

氏名： 澤本和延

所属： 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野

題名： 成体脳のニューロン新生と再生医学

抄録： 脳を構成する神経細胞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。一方、神経幹細胞は成体の脳にも残存しており、実際に成人の脳においても継続的に神経細胞を産生している。成体脳室下帯ではグリア細胞の一種であるアストロサイトが幹細胞として機能しており、これが産生する幼若な神経細胞は前方へ移動し、嗅球に達する。我々はこれまでに、脳室上衣細胞の繊毛によって形成される脳脊髄液流と分泌性タンパク質 Slit (Sawamoto et al., *Science*, 2006)および細胞内で働くタンパク質リン酸化酵素 cdk5 (Hirota et al., *J Neurosci*, 2007)が、正常脳における脳室下帯から嗅球への神経細胞の移動制御に関与していることを明らかにした。

従来より脳梗塞モデル動物を用いた研究で、損傷組織に新しい神経細胞が出現することが報告されていた。我々は、アストロサイト特異的にレトロウイルスを感染させる方法を用いて、虚血損傷組織（線条体）のアストロサイトを多数標識し長期間追跡・観察したが、標識された再生神経細胞は認められなかった。一方、脳室下帯のアストロサイトを標識した場合には、嗅球のみならず線条体にも標識された細胞が観察された(Yamashita et al., *J Neurosci*, 2006)。すなわち、脳組織がダメージを受けた場合でも、アストロサイトの神経細胞産生能力は脳室下帯に局限しており、他の場所のアストロサイトとは異なる性質を有していると考えられる。

また、脳室下帯の神経幹細胞から生まれた神経細胞は鎖状の細胞塊を形成しながら梗塞巣へと移動し、線条体内でシナプスを持つ成熟ニューロンに分化することが明らかになった(Yamashita et al., *J Neurosci*, 2006)。この結果は新生ニューロンが傷害部位を認識し、本来の方向（嗅球）ではなく、線条体へ向かって移動することを示している。興味深いことに、線条体内を移動する新生ニューロンの多くは、血管に沿って存在していた。このことは血管が新生ニューロンをガイドする役割を果たす可能性を示唆している。神経幹細胞ニッチが脳内の限局した場所でのみ存在することから、脳内の様々な場所で神経細胞を補充・再生させるためには、このニッチで生まれた神経細胞を必要な場所に移動させることが必要であり、これをコントロールすることが可能になれば脳の再生医学に大きな貢献ができると考えられる。

我々が見いだした脳室下帯で生まれる神経細胞による損傷組織の再生は非常に効率が低く、これだけで神経機能の回復を期待することはできない。そこで、何らかの方法で再生する神経細胞の数を増加させることが必要である。我々はこれまでに、EGF (Ninomiya et al., *Neurosci Lett*, 2006)、GSK3 阻害剤 (Adachi et al., *Stem Cells*, 2007)、コリンエステラーゼ阻害剤(Kaneko et al., *Genes Cells*, 2006)などの投与によって、新生神経細胞の数を増加させることができることを示した。今後、脳室下帯から傷害部位へ移動する神経細胞をより安全に効率良く増加させる方法が開発されれば、疾患によって失われる神経細胞の再生を促進することが可能になるかもしれない。