

【課程博士用】

学 位 審 査 報 告 書

(ふ り が な) 氏 名	ひがき さゆり 檜垣 小百合
学位 (専攻分野)	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	理学研究科 生物科学 専攻
(学位論文題目) Molecular aspects of brain aging in female macaques (メスマカクザルにおける脳の老化の分子的側面)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 大石 高生 准教授 高田 昌彦 教授 古賀 章彦 教授

理 学 研 究 科

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	檜垣 小百合
論文題目	Molecular aspects of brain aging in female macaques		
(論文内容の要旨)			
ヒトをはじめ霊長類の一部は閉経して生殖期間を終えた後も生き続ける。本研究では、ヒトと同様に閉経がはっきりと表れるメスのマカクサルに焦点を当て、閉経後の脳の老化を物質的側面から明らかにした。 高齢女性のアルツハイマー病の罹患率は男性よりも高く、閉経後のホルモン動態の劇的な変化が原因の一つと考えられている。女性ホルモンであるエストロゲンはおもに性腺や脳で合成され、脳内においてシナプス形成や神経保護作用を示すことが報告されている。閉経や卵巣摘出による急激な血中エストロゲン濃度低下に対して脳がどのように応答するかを調べるために、閉経を迎えたメスザルと成熟期に卵巣を摘出したメスザル、無処置の成熟メスザルの海馬において、エストロゲン受容体 $ER\beta$ と脳内のエストロゲン合成酵素であるアロマターゼ (Arom) を発現している細胞を組織学的に検討した。閉経後は $ER\beta$ の発現が上昇し、Arom の発現は変化しなかった。卵巣摘出後は Arom 発現が上昇し、$ER\beta$ 発現は変化しなかった。急激な血中エストロゲン濃度低下に対するサルの脳の応答は、年齢によって異なることが示された。正常に老化したヒトの女性の場合は、海馬で Arom 発現が上昇し、アルツハイマー病の女性では正常老化の女性よりも $ER\beta$ 発現が増加していることが報告されている。正常に老化したヒトの血中エストロゲン濃度低下に対する応答は、老齢のサルの応答よりも成熟期に卵巣を摘出した場合の応答に近かったと言える。 閉経後のサルの脳内の物質的変化を包括的に調べるため、老齢メス、若齢メス、老齢オス、若齢オスの脳 (海馬とブロードマンの 46 野 (背外側前頭前野)) における遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法で解析した。老齢メスではシナプス形成や神経伝達にかかわる遺伝子群の発現低下がみられ、神経保護作用のあるエストロゲンの血中濃度が低下した影響が示唆された。Berchtold ら (2008) の正常老齢ヒト女性のデータと比較解析したところ、ヒトでもサルと同様にシナプス形成や神経伝達にかかわる遺伝子の発現低下はみられた。一方で、ヒトではサルと比較して老化の指標となる酸化ストレスによる影響は小さく、逆に抗酸化活性は高く、神経栄養因子や再ミエリン化など神経の保護や修復にかかわる遺伝子の発現上昇がみられた。サルと比較することにより「ヒトの進化は脳の拡大や寿命の延長とともに脳の健全な老化をとまなっている」という仮説の具体的な証拠が得られた。			

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、ヒトと同様に月経があり、閉経を迎えるマカク属サル脳の老化を機能分子の発現から追究したものである。飼育下のマカク属サルは約 25 歳の閉経後も数十年以上生存する上に、ヒトに比べると生活環境が均一であり、またヒトに特徴的な神経変性疾患を閉経後も発生しないため、ヒトの脳の老化との比較に好適である。本論文は大きく二つの研究からなる。第一の研究は、老齢（閉経周辺期および閉経後）、成熟期正常および成熟期卵巣摘除の各個体において、認知機能に関わり、エストロゲンの影響を受けやすい脳部位である海馬のエストロゲン受容体 $ER\beta$ とエストロゲン合成酵素アロマターゼ P450 を発現する細胞を免疫組織化学的に検出し、定量比較したものである。成熟期に性腺由来のエストロゲンが急激に低下する卵巣摘除の場合はアロマターゼが増加するのに対し、閉経周辺期以降は $ER\beta$ が増加した。これらはいずれもエストロゲンの急激な低下に対する代償応答であるが、個体の年齢によって異なるという発見である。ヒト女性が特に神経疾患なく閉経を迎えた場合はアロマターゼが増加することが知られており、むしろ成熟期卵巣摘除のサルの応答に近いことがわかり、閉経期における脳のエストロゲン代償応答は、ヒトよりもサルで老化が進んでいると結論できた。第二の研究は、老齢および成熟期の雌雄のマカク属サルの海馬と大脳新皮質背外側前頭前野(ブロードマンの 46 野)の遺伝子発現を DNA マイクロアレイ法によって包括的に調べたものである。同じ機能に関わる遺伝子群の発現差を明らかにする PAGE 法を用いることによって、個別遺伝子の発現量変動からだけではわかりにくい老齢脳の機能的特徴を分子レベルで明らかにすることに成功している。また、雌雄比較および高齢ヒト女性、高度高齢ヒト女性との比較により、マカク属サルの脳の老化における性差およびヒトの脳の老化における分子的特徴への理解を深めている。特にヒトとの比較においては、1)炎症反応や免疫反応の上昇は種を越えた脳の老化の特徴であること、2)シナプス伝達の低下は老齢サルおよび高度高齢ヒト女性で見られるが、高齢ヒト女性では顕著ではないこと、3)酸化ストレス防御が、マカク属サルとは異なり、ヒトの脳の老化の大きな特徴であること、4)BDNF などの神経保護因子はヒトでは老化に伴って増加するのに対し、サルでは減少することなどを発見している。本研究は、ヒトの進化には「脳を健やかに老化させる」という特徴が含まれているという仮説をさまざまな生理機能に関して証明していると評価できる。系統発生的にヒトに近く、よくコントロールされた条件で飼育された霊長類を用いた老化研究が、そのサルの老化における脳内分子の発現変化やその性差を明らかにするばかりでなく、比較対象としたヒトの脳の老化における大きな特徴をも明らかにしている点が高く評価できる。よって本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

平成 23 年 12 月 12 日に、論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行い、その結果、合格と認めた。