

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26290014

研究課題名(和文) 成体大脳新皮質で神経細胞を新生させて脳機能を回復する手法の創出

研究課題名(英文) Method to give rise new neuron

研究代表者

玉巻 伸章 (Tamamaki, Nobuaki)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20155253

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：私共は、軟膜内には神経前駆細胞が、隠されていて、脳神経細胞が脱落するときには、新しい神経細胞を産生することが可能であることを見つけた。加えて、成体脳で産生された新皮質の中には、表面に存在する神経細胞、中間に位置する神経細胞、深い塗装に位置する神経細胞も有り、本来の大脳新皮質の形態を模倣しようとしていることが、見て取れた。このように成体脳であっても、新たな神経細胞は、その位置を適切に選び出して、神経回路を形成した。

研究成果の概要(英文)：We found NSPCs divide in the leptomeninges and produce neurons in the neocortex. Larger neurons located in the deep neocortical layers and smaller neurons locate in the upper layers in the neocortex. These neurons retained axons in the parenchyma and some of them extended into the white matter beneath the cortical plate.

研究分野：神経細胞学

キーワード：新皮質 興奮性神経細胞 抑制性神経細胞 NSPCs 軟膜 くも膜

## 1. 研究開始当時の背景

これまで Ramón y Cajal が残した「中枢神経系は再生しない」という言葉は、呪縛のごとく神経学者の足かせとなり、多くの研究者は、大脳新皮質の神経細胞は新生されないと考えて来ました。加えて、これまでに成された神経細胞新生の報告も、決定的な証拠を集めることができなかつたのも事実です。しかし昨今、再生医療の発展により、人の様々な臓器の機能を回復できるようになって来ました。脳機能の維持、回復を図る治療法の開発も大いに望まれます。

## 2. 研究の目的

人の心を宿す大脳は、胎児期に大脳胞の内表面にある神経幹細胞が分裂することで形成されます。しかし、一度形成された大脳胞からは、海馬と大脳新皮質の subventricular zone から以外は二度と神経細胞は形成されないと考えられていました。しかし昨今、大脳新皮質の外表面にある軟膜-くも膜間には、NSPCs とする神経前駆細胞が存在するという説があります。しかし、これまで何れも NSPCs を活性化して神経細胞を新生させることに成功した研究者は実質ありませんでした。それ故、私達は独自の方法で、NSPCs を活性化して神経細胞に分化させる研究を開始しました。

## 3. 研究の方法

私達は、これまでに、NSPCs を活性化しようとした他の研究者の報告を参考にしつつ、独自の方法を創作して実験を繰り返してきました。具体的には、マウスの扁桃体と大脳新皮質の表面に電極を置き、交流電気を短時間流しました。その様な電気刺激を、一日に一回一週間繰り返してみました。その結果、軟膜-くも膜の間に分布す

る NSPCs は、BrdU を取り込みながら、細胞分裂を繰り返しました。それ以降どの様な形態になったかを、anti-nestin 免疫組織化学染色法で確認しました。しかし、十分な形態を見る事ができなかったため、私達は、RCAS simple retrovirus に GFP を結合して、細胞分裂を繰り返している NSPCs の形態を GFP の分布で観察しました。その結果、glia のような形態を持った NSPCs と pyramidal neuron ないし、NSPCs と GABAergic neurons のペアーを見る事ができました。その結果、NSPCs は、大脳新皮質の神経細胞の前駆細胞であることが証明されました。

## 4. 研究成果

これまでの研究の結果で、神経前駆細胞の一部は、大脳新皮質を貫いて、軟膜とくも膜の間に蓄積されることが証明されました。私達は、大脳新皮質の脳室帯から生まれた興奮性と抑制性それぞれの神経前駆細胞の一部は、放射方向に移動して脳軟膜を貫き、軟膜の pia-progenitor に成ることを発見しました。

このような pia-progenitor をうまく使うことで、神経前駆細胞を軟膜-くも膜内で、増殖させることが可能であると考えています。

大脳新皮質の軟膜に特異的なタンパクを発現させることで、決まった細胞だけに GFP を発現させることが可能になり、実験の成功を確認することができます。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Rapanelli M, Frick LR, Xu M, Groman SM, Jindachomthong K, Tamamaki N, Tanahira C, Taylor JR, Pittenger C. Targeted Interneuron Depletion in the Dorsal Striatum Produces Autism-like

Behavioral Abnormalities in Male but Not Female Mice. *Biol Psychiatry*. 2017 Feb 10. pii: S0006-3223(17)30095-1.

Yamaguchi M, Seki T, Imayoshi I, Tamamaki N, Hayashi Y, Tatebayashi Y, Hitoshi S. J Neural stem cells and neuro/gliogenesis in the central nervous system: understanding the structural and functional plasticity of the developing, mature, and diseased brain. *Physiol. Sci.* 2016 May;66:197-206.

Andrews WD, Davidson K, Tamamaki N, Ruhrberg C, Parnavelas JG. Altered proliferative ability of neuronal progenitors in PlexinA1 mutant mice. *J Comp Neurol.* 2016 Feb 15;524(3):518-34.

Fujihara K, Miwa H, Kakizaki T, Kaneko R, Mikuni M, Tanahira C, Tamamaki N, Yanagawa  
Glutamate Decarboxylase 67 Deficiency in a Subset of GABAergic Neurons Induces Schizophrenia-Related Phenotypes. *Y. Neuropsychopharmacology*. 2015 Sep;40(10):2475-86.

Sokolowski K, Esumi S, Hirata T, Kamal Y, Tran T, Lam A, Oboti L, Brighthaupt SC, Zaghulula M, Martinez J, Ghimbovschi S, Knoblach S, Pierani A, Tamamaki N, Shah NM, Jones KS, Corbin JG. Specification of select hypothalamic circuits and innate behaviors by the embryonic patterning gene *dbx1*. *Neuron*. 2015 Apr 22;86(2):403-16.

Kuki T, Fujihara K, Miwa H, Tamamaki N,

Yanagawa Y, Mushiake H. *Front Neural Circuits*. 2015

Contribution of parvalbumin and somatostatin-expressing GABAergic neurons to slow oscillations and the balance in beta-gamma oscillations across cortical layers.

#### 【学会発表】(計 2 件)

江角重行、柳川右千夫、崎村健司、石龍徳、玉巻伸章「発生過程における GAD67 陽生大脳皮質 GABA ニューロン前駆細胞の分裂と系譜」第 122 回日本解剖学会総会 2017 年 3 月 28-30 日長崎大学(会場:坂本キャンパス)ポスター展示 10 pm F-13

那須信、玉巻伸章「大脳発生のパターン形成時における背腹軸シグナル分子の関係」第 122 回日本解剖学会総会 2017 年 3 月 28-30 日長崎大学(会場:坂本キャンパス)ポスター展示 1p-4

#### 【図書】(計 0 件)

#### 【産業財産権】

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

#### 【その他】

ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

玉巻 伸章 (TAMAMAKI Nobuaki)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授  
研究者番号: 20155253

**(2) 研究分担者**

**江角重行 (ESUMI Shigeyuki)**

**熊本大学・大学院生命科学研究部・助教**

**研究者番号：90404334**

**(3) 研究分担者**

**冨岡良平 (TOMIOKA Ryohei)**

**熊本大学・大学院生命科学研究部・助教**

**研究者番号：30415244**

**(4) 研究分担者**

**那須 信 (NASU Makoto)**

**熊本大学・大学院生命科学研究部・助教**

**研究者番号：80634790**