

Setd8発現低下によるマウス海馬の神経幹細胞老化のエピゲノム制御

松原, 周蔵

<https://hdl.handle.net/2324/7393650>

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (4)



氏名： 松原 周蔵

論文名：

Setd8発現低下によるマウス海馬の神経幹細胞老化のエピジェネティクス制御

区分： 甲

論文内容の要旨

成体マウスの海馬歯状回や側脳室周囲には神経幹細胞が存在している。神経幹細胞は通常静止状態を維持しているが、一定の周期で活性化し自己複製や、前駆細胞の産生を行う。産生された神経前駆細胞は一過的に増殖しながら、幼若ニューロンを経てニューロンへと分化成熟し既存の神経回路に統合することで、学習と記憶に貢献すると考えられている。この成体ニューロン新生を維持するために、海馬の神経幹細胞は静止状態の維持と活性化を適切に制御することでそのプールを一定に保っている。一方海馬にある神経幹細胞は、加齢とともに急速かつ持続的に減少していき、最終的には晩年期における海馬の記憶機能の低下につながる。この背景には、加齢の過程で神経幹細胞がより深い静止状態に陥り徐々に増殖能力が低下することが一因であり、その結果、海馬の神経新生と認知機能が低下すると考えられている。したがって、加齢に伴う神経幹細胞の機能低下の根底にあるメカニズムを解明し、神経新生と認知機能を回復させることは、この分野の大きな課題である。

近年、海馬の微小環境に存在する細胞やそれらに由来する因子が、神経幹細胞の加齢に伴う変化を制御していることを明らかにされてきた。しかし、これまでの研究では時系列的老化の初期段階で海馬神経幹細胞の活性化を損なうエピジェネティックリモデリングと転写制御の相互関係は完全には明らかにされていない。本研究では、神経新生や神経幹細胞の増殖能が時間的な老化の初期段階で顕著に低下していることに着目し、老化の初期段階の神経幹細胞の機能低下に対するエピゲノムの変化と転写制御の関係性を明らかにすることを目的とした。

我々は、異なる段階にある神経幹細胞と新生ニューロンに対して、scRNA-seqとscATAC-seqを実施した。これらのデータセットを用いた統合解析により、新生児期から成熟した成体期にかけて、海馬神経幹細胞とその子孫のクロマチンプロファイルに継続的な変化が生じていることが明らかになった。また、転写調節にも大きな変化が伴っていることも明らかになった。さらに、ヒストンH4のリジン20のモノメチル化 (H4K20me1) を触媒する酵素をコードするSetd8の発現低下が、マウスの海馬神経幹細胞における加齢に伴う変化の根底にあることを証明した。Setd8の発現低下は、遺伝子発現とエピジェネティックな制御における加齢に伴う変化を引き起こし、神経幹細胞の活性を低下させ、海馬の記憶障害を引き起こした。以上より、本研究では、機能的加齢に先行する神経幹細胞活性と海馬神経新生の早期低下のメカニズムを特定した。