

平成 21 年 4 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2009

課題番号：18390392

研究課題名（和文） 霊長類に特異的なニューロン新生の制御機構

研究課題名（英文） Modulation mechanism of adult neurogenesis specific for primates

研究代表者

山嶋 哲盛（YAMASHIMA TETSUMORI）

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：60135077

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：霊長類、海馬、ニューロン新生、GPR40、多価不飽和脂肪酸

1. 研究計画の概要

ドコサヘキサエン酸 (DHA) やアラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acid: PUFA) は、脳の発達や機能維持のために重要な役割を果たしている。しかも、近年、学習や記憶などの生理機能のみならず、うつ病など精神疾患の症状改善効果も報告されているが、その作用機序は十分に解明されていない。PUFA には細胞膜のリニューアル以外にも何らかの機能があるに相違ないと考え、膵臓におけるインスリン分泌と 2 型糖尿病の発症に関わるオーファン受容体の一つである GPR40 に着目し、成体脳のニューロン新生における GPR40 の役割を明らかにするために解析を行った。

2. 研究の進捗状況

脳卒中や頭部外傷の後遺症として記憶障害がみられる患者に DHA やアラキドン酸などの PUFA を服用させると、記憶力が改善することを見出した。PUFA には細胞膜のリニューアル以外にも何らかの機能があるに相違ないと考え、膵臓におけるインスリン分泌と 2 型糖尿病の発症に関わるオーファン受容体の一つである GPR40 に着目し、解析を行った。すなわち、ヒトの GPR40 蛋白に対するポリクローナル抗体を作成し、ウェスタンブロットと免疫組織化学による検索を行うと、GPR40 はニホンザルの中樞神経ニューロンに広範に発現していることがわかった。このことは PUFA が細胞膜の構成単位であるのみならず、GPR40 受容体を通して細胞外シグナル伝達分子として作用してい

ることを示唆している。ちなみに、PC12 細胞に *gpr40* 遺伝子を導入し、Argus カメラで Ca^{2+} イメージングを行うと、微量の DHA に対して野生型の細胞は無反応であるのに対して、*gpr40* 導入細胞は Ca^{2+} 動員を示した。

そこで、正常および脳虚血サルを用いて、成体脳でもニューロン新生がみられる海馬における GPR40 の発現について研究した。海馬切片を免疫蛍光染色し共焦点顕微鏡で観察したところ、歯状回 SGZ の新生ニューロンをはじめ、神経幹細胞および血管内皮細胞、アストロサイトが GPR40 を発現していた。しかも、ウェスタンブロットでは、GPR40 蛋白の発現量は虚血負荷後漸増し、ニューロン新生がピークとなる虚血第 2 週目に最大となった。

以上より、PUFA は GPR40 を介して情報伝達を行うことによりニューロン新生を制御しているものと推定された。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

(理由)

プロテオミクス解析を中心とする蛋白の網羅的解析によって、霊長類の海馬がニューロンの生と死のために特異的に発現する 3 つの蛋白 (GPR40、DSCAM、Hsp70-1) を発見した。ことに GPR40 の発見は、国際雑誌の表紙絵に採用されるなど、世界的な評価を得た。

4. 今後の研究の推進方策

引き続き、GPR40 に着目して神経幹細胞の増殖や分化のメカニズムを解明する。さらに、

GPR40 を発現しつつ神経細胞に分化し得る骨髄 MSC を脳虚血ザルの頸動脈内に注入しニューロン新生を促すことで、虚血負荷後のニューロン新生と学習・記憶機能の改善を評価する。

以上より、臨床応用可能な脳再生療法を開発したいと考えている。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

① Yamashima T., A putative link of PUFA, GPR40 and adult-born hippocampal neurons for memory., *Prog Neurobiol.* 84(2):105-15, 2008., 査読有

② Ma D, Lu L, Boneva NB, Warashina S, Kaplamadzhiev DB, Mori Y, Nakaya MA, Kikuchi M, Tonchev AB, Okano H, Yamashima T., Expression of free fatty acid receptor GPR40 in the neurogenic niche of adult monkey hippocampus. *Hippocampus.* 2008;18(3):326-33., 査読有

③ Ma D, Tao B, Warashina S, Kotani S, Lu L, Kaplamadzhiev DB, Mori Y, Tonchev AB, Yamashima T., Expression of free fatty acid receptor GPR40 in the CNS of adult monkeys., *Neurosci Res.* 2007 Aug;58(4):394-401. , 査読有

④ Yamashima T., Popivanova BK, Guo J, Kotani S, Wakayama T, Iseki S, Sawamoto K, Okano H, Fujii C, Mukaida N, Tonchev AB., Implication of "Down syndrome cell adhesion molecule" in the hippocampal neurogenesis of ischemic monkeys., *Hippocampus.* 2006;16(11):924-35., 査読有

⑤ Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, Matsukawa N, Ishikura Y, Kiso Y, Sakakibara M, Yoshimoto T, Guo J, Yamashima T., Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction., *Neurosci Res.* 2006 Oct;56(2):159-64., 査読有

[学会発表] (計 5 件)

① Yamashima T., Role of PUFA and GPR40 for adult neurogenesis in primates. 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Tokyo, July 11, 2008

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] ホームページアドレス