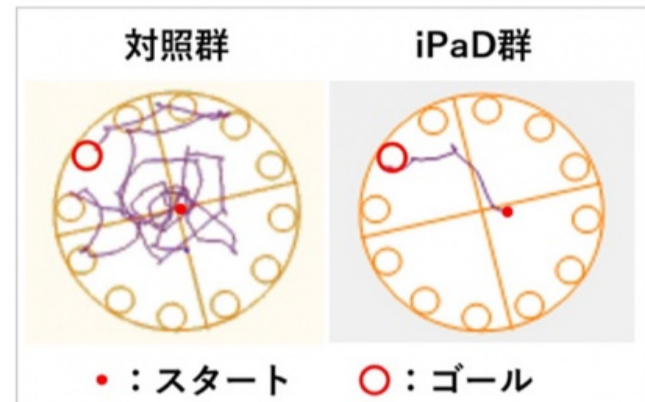


老いた脳“若返り” 理研・奈良先端大・島根大の研究進展

(2026/7/9 05:00)

認知症治療を前進、経済損失抑える

老いた脳の若返りや活性化を目指す研究が進展を見せている。理化学研究所（理研）は認知症を模擬したネズミの認知機能を脳の若返りによって改善することに成功。奈良先端科学技術大学院大学や島根大学は老化の重要因子をそれぞれ発見した。脳の老化は認知症の最大のリスク要因であり、認知症は大きな経済損失を招く。新たな治療法につながる可能性がある若返り研究は、社会・経済の両面で展開が注目される。（梶原洵子）



理研がネズミの空間記憶や学習能力を評価するために行った「バーンス迷路試験」2日目の結果。iPaDを導入した認知症モデルネズミは前日に学習したゴールに効率よく到達した

老いた脳の特徴の一つは、胎児期に神経細胞を大量に作っていた幹細胞が休眠し、新しい神経細胞の産生（神経新生）が大幅に減ることだ。理研の影山龍一郎チームディレクターは長年、幹細胞を活性化して神経新生を増やし、脳を若返らせる研究を進めてきた。

今般、先行研究で開発した幹細胞を活性化する手法「iPaD」を使い、アルツハイマー病（AD）を模擬したネズミで脳に蓄積した異常たんぱく質のアミロイドβを減らし、認知機能の改善に成功した。「新たに作られた神経細胞の半分は約1カ月で死ぬ。アミロイドβは死んだ細胞と一緒に免疫細胞に食べられるとみている」（影山チームディレクター）。

ただし、iPaDは胎児期と老齢期の幹細胞で働く二つの遺伝子を制御する手法のため、効き目は幹細胞がある海馬周辺に限定される。そこでiPaDによって発現が変わる遺伝子を探索。脳に広く発現する「Prkag2」遺伝子の抑制も同じ効果があると突き止めた。「脳全体でも異常たんぱく質除去の効果を発揮できるだろう」（同）。

今後、Prkag2遺伝子の働きを阻害するアンチセンス核酸を開発し、AD治療薬への展開を目指す。アンチセンス核酸は非常に短い1本鎖DNAだ。このため背中から針を刺して脳脊髄液に注入する腰椎穿刺手法で比較的簡単に脳全体に行き渡らせられる利点がある。影山チームディレクターは「他の異常たんぱく質の蓄積を原因とする疾患への効果も調べたい」とする。

奈良先端大の松田泰斗准教授らは、ネズミにおいて神経幹細胞の活性が大幅に低下する6カ月齢までの遺伝子発現などの変化を追跡。幹細胞の活性低下を引き起こすカギが酵素「Setd8」であることを発見した。Setd8の発現が低下すると、老化による変化がほぼ全て起きるため、一連の変化のかなり上流で働く遺伝子とみられる。

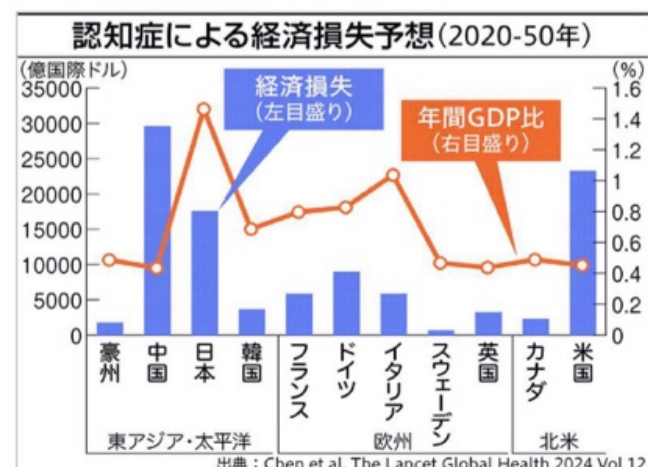
現在、この成果を基に、老化した幹細胞を若返らせるリプログラミング方法の開発を進めている。リプログラミングは特定の細胞を異なる種類の細胞に直接転換する手法だ。松田准教授は先行研究で脳の免疫細胞を神経細胞へ転換することに成功しており、「同じように老化した細胞を若い細胞にできる」。

具体的には、Setd8遺伝子と他の補助的な遺伝子をウイルスベクターで脳に送り込む。Setd8の低下から始まる老化による変化を止め、老化した幹細胞のリプログラミングを目指す。これにより、加齢を原因とするADなどの神経変性疾患の治療へ展開を図る。現在、効果的な導入遺伝子数を精査している。

島根大学の桑子賢一郎准教授は、理研や奈良先端大とは異なる視点で神経細胞の老化に迫る。老齢ネズミの神経細胞で「核膜LINC複合体」が大幅に減っていることに着目。加齢に伴うこの複合体の減少が神経細胞の機能低下の要因だと発見した。

核膜LINC複合体は核膜に存在し、細胞増殖の時に核分裂を制御する役割を担うが、神経細胞は増殖しないため複合体には別の役割が想定される。そこで詳しく調べた結果、老齢の神経細胞では複合体の減少によって核がいびつな形になり、遺伝子発現に影響を及ぼしていた。これにより、神経活動の制御にとって重要な軸索起始部に障害が起き、神経が興奮しにくくなり脳機能が低下していた。

しかし、老齢ネズミの神経細胞に複合体を構成するSun1たんぱく質を補充すると、核や細胞の状態は元に戻り、神経の興奮レベルは若いネズミ並みに回復。記憶力などの低下も抑えられた。「脳老化を抑える新たな予防医学に向けた研究の最初の一步になる」と桑子准教授は話す。



認知症は患者本人の医療費だけでなく、介護者の負担の増大などで大きな経済損失を招く。2024年に医学誌「ランセット・グローバルヘルス」に掲載された論文によると、20—50年の30年間で認知症による日本の国内総生産（GDP）損失率は世界最大の年平均1・463%と推定されている。こうした背景から新薬への期待は大きい。エーザイが米バイオジェンと共同開発したAD治療薬「レケンビ（一般名レカネマブ）」の25年度売上高は前年度比約2倍の880億円だった。

欧米では老化を治療できる病気だとする捉え方も出てきている。脳の若返りや活性化を目指す研究は、創薬などの分野で新たな市場を生む基盤としても注目されそうだ。