

# 老化による記憶・学習能力の低下に「待った」をかける

静岡県立大学大学院薬学研究科 博士前期課程2年 高田 俊介

## The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function

Saul A. Villeda, Jian Luo, Kira I. Mosher. *et al.*

*Nature*, **477**, 90-94 (2011)

認知症などの中枢神経系が冒される病気に罹らずとも、加齢に伴い私達の記憶・学習能力は確実に衰えていく。例えば、小学校の時に丸暗記した「九九」を、大人になった今、新たに覚えることは困難に違いない。それでは、私達はこの脳機能の低下に抗うことはできないのだろうか。実は、そうではないかもしれない。記憶・学習能力を制御する「ニューロン新生」を負に制御する因子を見出した本論文は、加齢に伴う脳機能の低下に立ち向かう事ができる可能性を指摘しているのである。

ヒトの脳は約千億個の神経細胞からなる。この脳を形成する神経細胞は、全て「神経幹細胞」という神経細胞の基となる細胞が分化・成長することで生じる。このように、神経幹細胞から成熟した神経細胞が生じる現象をニューロン新生という。ニューロン新生は胎生期の脳では爆発的に起こり、脳の形成を担う。しかし、生後の脳においては記憶を司る海馬をはじめとする2か所でのみニューロン新生が起こることが現在までに報告されている。生後の脳におけるニューロン新生を放射線の照射により人工的に減少させると、記憶・学習能力が障害される。これより、生後の脳におけるニューロン新生は記憶・学習能力の制御に大きく関わると考えられている。

まず、筆者らは海馬におけるニューロン新生が加齢に伴い減少することをニューロン新生のマーカーである Dcx (Doublecortin) と BrdU (Bromodeoxyuridine) を用いて確認した。海馬におけるニューロン新生は血管の近くで起こることから、筆者らは「加齢による血液中成分の変化がニューロン新生を抑制する」という仮説を立てた。

この仮説を証明するために、筆者らは老齢マウスと若齢マウスを人工的に結合させる、並体結合という技術を用いた。並体結合した動物は互いの血液循環系を共有する。つまり、老齢マウスと若齢マウスを並体結合する事で、若齢マウスは老齢マウスの循環系の影響を受け、一方で若齢マウスは老齢マウスの循環系の影響を受けるようになる。老齢マウスと並体結合した若齢マウスにおいては、海馬におけるニューロン新生が通常の若齢マウスと比較して減少する事を Dcx、及び BrdU を用いて確認した。反対に、若齢マウスと並体結合した老齢マウスにおいては、海馬におけるニューロン新生が通常の老齢マウスと比較して増大した。これより、加齢による全身循環の変化がニューロン新生を調節していると筆者らは考えた。

次に、筆者らは老齢マウスの血液に含まれる何らかの因子がニューロン新生に関わると考え、老齢マウスの血清を若齢マウスに投与した。すると、老齢マウスの血清

を投与した若齢マウスでは、通常の若齢マウスと比較して海馬におけるニューロン新生が減少した。これに付随して、海馬に依存した記憶・学習能力の試験である、文脈的恐怖条件付け試験、及び放射状水迷路試験の成績が低下した。これより、老齢マウスの血清に含まれる何らかの因子が若齢マウスの海馬におけるニューロン新生を抑制し、記憶・学習能力を障害することが示唆された。

そこで筆者らは、海馬におけるニューロン新生を抑制する血液中の因子を同定するために、①老齢マウスにおいて、加齢によるニューロン新生の減少に相関して変動する血液中の因子、及び②老齢マウスと並体結合した若齢マウスにおいて、通常の若齢マウスと比較して変動が見られる血中の因子を網羅的に解析した。そして、①、及び②で共通する因子として、免疫応答の一部を担うケモカインの一種である **CCL11** を見出した。また、**CCL11** はマウスの場合と同様に、健康なヒトにおいても加齢に伴い血液中、及び脳脊髄液中（脳内で栄養分や老廃物の運搬を担う）において増加していた。この **CCL11** が海馬におけるニューロン新生を抑制する因子であると考えた。

最後に筆者らは、若齢マウスに **CCL11** を投与することで海馬におけるニューロン新生が抑制されることを **Dcx**、及び **BrdU** を用いて確認した。また、これに伴い、文脈的恐怖条件付け試験、及び放射状水迷路試験の成績が低下した。さらに、筆者らは、**CCL11** はニューロン新生が起こる場である海馬において直接的に作用していることを確かめるために、海馬に対して **CCL11** の作用を打ち消す抗 **CCL11** 抗体を直接作用させた時の **CCL11** のニューロン新生を抑制する作用の変化を調べた。すると、抗 **CCL11** 抗体を予め海馬に作用させておくことで、**CCL11** の海馬におけるニューロン新生を抑制する作用が減弱した。これより、**CCL11** は海馬に直接作用する事でニューロン新生を抑制する事が示唆された。

本論文は、加齢に伴い血液中に増加するケモカインである **CCL11** が海馬におけるニューロン新生を負に調節し、記憶・学習能力を障害することを初めて示したものである。しかし、**CCL11** がニューロン新生を抑制する機序は不明であり、免疫と記憶という2つのかけ離れた生理機能を橋渡しする理論は示されていない。また、より広範な探索を行う事により、今回見出された **CCL11** のようなニューロン新生を負に調節する因子ではなく、これを正に調節する「若返り因子」を見出す可能性もある。「脳は適切な環境を整えることで、長い年月を経ても正常に機能し続ける」という新たな可能性を提示する本研究の今後の発展を期待したい。

