

論文審査の結果の要旨

氏名 瀬瀬 大輔

本論文の内容は2部構成になっており、第1部は成体サルにおけるニューロン新生、第2部が脳虚血による成体サルのニューロン新生への影響について述べられている。

第1部については、ヒトやサルなどの霊長類では海馬と嗅球でニューロンが生まれ続けている事が報告されているが、大脳新皮質において成体でもニューロンが生まれ続けているかどうかはハッキリと結論が出ておらず、神経科学の分野において解明すべき主要なテーマの1つであった。そこで本論文で成体のサルを用い詳細な解析方法を用いる事で、大脳新皮質においてニューロンが生まれ続けているのか明らかにしている。また、成体サルの嗅球と海馬においてどの程度のニューロンが生まれ続けているのか定量的な解析も行っている。その結果、大脳新皮質で新生細胞は観察された。そして一見するとニューロンのマーカーである NeuN と共染色しているように見える新生細胞が多く観察された。しかしコンピューター上で得られた観察画像を3次元画像に再構成して詳しく観察することによって、これらは共染色している細胞ではなく、別々の2つの細胞であることを示した。結果として、大脳新皮質においてニューロン新生を示す確固たる証拠は見つからず、健全で成熟したサルにおける大脳新皮質のニューロンの数は安定的であるという説を支持する結果を示している。また、嗅球と海馬ではそれぞれ 680 個/mm^3 と 1800 個/mm^3 のニューロンが新しく生まれており、ニューロンへの分化の割合を見てみると嗅球では全ての新生細

胞のうち 76%が NeuN を発現している成熟したニューロンで、海馬では 40%であることを示している。これらの値をこれまで報告されている齧歯類での新生ニューロンの数と比べてみると、サルでの成体ニューロン新生の数は齧歯類に比べて 1 オーダー程度少ないと推定され、動物種間でニューロンの新生がどの様に変化するのか考える上で貴重なデータであると判断される。

第 2 部では、これまでに嗅球と海馬のニューロン新生を制御するような条件や因子の研究が行われてきている。本論文では医療への応用を視野に入れ、ヒトに系統的に近いサルの局所脳虚血モデルを用いて、脳虚血が与える成体サルの嗅球と海馬でのニューロン新生への影響を調べている。その結果、脳虚血後の嗅球では新生ニューロンの数が 1.9 倍に増え、海馬では 4.6 倍に増えたことを示している。そして、ニューロンへの分化の割合を調べたところ、嗅球では全ての新生細胞のうち 73%が NeuN を発現しているニューロンであり、海馬では 39%であった。また、これらの割合は健常なサルの場合と同じ値であった。これは脳虚血による新生ニューロン数の増加は神経前駆細胞の増殖を増やすことによるものであり、ニューロンへの分化促進によるものではないことを示している。この成体サルで得られた結果はこれまでに報告されているラットでの脳虚血と新生ニューロンのデータと同じような値であり、今後ラットで得られた新生ニューロンに関するデータがヒトにも応用可能であることを示した有益な結果である。また SVZ から線条体への未熟なニューロンの移動を観察している。この移動の距離はごく僅かであり、脳虚血による線条体の損傷をカバーする細胞数ではないが、将来的にこうした未熟なニューロンを機能を持った成熟したニューロンへと分化誘導できるような技術が開発されれば、脳の外傷や神経変性症に対する治療に大きな寄与を果たすものと考えられ、脳の再生医療に対する可能性を見出し

た。

本論文は霊長類における新生ニューロンについての基礎的なデータを示し、新生ニューロンが脳の再生医療の手段として期待できることを示した有意義な内容であると判断できる。したがって、論文提出者は、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。