

# 論文審査の結果の要旨

氏名 相澤 憲

本研究論文はカニクイザルとマウスの海馬神経幹細胞の加齢性変化に焦点を当てている。第1章は神経幹細胞の数と形態について、第2章は機能性ペプチド diazepam binding inhibitor (DBI) の発現量について述べられている。

海馬歯状回の神経幹細胞は、分化して新生ニューロンを生み出し、学習や記憶などの脳機能に深く関与する。しかしながら、海馬ニューロン新生能は年齢と共に低下し、加齢性の脳機能減衰に影響を与えるとされる。高齢脳でのニューロン新生について多くの報告があるが、新生ニューロン産生の出発点である神経幹細胞について高齢脳を用いて調べられた研究は少ない。その多くがマウスなどの小動物を用いた研究であり、将来的にヒト高齢脳の研究へつなげていくための橋渡しとなる大型動物を用いたデータが望まれている。

第1章では、ヒト代替モデル動物としてカニクイザルを使い、海馬歯状回の神経幹細胞の年齢依存的な変化を数と形態を中心に解析した。今回使用したカニクイザルは、3頭の若齢サル（平均5才、ヒト16歳前後に相当）と4頭の老齢サル（平均23才、ヒト70歳前後に相当）である。また、あわせて若齢マウス（6週齢、5匹）と老齢マウス（2才、5匹）を用いることで種間による相違も調査した。

Sox2, GFAP, FABP7 を用いた免疫染色法により、海馬歯状回の神経幹細胞数を計数したところ、若齢サルに比べて老齢サルでは神経幹細胞の数が半減していることが明らかになった。さらに神経幹細胞の突起構造の走行角度と長さを計測して比較したところ、若齢サルに比べて老齢サルの神経幹細胞の突起は水平化、短縮化していることが示された。一方でマウスを用いた同様の解析では、若齢-老齢間において年齢依存的な神経幹細胞の数・形態の変化が観察されず、サルとマウスにおいて加齢性変化の出現に何らかの種差がある可能性が指摘された。

第1章での解析の結果、老齢サル特異的な神経幹細胞の加齢性変化に加え、高齢脳での未成熟ニューロン数の激減を確認した。このことから高齢脳においては、激減してしまう未成熟ニューロン数をいかに保護するかが重要な課題と言える。また、未成熟ニューロンはニューロン新生の促進効果がある GABA 刺激を受ける細胞でもある。先行研究で GABA 作動性アゴニストであるペントバルビタールの投与により、新生ニューロン数が増加することが示されている。その一方で、同じ GABA 作動性アゴニストでも、抗不安薬として多用されるジアゼパムではニューロン新生促進効果が報告されていない。第2章では、GABA 作動性アゴニストによるニューロン新生に注目し、ペントバルビタールとジアゼパムで薬効が異なる理由として、海馬歯状回の神経幹細胞が発現する DBI に

焦点を当てて解析を進めた。

海馬歯状回において主に神経幹細胞が発現する DBI は、ジアゼパムの拮抗阻害分子として働く。そこで、神経幹細胞の DBI によってジアゼパムのニューロン新生促進効果が阻害されているという仮説のもと、海馬歯状回で明瞭な DBI 発現が認められる若齢マウスを用いて、ペントバルビタールとジアゼパムをそれぞれ投与し、海馬での新生ニューロン数を比較した。その結果、ニューロン新生促進効果はペントバルビタールではみられたがジアゼパムではみられなかった。これより、同じ GABA 作動性アゴニストでも、ペントバルビタールとジアゼパムではニューロン新生の促進効果において差異があることがわかった。またこの結果は、海馬神経幹細胞の強い DBI 発現がジアゼパムの薬効を打ち消している可能性を示唆するものであった。

さらに若齢・老齢のサル・マウスを用いて、歯状回の DBI 陽性神経幹細胞数を比較した結果、カニクイザルでは、DBI 陽性の神経幹細胞数が年齢依存的に減少していることが明らかとなった。一方、マウスでは年齢依存的な DBI 陽性神経幹細胞数の減少が観察されず、数・形態変化に加えて、DBI 産生という面においてもサル特異的に神経幹細胞に加齢性変化が生じる可能性が示唆された。

本論文では、動物種によって進行している老化現象に差異がある可能性を、神経幹細胞に注目することで明らかにした。この結果は、今後ヒト高齢者をターゲットにした加齢研究を行う上で、実験小動物とのギャップを埋める貴重なデータを提供すると共に、神経幹細胞の加齢現象が種によって異なる可能性を示した興味深い知見を与えることになった。

なお本論文の内容は、揚山直英、寺尾恵治、および久恒辰博との共同研究である。しかしながら、論文に記した諸データは、論文提出者が主体となって分析及び検証を行った結果得られたものである。したがって、本研究において論文提出者の寄与は十分であると判断する。以上より、博士（生命科学）の学位を授与できると認める。