

## ＜シンポジウム 3—3＞中枢神経系の再生・次なる半世紀

# 脳に内在する神経再生機構

澤本 和延

**要旨：**脳を構成するニューロンの大部分は胎生期あるいは生後の初期に神経幹細胞から生まれる。しかし、近年の研究によって成人の脳にも幹細胞が存在し、ニューロンが継続的に産生されていることが明らかになった。成熟した脳におけるニューロンの産生 (adult neurogenesis) は、霊長類をふくむ様々な動物の側脳室の外側壁に存在する脳室下帯 (subventricular zone : SVZ) で観察されている。脳室下帯で生まれるニューロンは長距離を移動し、実際に機能する場所へ到達した後で成熟する。本講演では、われわれが動物実験で明らかにした正常時・病態時におけるニューロンの産生・移動・成熟のメカニズムと、それを活かした虚血性脳疾患の再生医療の可能性について述べる。

(臨床神経, 49 : 830—833, 2009)

**Key words :** 成体ニューロン新生, 脳室下帯, 神経幹細胞, ニューロンの移動, ニューロンの再生

「哺乳類の脳では発達期をすぎるとニューロンが新たに産生されることはない」という説は、近年の研究により完全に過去のものとなった。側脳室外側壁の脳室下帯や海馬の歯状回では、神経幹細胞からのニューロンの産生が成体になっても続いている。神経幹細胞とは、中枢神経系を構成するニューロン・アストロサイト・オリゴデンドロサイトに分化する能力 (多分化能) と、細胞分裂により幹細胞を複製する能力 (自己複製能) を保持した細胞と定義されている。細胞培養実験により、成体脳にはこれらの能力を有する細胞が広範に分布していることが示されている。しかし、脳内で実際にニューロン産生を続けているのは、脳室下帯・海馬歯状回の神経幹細胞のみであり、これらの部位には、神経幹細胞のニューロン産生能を維持する特殊な微小環境が存在すると考えられる<sup>1)</sup>。脳室下帯は、魚からヒトまでの様々な動物にみられ、進化の過程で保存された重要な機能を有していると考えられる。われわれは、この脳室下帯における細胞の増殖<sup>2)3)</sup>・移動<sup>4)5)</sup>・生存<sup>6)</sup>・再生<sup>7)8)</sup>などの制御機構を解析し、再生医療へ応用することを目指した研究を推進している。

脳室下帯に存在する神経幹細胞は自己複製をおこないながらゆっくりと分裂を続けており、中間的な神経前駆細胞である一過性増殖細胞を生み出す (Fig. 1)。一過性増殖細胞は、短い細胞周期で分裂をくりかえし、多数の幼若ニューロンを産生するが、その分裂回数は限定されており、自身もやがて幼若ニューロンへと分化するという点で幹細胞とはことなる。われわれの研究により、幹細胞や前駆細胞の増殖のメカニズムの一端が解明されつつある<sup>2)3)</sup>。ニューロンの産生・移動・成熟が大規模におこなわれる胎生期の脳とくらべて、成体脳には神経線維やグリア・血管網が発達しており、産生されて移動する新生ニューロンの細胞外環境は大きくことなっている。成体脳における幼若ニューロンの移動速度は、胎生期における移動速度より速く、鎖状細胞移動 (chain migration) と呼

ばれる成体に特徴的な移動形態をとることから、幼若ニューロンの移動制御には、成体独自のシステムが存在すると考えられている。脳室下帯において一過性増殖細胞によって産生された幼若ニューロンは、アストロサイトにかこまれた RMS (rostral migratory stream) と呼ばれる移動経路を通して、脳の前端部に存在する嗅球までの長距離をわずか数日で移動する。移動中の幼若ニューロンは成熟ニューロンのような軸索や樹状突起を持たず、先導突起と呼ばれる短い突起を有する。これらが鎖状の細長い細胞塊を形成し、先導突起を伸縮させて互いを足場としながら RMS を嗅球へと移動していく。この移動のメカニズムには不明な点が多く残されている。われわれはこれまでこの移動メカニズムについて研究し<sup>4)5)</sup>、蛋白質リン酸酵素 cdk5 や脳室壁に存在する上皮細胞の繊毛運動がかかわっていることを明らかにした。繊毛運動によって生じる脳脊髄液流は Slit などの蛋白質の脳内分布を制御し、ニューロンの移動方向に影響を与えると考えられる。

げっ歯類の中大脳動脈の一過性閉塞 (中大脳動脈閉塞術 : MCAO) によって、この動脈の支配領域である線条体と近接する大脳皮質に梗塞巣を形成する臨床的な脳梗塞に近いモデルを作成することができる。このモデルでは、梗塞巣の周辺に新生ニューロンが出現し、その一部は成熟して線条体ニューロンのマーカーを発現するようになることから、成体脳にも失われたニューロンを補って神経回路を再生しようとするシステムが存在すると考えられる<sup>1)</sup>。しかし産生されたニューロンの大部分は成熟することなく死滅し、成熟ニューロンとして線条体に生着した新生ニューロンが梗塞によって脱落したニューロンのわずか 0.2% に過ぎない。また、同様に損傷を受けているにもかかわらず皮質には決して新生ニューロンが出現しない。すなわち、自発的に再生するニューロンだけでは脳梗塞の治療には不十分であるといえる。

動物実験で明らかになった成体脳が有する潜在的な再生能

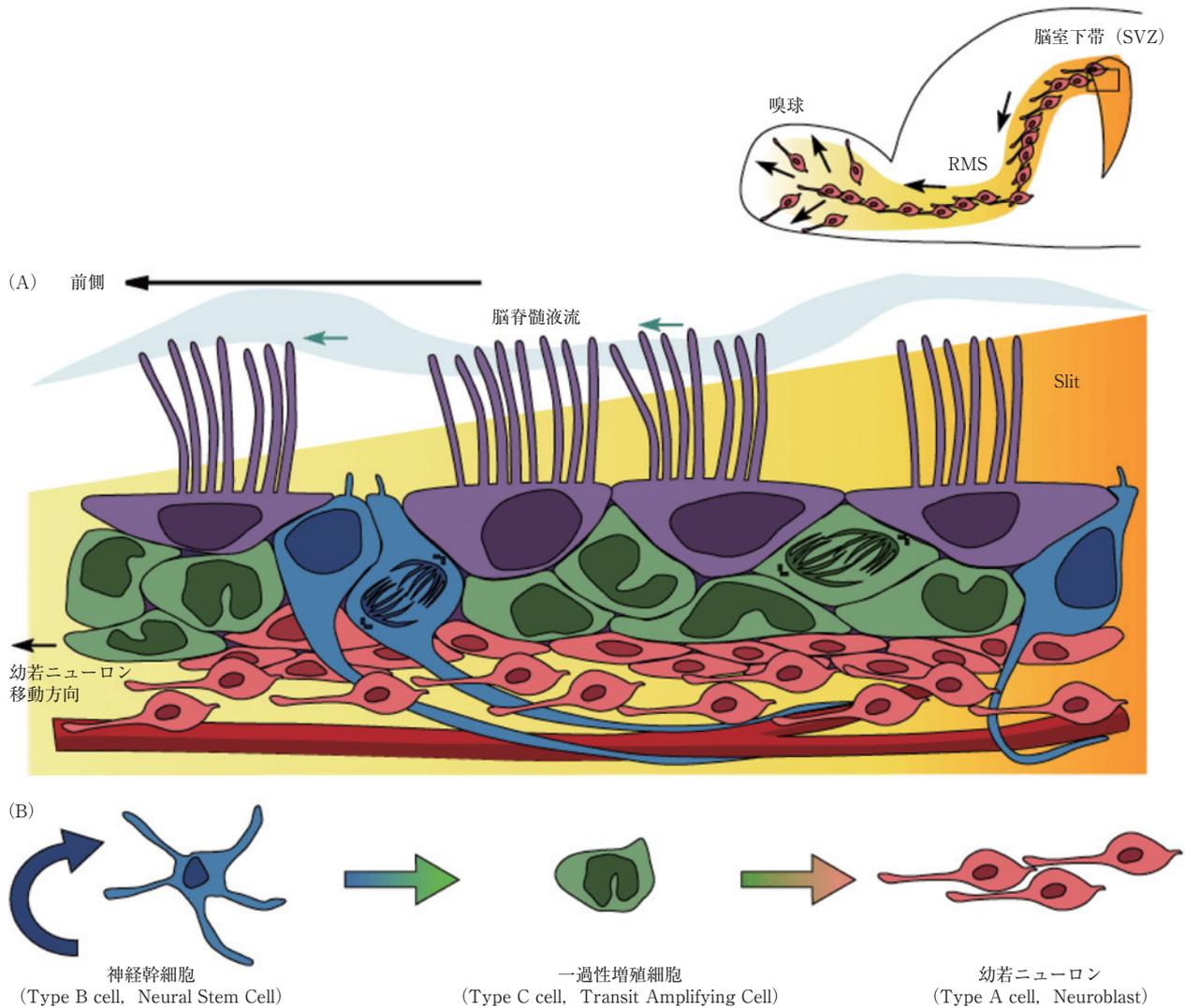


Fig. 1 脳室下帯におけるニューロン新生<sup>9)</sup>

A: 脳室下帯の細胞構築

B: 脳室下帯に存在する神経幹細胞からのニューロンの分化過程

文献9: 黄 詩恵, 廣田ゆき, 澤本和延「発達期における上衣細胞繊毛の成熟と脳脊髄液循環」小児の脳神経 34 : 10-15 (2009) より転載

力を活かして脳の再生医療を実現する方法を開発するためには、脳梗塞後の線条体で再生するニューロンを産生する幹細胞の存在場所を特定することが必要である。われわれは、遺伝子改変マウスをもちいた脳室下帯の神経幹細胞の細胞系譜特異的な細胞標識法によって、これらの細胞の由来が脳室下帯の神経幹細胞であることを示した<sup>7)</sup>。つまり、脳室下帯で産生された幼若ニューロンは、線条体内を傷害部に向けて移動し、線条体ニューロンに分化する (Fig.2)。これは、脳室下帯のニューロン新生が、傷害後のニューロンの再生の鍵となっていることを示すものである。自発的に生じる脳梗塞後のニューロン新生は、失われた神経回路を補い機能的回復を誘導するには不十分であることから、この過程のメカニズムを明らかにし、これを促進する介入法の開発を目指して、現在

様々な研究がおこなわれている<sup>8)</sup>。

脳の再生医療においては、試験管内で目的とする細胞を複製し損傷部位へ移植する、あるいは、内在性の幹細胞を移植するというストラテジーが考えられている。細胞移植をおこなわずに内在性の神経幹細胞が有する再生能力を生かした治療が可能となれば、倫理的・技術的に大きなメリットがある。成体脳におけるニューロン新生は、脳の潜在的な再生能力の存在を示すものとして、大きな注目を集めている。成体脳で産生された新生ニューロンは、疾患や傷害によって生じたニューロンの脱落を補い、脳の修復・再生に寄与している。中枢神経系の再生医療においては、既存の神経回路を攪乱させることなく、適切な部位に、必要とされた機能を果たすニューロンを誘導することが要求され、新生ニューロンの分化や移動制御

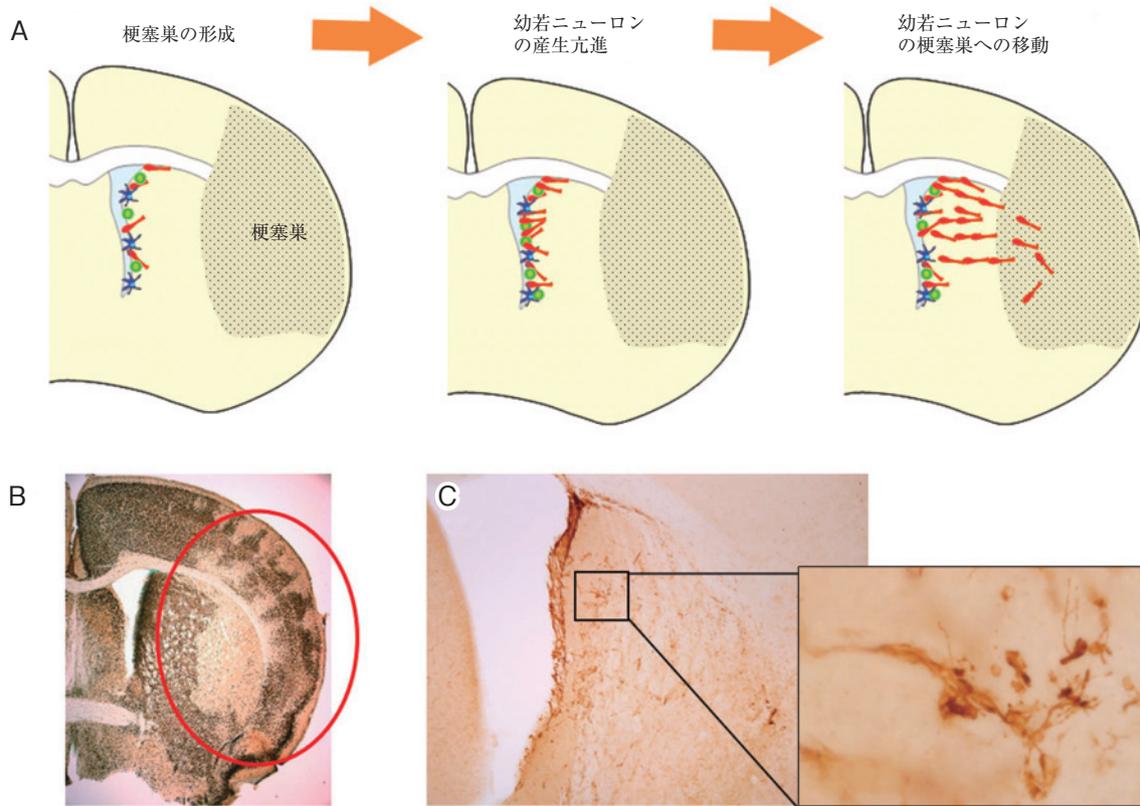


Fig. 2 脳梗塞後のニューロンの再生過程<sup>10)</sup>

A: マウスの脳梗塞後の脳室下帯・線条体におけるニューロン新生の模式図。

B: 中大脳動脈閉塞術後のマウスの脳冠状断切片に、成熟ニューロンのマーカーである NeuN の免疫染色をおこなったもの。線条体から大脳皮質にかけて、NeuN 陽性細胞の脱落がみられる。

C: 中大脳動脈閉塞術後 18 日経過した脳冠状断切片に、幼若ニューロンのマーカーである Dcx の免疫染色をおこなったもの。線条体に多数の幼若ニューロンが分布している。幼若ニューロンの一部は、脳室下帯から鎖状に連なって移動している (黒枠・拡大像)。

文献 10: 金子奈穂子・澤本和延「成体脳のニューロン新生とその異常」*Brain and Nerve* 60 : 319-328 (2008) より転載

機構の解明は今後の重要な課題である。

#### 文 献

- 1) Kaneko N, Sawamoto K: Adult neurogenesis and its alteration under pathological conditions. *Neurosci Res* 2009; 63: 155—164
- 2) Adachi K, Mirzadeh Z, Sakaguchi M, et al:  $\beta$ -catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone. *Stem Cells* 2007; 25: 2827—2836
- 3) Sakaguchi M, Shingo T, Shimazaki T, et al: A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 7112—7117
- 4) Sawamoto K, Wichterle H, Gonzalez-Perez O, et al: New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 2006; 311: 629—632
- 5) Hirota Y, Ohshima T, Kaneko N, et al: Cyclin-dependent kinase 5 is required for control of neuroblast migration in the postnatal subventricular zone. *J Neurosci* 2007; 27: 12829—12838
- 6) Kaneko N, Okano H, Sawamoto K: Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb. *Genes Cells* 2006; 11: 1145—1159
- 7) Yamashita T, Ninomiya M, Hernandez Acosta P, et al: Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J Neurosci* 2006; 26: 6627—6636
- 8) Ninomiya M, Yamashita T, Araki N, et al: Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone. *Neurosci Lett* 2006; 403: 63—67
- 9) 黄 詩恵, 廣田ゆき, 澤本和延: 発達期における上衣細胞繊毛の成熟と脳脊髄液循環. *小児の脳神経* 2009 ; 34 :

10—15

異常. Brain and Nerve 2008 ; 60 : 319—328

10) 金子奈穂子, 澤本和延 : 成体脳のニューロン新生とその

**Abstract****Endogenous repair mechanisms in the brain**

Kazunobu Sawamoto

Department of Developmental and Regenerative Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Most of neurons are generated by neural stem cells in the developing brain at the embryonic or neonatal stages. However, recent studies indicate that adult brain also contains neural stem cells that continuously generate new neurons. Neurogenesis can be observed in the adult subventricular zone (SVZ) at the lateral wall of the lateral ventricles of various animal species including primates. Young neurons generated in the SVZ migrate over long distances and mature after they reach their final destinations where they function. In this talk, I will present our recent studies using animal models on the mechanisms of neuronal production, migration and maturation in the adult brain under physiological and pathological conditions, and discuss the possibility of their application into regeneration therapies for ischemic brain diseases.

(Clin Neurol, 49: 830—833, 2009)

**Key words:** adult neurogenesis, subventricular zone, neural stem cell, neuronal migration, neuronal regeneration

---