

【総説】

成体脳に内在する神経幹細胞を若返らせて認知機能回復へ

影山 龍一郎

理化学研究所 脳神経科学研究センター

研究の概要

胎生期の神経幹細胞は活性化状態で高い増殖能と分化能を持ち、ゼロから脳全体を形作る。一方、成体脳では海馬歯状回および側脳室周辺領域に神経幹細胞が存在するが、成体期の神経幹細胞は一般に休眠状態（静止状態）で、増殖能や分化能は低い。ただ、増殖能や分化能は低いとはいえ、時折活性化して増殖し、記憶、学習、認知機能に重要なニューロンを産生する^[1]。したがって、成体脳でも特定の領域で神経幹細胞からニューロンが新たに生まれ、このニューロン新生は脳機能に重要な役割を担う。しかし、加齢とともに神経幹細胞のニューロン産生能は低下するため、脳機能は低下し、やがて認知症に至る。本研究では、成体期～老齢期の神経幹細胞を活性化状態に戻し、ニューロン新生を増やすことによって認知症等の脳疾患の治療に繋げることを目指した。

胎生期の神経幹細胞では、転写抑制因子 Hes1 は自身の発現を抑制するネガティブフィードバック機構を介することで発現が2～3時間周期で増減を繰り返す（振動する）^[2,3]。Hes1 の発現振動で周期的に抑制されてプロニューラル因子 Ascl1/Mash1 の発現も振動する。Ascl1/Mash1 は発現が振動すると、神経幹細胞を活性化状態に維持するが、発現が持続すると神経幹細胞の増殖を止めてニューロン分化を誘導する^[4]。一方、成体期の神経幹細胞では Hes1 が高レベルで持続発現しており、Ascl1/Mash1 の発現は抑制されている。Hes1 が高レベルで持続発現すると、細胞周期を止める活性を持つ CDK 阻害因子 p21 の発現が増えるので神経幹細胞は休眠状態になる^[5]。以前、成体期の神経幹細胞において振動活性を持つ Hes5 プロモーターを用いて Ascl1/Mash1 の発現振動を誘導したところ、神経幹細胞は効率良く活性化し、ニューロン新生も増加した^[6]。しかし、この効果はせいぜい1ヶ月程度しか続かなかったので、もっと長期間に渡って成体脳の神経幹細胞で Ascl1/Mash1 の発現振動を誘導できる方法を開発することにした。

胎生期、成体期、老齢期の神経幹細胞のトランスクリプトーム解析を行い、胎生期神経幹細胞で高発現する遺伝子群および成体期・老齢期神経幹細胞で高発現する遺

伝子群を同定した。前者の遺伝子を強制発現および後者の遺伝子をロックダウンすることで老化神経幹細胞の活性化を試みた。その結果、胎生期神経幹細胞で高発現する遺伝子 Plagl2 の強制発現と老齢期神経幹細胞で高発現する遺伝子 Dyrk1a のロックダウンとの組合せ（inducing Plagl2 and anti-Dyrk1a = iPaD）によって高い効率で少なくとも3ヶ月以上の長期間にわたって老化神経幹細胞を活性化できることがわかった^[7]。老化神経幹細胞に iPaD 処理をすることによって多くの遺伝子のクロマチン修飾が変化し、胎生期に高発現する遺伝子の発現が増加し、老齢期に高発現する遺伝子の発現が低下した。その結果、老化神経幹細胞は若返り、Ascl1/Mash1 の発現振動が復活してニューロン新生が顕著に増加すること、そのため老化マウスの認知機能が改善することが明らかになった（図1）^[7]。したがって、iPaD 処理で神経幹細胞を若返らせて、老化で低下した脳機能を改善できることが示された。

今後、この iPaD 法がアルツハイマー病に代表される神経変性疾患でも同様の効果があるのかどうかを調べる予定である。ヒトの死後脳の解析から、アルツハイマー病ではニューロン新生が低下していることが明らかにされており、ニューロン新生低下によって認知機能が低下する可能性が示唆されている。したがって、iPaD 法によってニューロン新生を活性化することでアルツハイマー病でも認知機能回復につながる事が期待される。また、創薬を考えた場合、直接ヒトに iPaD 法を適用することは難しく、iPaD 法と同じ効果を示す薬剤開発が重要になるだろう。

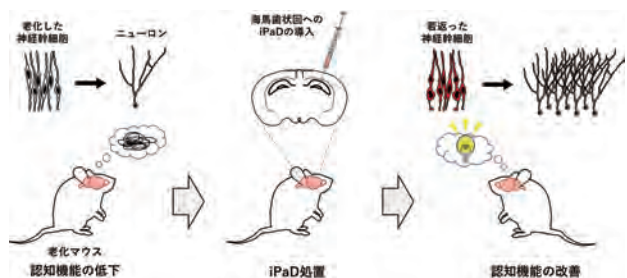


図1 iPaD 処置による成体脳内在性の神経幹細胞の若返りと認知機能回復（京大 HP より）

連絡先：理化学研究所 脳神経科学研究センター
〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

若手研究者へのメッセージ

今回の研究は、論文^[7]の第一著者の大学院生（貝瀬峻君）が中心になって頑張ってくれてまとめることができた。解析した多くの遺伝子は神経幹細胞の培養系で効果があっても、老齢マウスの脳内に内在する神経幹細胞にはほとんど効果が見られず、中々研究は進まなかった。しかし、胎生期神経幹細胞で高発現する80遺伝子の強制発現スクリーニングおよび成体期・老齢期神経幹細胞で高発現する124遺伝子のノックダウンスクリーニングをした結果、iPaDの組合せが最も効率良く老化神経幹細胞を活性化できることを発見した。この発見に至るまでは、全く先が見通せない時期が長く続き、あたかも雲の中にいるような状態であった。私達は、この状態を「クラウド」と呼んでいた（図2）。いろいろな遺伝子や手法を試みても良い結果が得られず、暗中模索の状態であった。しかし、「クラウド」は苦しい時期ではあるけれど、後から振り返ると実は最もサイエンスを行なっている貴重な時期でもある。実験がうまくいかないので多くの研究者と相談したり他の論文を参考にしたりし、いろいろな方策を考えて試すことが必要になる。このように良く考えて実行し、失敗すればまた考え直すプロセスが研究者としての成長に極めて重要だろう。失敗の連続の中でもそのうち少しくましくいく実験に行き当たる（図2の5）。少しくましくいく実験が続くと徐々に大きな流れになり、研究の方向性が定まるようになる。そうなるとしめたもので、あとはその流れに沿って突き進めば良い。その方向性は当初想定したものとは異なることもあるが（図2 New Goal）、予想外の発見につながることもあるので初めの想定と異なっても悪いことではない。すなわち、「クラウド」は未知の領域に入るチャンスの時とも言える。すぐに諦めて易きに流れるのは勿体無く、若手研究者には、ぜひこの「クラウド」をエンジョイして、粘ってほしい。

今までの自分の研究人生を振り返ってみると、自分一人で考えていても限界があるので、学会で関連分野や異分野の研究者と積極的にディスカッションすることがたいへん大事であった。多くの研究者との出会いやディスカッションが研究の継続・発展に大きな影響を与えてくれた。それに加えて、研究室内でたえず積極的にディスカッションすることも非常に重要であった。日々議論し

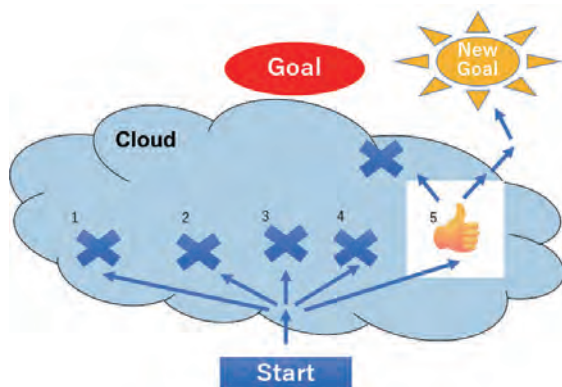


図2 クラウドからの脱出

ていくうちにモヤモヤしたものが徐々に形になっていくということをしばしば経験した。研究室内の学生や先生方とのディスカッションの多くは忘れ去っていくが、今でもいくつかキーになったたいへん重要なものが思い出される。忘れ去ったディスカッションが重要でなかったというわけでは決してなく、学生や他の先生方にとっては役に立ったということも多くある。また、記憶に残るようなディスカッションをするには日頃から自由に意見やアイデアを述べあう環境が必要であろう。

日々の自由な議論と粘り、この二つを実践すれば自ずと道は拓け、独自の分野の開拓者になれるのではないだろうか。若い皆さんの健闘を祈ります。

文献

1. Imayoshi, I., Sakamoto, M., Ohtsuka, T., Takao, K., Miyakawa, T., Yamaguchi, M., Mori, K., Ikeda, T., Itohara, S., and Kageyama, R. (2008) Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. **Nat. Neurosci.** 11, 1153-1161.
2. Hirata, H., Yoshiura, S., Ohtsuka, T., Bessho, Y., Harada, T., Yoshikawa, K., and Kageyama, R. (2002) Oscillatory expression of the bHLH factor Hes1 regulated by a negative feedback loop. **Science** 298, 840-843.
3. Shimojo, H., Ohtsuka, T., and Kageyama, R. (2008) Oscillations in Notch signaling regulate maintenance of neural progenitors. **Neuron** 58, 52-64.
4. Imayoshi, I., Isomura, A., Harima, Y., Kawaguchi, K., Kori, H., Miyachi, H., Fujiwara, T.K., Ishidate, F., and Kageyama, R. (2013) Oscillatory control of factors determining multipotency and fate in mouse neural progenitors. **Science** 342, 1203-1208.
5. Maeda, Y., Isomura, A., Masaki, T., and Kageyama, R. (2023) Differential cell cycle control by oscillatory versus sustained Hes1 expression via p21. **Cell Rep.** 42(5) : 112520.
6. Sueda, R., Imayoshi, I., Harima, Y., and Kageyama, R. (2019) High Hes1 expression and resultant Ascl1 suppression regulate quiescent versus active neural stem cells in the adult mouse brain. **Genes Dev.** 33, 511-523.
7. Kaise, T., Fukui, M., Sueda, R., Piao, W., Yamada, M., Kobayashi, T., Imayoshi, I., and Kageyama, R. (2022) Functional rejuvenation of aged neural stem cells by Plagl2 and anti-Dyrk1a activity. **Genes Dev.** 36, 23-37.