A., Matsuda K. and Hayashi M.
Expression of protein kinase C substrate (GAP43, MARCKS and neurogranin) mRNAs in the cerebellum of macaque monkey. Soc. of Neuroscience 31st Annual Meeting (November, 2001)