

海馬における 神経細胞新生と加齢

Neurogenesis in the hippocampus and aging

北海道大学大学院 医学研究科神経機能学講座精神医学分野／助教

中川 伸*

はじめに

従来、神経細胞は胎生期～出生後間もなくに産生され、その後は加齢に伴って徐々に数が減少していくものと考えられていた。しかし、脳のある一部、側脳室周囲の側脳室下帯 (subventricular zone: SVZ) と海馬においては、成体においても神経細胞が新生されることが近年明らかとなってきた。当初はニューロンが新生していく過程を neurogenesis、グリア細胞を含む神経細胞が新生する過程を cytogenesis と厳密に分けて表現していたが、いつしかどちらの意味を表すのにも neurogenesis というようになってきている (この点、総説などを読む場合に気をつけて頂きたい)。この

現象は、齧歯類、鳥類、高等ほ乳類、ヒトにおいても確認されており、広範な動物種に保存されている。本稿では、海馬における神経細胞新生 (特にニューロン産生について) と加齢について、報告されている知見を紹介する。

Neurogenesis とその生理的意義

海馬の歯状回は解剖学的に分子層 (MOL)、顆粒細胞層 (GCL)、門部 (hilus) に分けられ、神経細胞新生は顆粒細胞層と門部の間に想定される下顆粒細胞層 (subgranular zone: SGZ) で見られる (図1参照)。SGZには自己増殖能と多分化能を兼ね備えた神経幹細胞 (neural stem cell) があ

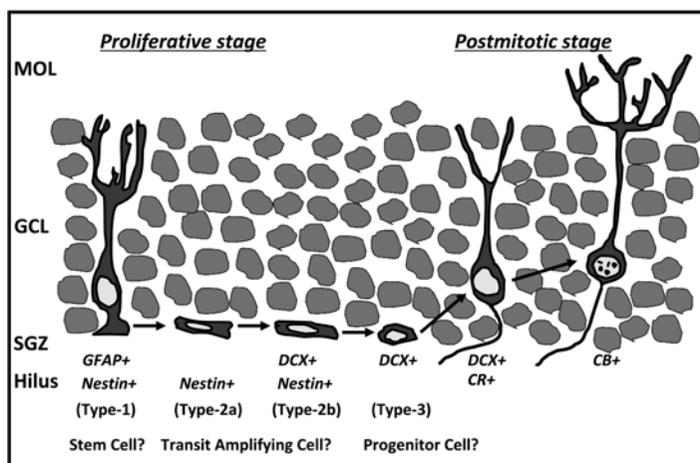


図1 海馬における神経幹細胞の分化系譜

* Shin Nakagawa, MD, PhD (Assistant Professor): Department of Psychiatry, Hokkaido Graduate School of Medicine
現) 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野／講師

ると考えられ、その細胞が非対称性に分裂して、より分化度・増殖能が高い神経前駆細胞(progenitor cell; 増殖能が高いものをtransit amplifying cellともいう)になる。この後、新生された細胞は急激に減少し、生き残った細胞はニューロンやグリア細胞に分化系譜が分かれ、さらに成熟していく。ニューロンとなった細胞では軸索を延ばし、CA3領域にある錐体細胞とシナプスを形成し、軸索伸張とともに嗅内皮質より入力を受けるようになる。我々はその過程で未熟なニューロンにおいて転写因子CREBの133セリン残基が構成的にリン酸化されていることを明らかにした(このリン酸化はCREBによる転写を促進する働きがある)¹⁾。Wangらはこの未熟なニューロンでは成熟した顆粒細胞に比較して長期増強が起こる閾値が低く、活動電位が大きいことを示した²⁾。これらの所見とCREBが長期増強などの神経可塑性に関連することを考え合わせると、新たに産生されたニューロンが大きな可塑性を示す細胞の段階を経て、既存のニューロンネットワークに入り込んでいく事が判る。現在までに新生神経細胞の役割は明確ではないが、何らかの記憶形成に関与することは多くの論文で示されてきている。

Neurogenesis と加齢

Kuhnらは老齢ラットにおいては神経細胞の増殖、未熟な細胞数、成熟した細胞数の総てが減少していることを報告している³⁾。以降、この所見は多くの論文で確認され、さらにはこの細胞数減少と加齢による学習、記憶の減退が相関することが示されている。では、この新生細胞の減少はどの様にして起こるのであろうか?加齢が進むと副腎皮質ホルモンである糖質コルチコイド(人間ではコルチゾール、齧歯類ではコルチコステロンが主になる)の血中濃度が上昇してくる。この糖質コルチコイドはストレス時などでも上昇してくるものであるが、神経細胞の増殖を強く抑制することが知られている。CameronとMcKayは老齢ラットに副腎摘出術を行なったところ、神経細胞数が若年ラットのものと同じになることを示した⁴⁾。この事は老齢になっても神経細胞自身

の増殖能は維持されていることをも示しており、再生医療などにも望みがあることが示されたといえる。老齢ラットにおいてneurogenesisを促進する分子としてはFGF-2, IGF-I, HB-EGF, pregnenolone-S, ダイエット、運動などが報告されている。では、アルツハイマー型認知症患者の海馬では新生される細胞はどの様な影響を受けているのであろうか。新生神経細胞数を正確に測れていないかもしれないが、JinらはPSA-NCAM、NeuroD、TUC-4、DCXなどの未熟なニューロンマーカーのタンパク量を計測し、それらが患者海馬では増加していることを示している⁵⁾。これは予想に反したことであり、より新生神経細胞数を増やせば機能回復に役立つのか、検証が始まっている。

おわりに

神経細胞が新生しないというセントラル・ドグマは現在否定されている。ごく一部ではあるが神経細胞が新生し、いくらかの機能を有しているであろうことが予想されてきている。これらの現象は、新たな神経可塑性の形を示すとともに、加齢、神経変性疾患への治療手段の一つとしてより研究が進んでいくと思われる。

引用文献

- 1) Nakagawa S, Kim JE, Lee R et al. (2002) J Neurosci 22: 9868-9876.
- 2) Wang S, Scott BW, Wojtowicz JM (1999) J Neurobiol 42: 248-257.
- 3) Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH (1996) J Neurosci 16: 2027-2033.
- 4) Cameron HA and McKay RDG (1999) Nature Neurosci 2: 894-897.
- 5) Jin K, Peel A, Mao XO et al. (2004) PNAS 101: 343-347.

この論文は、平成17年7月23日(土)第19回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。