

審査の結果の要旨

氏名 加瀬 義高

本研究では哺乳類（齧歯類）成体脳において神経新生の加齢依存的な減少の一因を明らかにするためにマウス成体脳での神経幹細胞、神経前駆細胞、神経新生の加齢依存的減少を解析しXとの関わりを示している。in vivoではマウス脳切片を用いて加齢依存的神経新生の減少をXが調整していることを明らかにし、in vitroではマウス由来のNeurosphereで神経前駆細胞がXにより調節されてることを明らかにしたものであり、下記の結果を得ている。

1. 成体マウスにおける新生神経の源である神経幹細胞、神経前駆細胞の加齢に伴う減少が神経新生の減少の原因であることがこれまで報告されており、まずその神経幹細胞、神経前駆細胞の加齢に伴う減少の推移を若年齢及び老化マウス脳切片を用いて明らかにした。そして、その推移に相関してXの発現レベルが変化していることを示した。

2. 神経幹細胞、神経前駆細胞におけるXの役割解析をXを欠損させることで行うと、神経前駆細胞マーカーであるAscl1陽性細胞数がコントロール群と異なっており、神経前駆細胞特異的に調節していることが明らかとなった。神経前駆細胞から生じる神経新生も変化していた。

この知見はin vitroの実験でもin vivoの実験でも同様であった。

3. 加齢マウス由来のNeurosphereでも神経幹細胞、神経前駆細胞におけるXの発現解析を行ない、加齢に伴う神経前駆細胞、神経新生の減少とXの発現変化を確認した。この結果により加齢に伴うXの発現変化が成体脳における神経新生の減少の一因であることが示唆された。

4. さらに加齢マウスの脳内においてXの発現を調整し加齢マウス脳内で減少した神経新生を若年齢マウスと同等にまで回復させることに成功した。また加齢マウス由来Neurosphereにおけるin vitroの実験でもNeurosphereの増殖能を若いマウス由来Neurosphereと同等にまで回復させることに成功した。

以上、本論文は加齢マウス脳内における神経新生の減少の原因の一つを明らかにし、これ

まで報告されていなかった加齢依存的な神経前駆細胞の減少および神経新生減少に関わる遺伝子の存在を明らかにした。本研究は今後の神経再生医療の基礎的知見に重要な役割をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。