

研究課題：アルツハイマー型認知症への応用を目指した

海馬神経幹細胞の形成メカニズムの解明

代表研究者：東京医科大学組織・神経解剖学分野・助教 篠原広志

【まとめ】

アルツハイマー型認知症は認知症の約半数を占め、初期に海馬の萎縮が認められる。課題採択者は海馬歯状回における成体期神経幹細胞の形成メカニズムを解明することで、海馬の神経幹細胞を新たに産生させる方法を見いだすことが出来た。

1. 研究の目的

65歳以上の高齢者の4分の1が認知症およびその予備軍であることは、「健康寿命」を大きく阻む社会問題である。本研究では、成体期でもニューロン新生が生じる海馬歯状回において、神経幹細胞の起源や形成機構を解明し、意図的にニューロン新生を生じさせることを目的とする。

2. 研究の方法・経過

神経幹細胞の起源としては、各ステージで電気穿孔法によって細胞標識した生後海馬歯状回の切片に対し、評価を行う。
神経幹細胞を産生・維持するために必

要な因子の探索を行い、検証する。

3. 研究の成果

3-1. 成体期神経幹細胞の起源探索
細胞標識した時期を E12, E14, E16, P1 とし、P15で定量を行った結果、顆粒細胞層下帯に存在し、軟膜側に突起を伸ばした標識細胞が神経幹細胞のマーカーである **BLBP** を発現していることが免疫組織化学によって明らかとなった。

3-2. 成体期神経幹細胞の産生に関わる因子の探索

海馬と大脳皮質のマイクロアレイ解析およびデータベースの情報から、成体期の顆粒細胞層下帯に発現している転写因子 **Hes5** に注目することにした。

3-2. **Hes5** 過剰発現による成体期神経幹細胞の産生実験

P1 の海馬歯状回近傍へ電気穿孔法によって、**Hes5** を強制発現させた。また同細胞が可視化出来るように **GFP**

も細胞へと導入した。P20 でサンプリングを行い、免疫組織化学によって Hes5 強制発現細胞が神経幹細胞のマーカである Sox2 を発現しているかを調べた。Hes5 強制発現細胞は顆粒細胞層下帯付近に存在し (Hoechst は顆粒細胞を示し下方が顆粒細胞層下帯)、Sox2 を発現していることが認められた (図の矢印)。このことから Hes5 を強制発現させた細胞は神経幹細胞としての性質を示すことが示唆された。

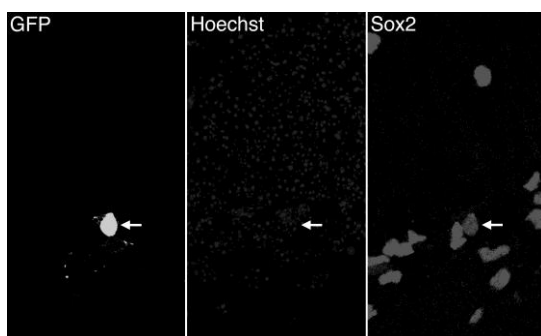


図 Hes5 強制発現細胞の免疫組織化学

5. 研究結果の公表方法

上記に示した課題を含めた研究成果を国際誌 (Journal of neuroscience など) へと投稿する予定である。

4. 今後の課題

本研究によって成体期神経幹細胞の形成メカニズムについて的一端が明らかとなった。今後、さらに解析を行い、アルツハイマー型認知症によって変性が生じた海馬領域へ神経幹細胞を産生し、疾患によって生じる症状が軽減されるかについて解析を行ってきたい。