

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：34517

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06903

研究課題名(和文) 成人の大脳皮質における新しい神経前駆細胞の存在：認知症の新しい病態の可能性を探る

研究課題名(英文) Association of neural progenitor cells with dementia in the human cerebral cortex

研究代表者

大平 耕司 (OHIRA, Koji)

武庫川女子大学・食物栄養科学部・准教授

研究者番号：80402832

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、成体げっ歯類やマーモセットの大脳皮質に新しい神経前駆細胞を発見している(L1-INP cell; Ohira et al., 2010, 2019)。本研究では、L1-INP細胞がアルツハイマー病と関係しているのかどうか、組織学的手法を用いて解析を行った。

健常なヒトの死後脳の大脳皮質において、L1-INP細胞を検出した。さらに、アルツハイマー病患者死後脳と比較したところ、健常者より低い密度を示した。また、大脳皮質の領域間の密度を比較すると、側頭葉がより低値を示した。しかし、サンプル数が少ないため、今後増やしつつ、他の神経細胞の密度変化との相関性についても解析する必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、L1-INP細胞が発見された動物種は、げっ歯類のラットとマウス、霊長類のマーモセットの3種であった。本研究により、高齢のヒトにおいて、L1-INP細胞を同定できたことは、今後の臨床応用にとって必須の知見である。さらに、L1-INP細胞の密度を、健常者とアルツハイマー病患者の死後脳で比較したところ、アルツハイマー病患者では低値を示すことがわかった。まだ解析したサンプル数が少ないために、慎重に研究を進める必要があるが、大脳皮質の神経新生が、アルツハイマー病の新しい病態である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We have discovered new neural progenitor cells in the cerebral cortex of adult rodents and marmosets (L1-INP cell; Ohira et al., 2010, 2019). In this study, we studied whether L1-INP cells are related to Alzheimer's disease using histological methods. L1-INP cells were detected in the cerebral cortex of healthy human postmortem brains. In addition, when compared with the brain after death of Alzheimer's disease patients, it showed a lower density than healthy subjects. When the density between regions of the cerebral cortex was compared, the temporal lobe showed lower values. However, since the number of samples is small, it is necessary to analyze the correlation with the density change of other nerve cells as they increase in the future.

研究分野：神経科学

キーワード：大脳皮質 成体神経新生 認知症

1. 研究開始当初の背景

成体大脳皮質で神経新生が起こるかどうかは、100年以上も議論の続く問題であったが、申請者らは、げっ歯類の成体大脳皮質 1 層に、神経細胞を産生することのできる神経前駆細胞 (Layer 1 Inhibitory Neuronal Progenitor Cells: L1-INP 細胞) を発見し、虚血や抗うつ薬投与により抑制性神経細胞が生じることを明らかにした (Ohira et al., *Nature Neurosci*, 2010; Ohira et al., *Neuropsychopharmacol*, 2013)。さらに、マウスを用いた L1-INP 細胞の解析により、空間学習依存的に大脳皮質に新しい抑制性神経細胞の増殖が生じ、その増殖を抑制すると長期記憶が消失することや (Ohira, Nishio, and Takashiro, 投稿準備中)、生後 12-17 ヶ月 (ヒトの約 60 歳代に相当) に顕著な L1-INP 細胞密度の減少が起きるを見出している (Okada and Ohira, *Biochem Biophys Res Commun*, 2017)。また、L1-INP 細胞は、げっ歯類や一部の霊長類でその存在が確認されている (Ohira et al., *Mol Brain*, 2019)。したがって、ヒトにおいて、大脳皮質で産生された新しい抑制性神経細胞は、学習・記憶など重要な機能を担っており、老化などにより新しい神経細胞の産生が減少すると、それらの脳機能が低下、さらには大脳皮質が関係する疾患へと変容していくと推測できる。

これに関係する疾患として認知症、特にアルツハイマー病が挙げられる。前述の知見を元に、申請者らは、アルツハイマー病において、大脳皮質の神経新生に影響があるのではないかと仮説を立てた。これまでに提唱されたアルツハイマー病の発症メカニズムモデルがいくつか立てられているが、本仮説はこれまでのモデルと非常に親和性が高いことも重要な点である。例えば、新しい抑制性神経細胞

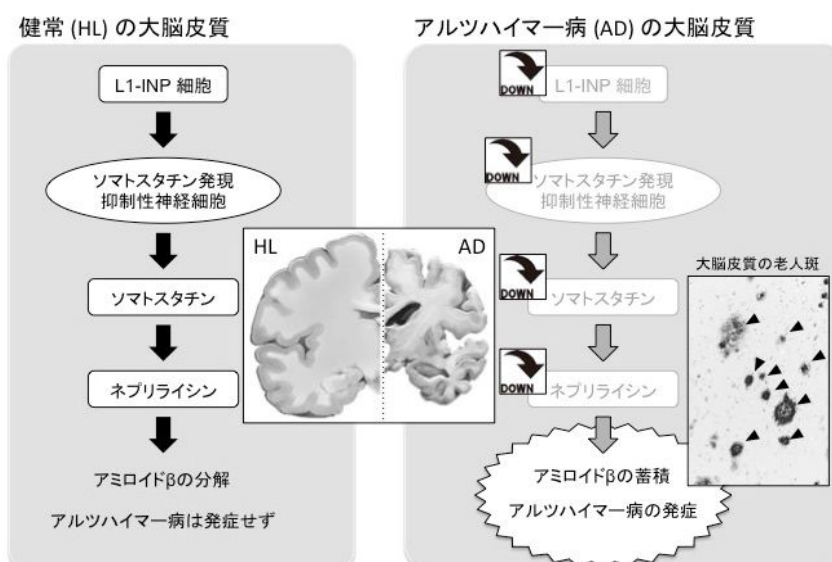


図 1. 病理カスケードと大脳皮質神経新生の想定される関係性

胞の中に、ソマトスタチン発現細胞が含まれる (Ohira et al., *Nature Neurosci*, 2010; Ohira et al., *Neuropsychopharmacol*, 2013)。ソマトスタチンは脳内のアミロイド β 分解除去に重要なペプチドであることが明らかとなっている (Saito et al., *Nature Med*, 2005)。近年、この細胞が老化でもっとも初期に変性し、アルツハイマー病の病態の一つである老人斑の核となることが報告されている (Yamashita et al., *J Med Primatol*, 2012)。つまり、神経新生が低下すると、大脳皮質内のソマトスタチン量が減少し、それにより老人斑が形成され、アルツハイマー病の発症に至ることが予測される (図 1)。他にも、抑制性伝達物質である GABA の減少による GABA 仮説、興奮抑制バランスの崩壊による興奮毒性仮説などとも、本仮説はよく合致する。

2. 研究の目的

本仮説を実証するため、本研究では、まず最初に、組織学的手法を用いて、ヒト大脳皮質に L1-INP 細胞が存在するのかどうか明らかにする。さらに、L1-INP 細胞の存在を確認できたならば、アルツハイマー病患者の死後脳を用いて、L1-INP 細胞数とアルツハイマー病との相関関係について調べることを目的としている。本研究により得られた知見は、新しい病態としての成体大脳皮質神経新生を提示するとともに、大脳皮質神経新生をターゲットとした全く新しい予防・治療法の開発のための基盤となる。

3. 研究の方法

本研究は、健康者とアルツハイマー病患者の死後ヒト大脳皮質をサンプルとし、L1-INP 細胞

の分子マーカーに対する抗体を利用して多重免疫蛍光染色を行い、L1-INP 細胞が存在するのかが、さらにアルツハイマー病との相関性について解析を実施した。

4. 研究成果

(1) ヒト大脳皮質に L1-INP 細胞が存在する

ヒトの大脳皮質組織サンプルは、東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク（以下、ブレインバンク）から供与を受けた。まず、健常者の大脳皮質をサンプルとして、大脳皮質の多様な領域（前頭極、前帯状回、側頭極、海馬、頭頂葉、後頭極）を対象として、L1-INP 細胞の存在について調べた。

L1-INP 細胞を可視化するために、二つの分子マーカー（GAD67 と Ki67）の抗体を用いた多重免疫二重染色を行った（Ohira et al., 2010, 2013, 2019; Okada and Ohira, 2017）。観察は、L1-INP 細胞について二重染色性の偽陽性を除くために、共焦点レーザー顕微鏡を用いた。解析した結果、ヒトの大脳皮質 1 層に、GAD67 と Ki67 で二重染色される、L1-INP 細胞を同定した。この治験により、ヒトの成熟した大脳皮質にも新しい神経細胞を産生することができる神経前駆細胞が存在することが示された。

(2) アルツハイマー病患者大脳皮質を用いた解析

アルツハイマー病患者死後脳についても、(a) の研究と同じ検出方法を用いて、L1-INP 細胞の密度を計測した。アルツハイマー病患者死後脳の大脳皮質に存在する L1-INP 細胞の密度は、健常者のものと比較すると、低値を示した。さらに、前頭極、前帯状回、側頭極、海馬、頭頂葉、後頭極の各皮質領域の比較を行うと、アルツハイマー病内では、側頭極が低く、他はほぼ同じ値であった。健常者との各皮質領域の比較では、すべての領域で低い値を示した。

これらの解析は、少ないサンプル数間での比較であるため、今後はさらにサンプル数を増やしていくとともに、アルツハイマー病モデル動物を使用した、L1-INP 細胞の減少とアルツハイマー病との因果関係の解明へと発展させていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ohira Koji	4. 巻 15
2. 論文標題 Change of hypothalamic adult neurogenesis in mice by chronic treatment of fluoxetine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-022-05954-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ohira Koji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Cortical adult neurogenesis and its biological implication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Neuroimmunology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cen3.12652	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大平耕司	4. 巻 6
2. 論文標題 大脳皮質の成体神経新生と脳疾患	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 40-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大平 耕司
2. 発表標題 全脳を生きのまま保存する方法の探索
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

武庫川女子大学 食物栄養学科 脳情報栄養学研究室 https://kohira1.wixsite.com/nutbrainsci researchmap: 大平耕司 https://researchmap.jp/koji-ohira 武庫川女子大学 食物栄養学科 脳情報栄養学研究室 https://kohira1.wixsite.com/nutbrainsci researchmap: 大平耕司 https://researchmap.jp/koji-ohira
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------