

38 早産による神経幹細胞機能低下のメカニズム	澤本 和延
--------------------------------	--------------

【目的】 早産児では、脳に明らかな傷害がないにもかかわらず、運動・認知機能の発達が障害されるケースが知られている。出生時期が早まることにより、脳発達に悪影響を及ぼしている可能性が示唆されているが、その病態や詳細なメカニズムについては十分に研究されていない。最近の研究で、生後の脳における脳発達や可塑性を調節するメカニズムとして、生後脳のニューロン新生が注目されている。哺乳類の側脳室外側壁に位置する脳室下帯では、生後も神経幹細胞が維持されており、新しいニューロン（新生ニューロン）を産生している。新生ニューロンは脳内の目的地まで移動して成熟し、神経回路に組み込まれることで、正常脳発達および脳機能維持のみならず、脳傷害後の神経再生や機能回復に貢献することが明らかになってきた。生後にニューロンを産生する脳室下帯の微小環境（神経幹細胞ニッチ）は、出生と共に形成されることが明らかになっている。このことから、早産が神経幹細胞ニッチの形成および維持に悪影響を及ぼす可能性があるが、その詳細は不明である。そこで本研究では、早産によるニューロン新生低下のメカニズムを解明し、予防・治療開発に貢献することを目的とする。

【方法】 早産モデルマウスにおける脳室下帯のニューロン新生について、免疫組織化学染色法を用いて評価した。新生ニューロンの微細形態について、連続ブロック表面走査型電子顕微鏡を用いた連続切片撮像および3次元立体再構築により解析を行った。また、新生ニューロンにおける一次繊毛の動態は、Arl13b::Venusを導入した新生ニューロンのタイムラプスイメージングにより評価した。さらに、霊長類における生後のニューロン移動の解析には、コモンマーモセットを用いた。

【結果】 早産が生後のニューロン新生に与える影響を調べるために、1日早産モデルマウスの脳を解析した結果、脳室下帯における神経幹細胞の機能が低下したことから、生後のニューロン新生が早産に影響されることが示唆された。神経幹細胞から産生された新生ニューロンの微細形態を3次元的に解析した結果、新生ニューロンには一次繊毛が存在すること、その存在は霊長類でも保存されていることが明らかになった。さらに、生後の霊長類脳における新生ニューロンの移動を理解するために、生後コモンマーモセットの脳を解析した結果、脳室下帯から嗅球および大脳皮質へ移動する新生ニューロンが観察され、マウスおよびヒトの両方と共通した特徴を示すことが明らかになった。研究の成果は、早産による神経幹細胞機能の低下メカニズムを解明し、内在性の神経再生能力を利用した早産児の新規治療法開発へと応用するための基盤となるものである。

早産による神経幹細胞機能の低下

