

## 論文の内容の要旨

論文題目 加齢脳内における神経新生調節遺伝子の探索

氏名 加瀬義高

### 要旨

哺乳類において脳を含めてさまざまな組織で加齢に伴い幹細胞機能は低下する。この幹細胞の機能低下がどのような機序で起こっているのかは明らかとなっておらず、詳細の解明は幹細胞を用いた再生医療の発展に大きく寄与すると考えられる。哺乳類の成体脳においても神経幹細胞が存在しており、神経新生を行っている神経新生領域が主に2つある。脳室下帯 (Subventricular zone: SVZ) と海馬歯状回顆粒細胞下帯 (Subgranular zone: SGZ)である。両領域における幹細胞機能及び神経新生は加齢とともに減退していくが知られている。しかしこの機序自体は未だ詳細に明らかにはなっておらず、特に老化との関わりは明らかになっていない。

本研究では成体神経新生領域において X が神経幹細胞でなく、神経幹細胞から1段階分化した神経前駆細胞 (Neural progenitor cells: NPCs)特異的に作用し、増殖、細胞老化に重要な役割を担うことを明らかにした。加齢に伴う神経前駆細胞における X の発現変化は神経新生の低下を引き起こすことを示している。

また、神経幹細胞/神経前駆細胞 (NS/PCs) 特異的に X を欠損させると神経新生領域で NPCs の変化を引き起こすことを実証した。in vivo の成体マウス脳内で加齢依存的に X の発現が変化し NPCs の変化が起きることを明らかにした後、成体マウス脳内から単離した神経幹細胞を培養した in vitro の条件下でそのことを模倣することに成功した。さらに加齢マウスの脳内において X の発現を調整することで、加齢により減退した神経新生を若いマウスと同程度にまで回復させることに成功した。

X は神経新生を調節していることが示され、加齢に伴う神経欠損や神経変性疾患からの回復の治療戦略の標的となりうることが示された。このように in vivo での現象を in vitro でも再現できており、X が NPCs の老化を調節する主な細胞内在性の因子であることを示している。これらの結果は加齢個体の脳内の NPCs は、ある一定度可塑性を保持していることをも示唆している。

再生医療への応用を考えた場合、NSCs を強制的に動員することでそれら NSCs が枯渇することが複数の論文で示されており、その点が問題となっている。その点で NPCs がどのようなメカニズムで制御されているのかを解明することは、これからさらに増加が予想される神経変性疾患、脳血管障害の細胞治療確立のためには重要である。上記内容の要旨にあるように本研究で明らかと

なった X の NPCs での役割は中枢神経系疾患治療確立において魅力的な標的であると考えられる。