

**【目的】**哺乳類の脳では、生涯にわたって神経新生が起こることが知られており、記憶・学習や情動行動、脳損傷後の修復・再生などに極めて重要である。脳は脂質を豊富に含む組織であり、脂質の主要な構成成分である脂肪酸は脳機能に深く関与し、近年、神経新生にも重要であることが報告されているものの、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。Elovl family member 6 (Elovl6) は、炭素数 (C) 12~16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 の脂肪酸への伸長に必須の脂肪酸伸長酵素である。Elovl6 は、脂質を豊富に含む組織に高発現しており、脳においても高い発現を有する。これまでの研究から、*Elovl6* 欠損マウスでは、神経新生の低下や、記憶障害等の行動異常が認められることを見出している。本研究では、神経幹細胞における *Elovl6* に着目し、神経幹細胞における *Elovl6* の役割を明らかとし、*Elovl6* による神経新生の制御機構を解明することを目的とした。

**【方法】**主に神経幹細胞に発現する Nestin のプロモーター下に Cre リコンビナーゼを発現させた Nestin-Cre マウスと *Elovl6*<sup>flox/flox</sup> (flox) マウスを交配し、中枢神経特異的 *Elovl6* 欠損 (brain-specific *Elovl6* knockout : BKO) マウスを作製し、解析を行った。また、BKO マウスと flox マウスを交配させ、胎生 14 日目の胎仔の脳皮質、あるいは成体の脳室下帯より神経幹細胞塊 (ニューロスフェア) を調製し、自己複製能や分化を評価した。また、ニューロスフェアのサイズが回復した特定の脂質を多く含む食餌をマウスに与え、神経新生の評価を行った。

**【結果】**BKO のニューロスフェアのサイズは flox と比較して有意に低下することを見出している。また、特定の脂質の添加により、胎生 14 日目から調製した 1 次スフェアでは回復が認められず、1 度継代した 2 次スフェアでサイズの低下が回復することが明らかとなった。そこで、脂質の補充が 1 次あるいは 2 次ニューロスフェアのどちらにおいて重要であるかを検討したところ、2 次ニューロスフェアのみでの補充でサイズの回復が認められた。成体においても、脳室下帯より調製したニューロスフェアでは、BKO マウス由来のニューロスフェアはそのサイズが flox と比較して有意に低下した。したがって、*Elovl6* は発達段階および成体のその両方において重要であることが明らかとなった。さらに、プラグチェックにより妊娠を確認した雌マウスに、ニューロスフェアサイズの回復が認められた脂質を豊富に含む食餌を新生マウスが離乳するまで与え続け、離乳したマウスの神経新生を評価したところ、脂質の補充により神経新生の回復が認められた。これらのことから、*Elovl6* は神経新生において重要であり、特定の脂質を基軸として神経新生を制御していることが明らかとなった。

*Elovl6* 欠損によるニューロスフェアのサイズの低下と脂質補充による回復

