

25 ミクログリア活性化エンハンサー変容による脳機能低下

樗木 俊聡

【目的】ミクログリアは脳のマクロファージであり、長寿命で自己複製能に優れ、生涯にわたって細胞数を保っている。若齢期健常脳において、ミクログリアは脳の恒常性維持に貢献しているが、加齢に伴い炎症形質に変化して脳機能低下の一因となる。しかしながら、加齢に伴うミクログリアの当該機能変容の分子基盤は不明である。本研究では、遺伝子発現の定量性に優れた Cap Analysis of Gene Expression (CAGE) 法及びエンハンサーの活性化を高塩基解像度で計測可能な native elongating transcript-CAGE (NET-CAGE) 法を用いて、ライフステージの進行に伴うミクログリアの転写制御変容機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】1 週齢、8 週齢、1 才齢の野生型マウスミクログリアからトータル RNA 及び新生 RNA を抽出、CAGE 法により遺伝子発現を、NET-CAGE 法によりエンハンサー解析を行った。各週齢ミクログリア間で変動のあった遺伝子群を用いて、GOTERM_BP カテゴリーを指標に Gene Ontology (GO) 解析を行った。

【結果】CAGE 法により、8 週齢から 1 歳齢にかけて変動する遺伝子群が検出された。これらの遺伝子群を用いて GO 解析を行ったところ、489 個の遺伝子発現量が $1/2$ 以下に低下し、その中には細胞周期・分化・増殖に関連するものが多く含まれていた。対照的に、717 個の遺伝子発現量が 2 倍以上に増加しており、多くはインターフェロン誘導遺伝子であった。これら遺伝子群はミクログリアの機能変容に関わることが推測された。さらに NET-CAGE 法により活性化エンハンサー解析を行った結果、ライフステージの進行に伴いミクログリアにおいて特徴的に活性化または抑制されるエンハンサー領域が存在することが判明した。今後、Hi-C 法による標的遺伝子解析や当該エンハンサー欠損マウスの作製・解析を行うことにより、ミクログリアの加齢に伴う詳細な転写制御変容機構の解明が期待できる。

ライフステージ進行に伴うミクログリア活性化エンハンサー変容

