

2019年5月10日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

加齢に伴う神経新生の低下機構を解明 — 老化による脳萎縮を部分的に防ぐことに成功 —

慶應義塾大学医学部生理学教室の加瀬義高助教、島崎琢也准教授、岡野栄之教授らの研究グループは、このたび、老化に伴う神経新生（注1）能低下の分子機構を解明しました。

哺乳動物では、成体においても日々新たな神経細胞が産出されますが（神経新生）、その源の細胞である神経幹細胞（注2）および神経前駆細胞（注3）（神経細胞へ分化する前段階の細胞）は老化に伴い減少し、神経新生が低下することが知られていました。しかし、なぜ神経幹細胞・前駆細胞が老化に伴い減少するのかは現在までよく分かっていませんでした。

本研究では、マウスを用いて、①p38（注4）というタンパク質が神経前駆細胞のみに働きかけ細胞の自己増殖を活性化すること、②老化にともなう神経幹細胞・前駆細胞におけるp38の発現低下が、神経新生能低下の大きな原因であることをつきとめました。

加えて、p38の発現が大幅に低下した高齢マウス側脳室（注5）周囲の神経幹細胞・前駆細胞にp38を強制的に発現させると、神経前駆細胞が特異的に増加し、神経新生を若いマウスと同レベルまで増加させ、長期的に神経新生を促進して側脳室周囲の脳萎縮（注6）を防ぐことに成功しました。

これまで脳梗塞などで損傷した脳を再生するために、神経幹細胞を活性化して神経新生を促す研究が行われてきましたが、神経幹細胞が分裂を繰り返した結果、神経幹細胞が枯渇し、神経新生も急激に低下するという問題点がありました。p38は神経前駆細胞の自己増殖を促進する一方で、神経幹細胞には作用しないため、神経幹細胞の枯渇を招くことなく長期にわたり有効な神経再生が可能であることが、今回確認されました。

本研究成果は、老化研究の側面だけでなく脳梗塞、認知症、うつ病など神経減少などが原因となっているさまざまな疾患での神経再生へ応用が期待されます。

本研究成果は、2019年5月10日（金）（日本時間）に米科学誌『Stem Cell Reports』（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

1990年代から2000年代初頭にかけて哺乳類成体脳内において組織幹細胞である神経幹細胞・前駆細胞が主に側脳室下帯（注7）と海馬歯状回に存在すること、また、加齢脳内でも神経細胞（ニューロン）が新たに産生されること（神経新生）が可能であることが報告されてきましたが、これらの幹細胞の神経新生能は加齢とともに低下し、その結果、新たに生まれる

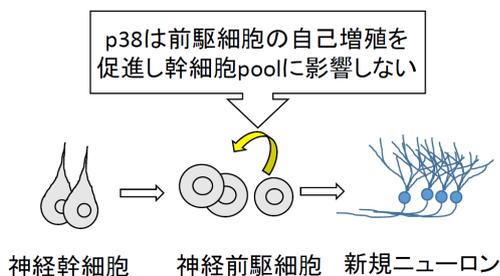
ニューロンが減少し、組織修復能も低下することが知られていました。

近年の広範な研究にもかかわらず、加齢による神経幹細胞数の低下やそれに付随する神経新生低下を調節する分子メカニズムは完全には明らかにされていませんでした。

また、これまで報告されてきた神経幹細胞の活性化による神経再生研究では、直接、神経栄養因子を投与すること、または、移植した間葉系幹細胞からの神経栄養因子分泌により神経再生を試みていました。この場合、神経幹細胞の活性化および神経幹細胞の細胞分裂の末に、神経幹細胞の枯渇を招く恐れがあり、治療後長期にわたってどのような弊害が出てくるのかが不明でした。また、長期間、神経新生が促されるかどうか分かっていないという懸念がありました。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、加齢による神経前駆細胞の自己増殖能低下の原因遺伝子としてp38を同定しました。さらに、老化個体の側脳室脳室下帯においてp38を強制発現させることで、神経前駆細胞を活性化させ、前駆細胞の自己増殖、及び神経新生を引き起こすことに成功しました(図1)。



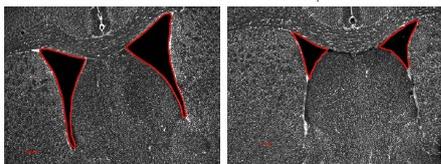
【図1】 p38 の神経新生における役割

加齢による神経前駆細胞の自己増殖能低下の原因遺伝子として p38 を同定。老化個体の側脳室脳室下帯において p38 を強制発現させることで、神経幹細胞に作用させることなく神経前駆細胞のみを活性化させ、前駆細胞の自己増殖、及び神経新生を引き起こす。

これまで、脳内栄養因子や細胞分裂周期に関わる遺伝子の操作により、神経幹細胞の活性化を行うことにより神経再生を誘導する手法が用いられてきましたが、神経幹細胞が細胞分裂を繰り返すことによって、神経幹細胞の枯渇を招くことが示唆されてきました。

一方、p38の発現を維持させることによる神経新生を促す新規手法では、神経幹細胞に作用させることなく、神経前駆細胞のみに自己増殖を促進する効果があるとの結果が得られ、本手法により神経幹細胞の枯渇を招くことはないことが分かりました。

実際に、p38を6か月齢のマウス側脳室脳室下帯において強制発現を開始した1年後に神経幹細胞の枯渇はみられず、老化個体脳実質の萎縮により引き起こされる側脳室の拡大を防ぐことに成功しており、本手法が長期にわたり神経新生を促進可能であることが分かりました(図2)。



【図2】 新規手法による脳実質萎縮の阻害

高齢マウス脳において p38 の発現を維持させることで脳萎縮による起こる側脳室の拡大を防いでいることを示している。

左：無治療の脳、右：p38 の発現を維持した脳

※黒い部分が側脳室を示す

神経幹細胞の活性化に着目した既存の治療研究では、長期にわたる神経新生促進を確認したものはなく、本研究のように神経前駆細胞に着眼し、神経幹細胞の枯渇なしに再生に成功

している報告はありませんでした。そのため、本研究で得られた神経前駆細胞の自己増殖能活性化に関する基礎的知見は、将来にわたる安全で有効な神経再生医療を実現させる上で重要な知見であると考えられます。本研究は、脳梗塞などの脳血管障害に加え、認知症、うつ病などの神経減少が原因となっているさまざまな疾患での神経新生へ応用が期待されます。

3. 特記事項

本研究は、JSPS 科研費 JP18K06469 及び JP26117007 の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル : Involvement of p38 in age-related decline in adult neurogenesis via modulation of Wnt signaling

タイトル和訳 : p38 は Wnt シグナル制御を介して加齢による成体脳神経新生低下に関与している

著者名 : 加瀬義高、大津欣也、島崎琢也*、岡野栄之* (* 責任著者)

掲載誌 : 「Stem Cell Reports」 オンライン版

DOI : 10.1016/j.stemcr.2019.04.010

【用語解説】

(注 1) 神経新生 : 神経細胞 (ニューロン) が新たに生まれる現象のこと。

(注 2) 神経幹細胞 : 自己複製能と神経系の非自己への細胞分裂能を持つ細胞であり、神経前駆細胞へ分化する。加齢とともにその細胞数を減らす。

(注 3) 神経前駆細胞 : 未分化ではあるが神経幹細胞から一段階分化した細胞。同一の細胞へ分裂する自己増殖を行い、最終的には神経へ分化する細胞のこと。加齢とともにその細胞数を減らす。

(注 4) p38 : 一般的には p38 MAP キナーゼ (MAPK) と呼ばれているタンパク質リン酸化酵素の一種であり、さまざまな細胞ストレスに対する細胞応答を制御するシグナル伝達に関与していることが知られており、炎症や細胞ダメージ、加齢に伴いその発現は上昇する。しかし、神経前駆細胞では加齢に伴いその発現は減少し、神経前駆細胞の自己増殖に関わることが今回解明された。

(注 5) 側脳室 (脳室) : 脳脊髄液で満たされている空間。

(注 6) 脳萎縮 (脳室の拡大) : 老化により脳実質の神経細胞が減少し続けると、脳が萎縮するため相対的に脳室が拡大する (図 2 参照)。

(注 7) 側脳室下帯 : 側脳室周囲の神経幹細胞、前駆細胞が存在する部位。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部生理学教室
教授 岡野 栄之（おかの ひでゆき）
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3747 FAX : 03-3357-5445
E-mail: hidokano@keio.jp

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課：鈴木・山崎
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612
E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp
<http://www.med.keio.ac.jp/>

※本リリースのカラー版をご希望の方は
上記までご連絡ください。