

機関番号：32620  
研究種目：若手研究 B  
研究期間：2009 ～ 2010  
課題番号：21790393  
研究課題名（和文） 補体受容体シグナルによる神経新生制御の解明と臨床応用  
研究課題名（英文） Complement receptor 2 is expressed by neural progenitor cells and regulates adult hippocampal neurogenesis in mice

## 研究代表者

長谷川 麻衣子 (HASEGAWA MAIKO)  
順天堂大学 医学部 助教  
研究者番号 20516637

研究成果の概要（和文）：補体受容体 complement receptor 2 (CR2) が神経幹細胞に発現しており、そのニューロンへの分化を負に制御していることを明らかにした。CR2 欠損マウスの歯状回では神経新生が増加しており、CR2 シグナルを抑制することにより神経新生を促進できる可能性が示唆された。

## 研究成果の概要（英文）：

Complement receptor 2 (CR2) is expressed by neural progenitor cells and inhibits differentiation to neural lineage. Adult neurogenesis was increased in the dentate gyrus of CR2 deficient mice, indicating that neurogenesis might be promoted by down-regulating CR2 signaling.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：実験病理学

キーワード：補体受容体、神経新生、神経幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

成人脳の海馬における神経新生は記憶、認知の維持に重要な役割を果たしている。補体は脳内ではアストロサイトやミクログリア、ニューロンから産生され、神経疾患、脳虚血

をはじめとする病態で増加し、補体シグナルは神経新生を制御することが知られている。補体カスケードの中心的蛋白である C3 の欠損マウスではアルツハイマー病モデルマウス (APP-Tg) との交配により、アミロイド

蛋白 Abeta42 の蓄積が増悪することが報告されている。報告者は補体受容体 2 (CR2) が神経幹細胞に発現しており、CR2 欠損マウスの海馬では神経新生が亢進していることを見いだした。CR2 のリガンドとして C3 fragment の C3d が知られているが、近年 IFN- $\alpha$  も Cd と同等に作用することが報告された。IFN- $\alpha$  は補体とともに自己免疫疾患やウイルス感染で高値を示す。SLE や HIV 脳症、IFN 治療中患者では失見当識障害や記憶障害などの精神症状を呈することがあるが、そのメカニズムや、CR2 シグナルの破綻がこのような病態と関連するかは明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

神経幹細胞の増殖、分化における CR2 シグナルの役割を解明する。CR2 のリガンドが神経幹細胞に直接作用し、その増殖、ニューロンへの分化を制御していることを CR2 欠損マウスを用いて証明する。CR2 シグナルを制御することにより、神経新生を促進する方法を見いだす。

## 3. 研究の方法

CR2 欠損マウスの海馬における新生細胞の分化を BrdU 腹腔内投与によって検討した。また生後 1 日目のマウス全脳から神経幹細胞を単離培養し、C3d, IFN- $\alpha$  で刺激した後、細胞増殖を確認した。

## 4. 研究成果

CR2 欠損マウスの海馬・歯状回では 8 週齢、13-16ヶ月齢ともに神経新生(Doublecortin; Dcx+)が増加しており(右上図)、

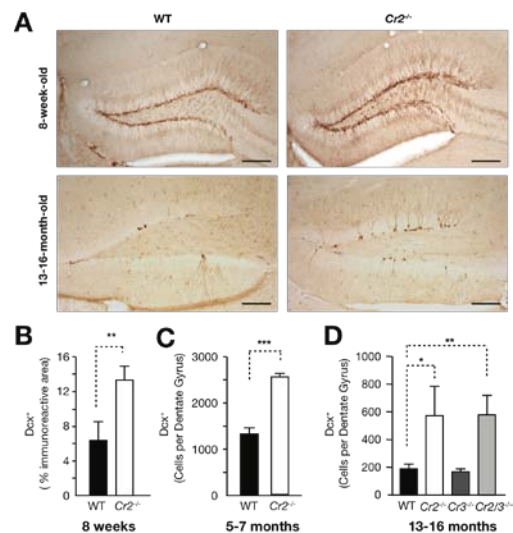


Figure 4. Moriyama and Fukuhara et al.

BrdU投与 7 日後では astrocyte (BrdU+GFAP+) の増殖には野生型マウスとの差がなく、neuron (BrdU+Dcx+) への分化が亢進していた。

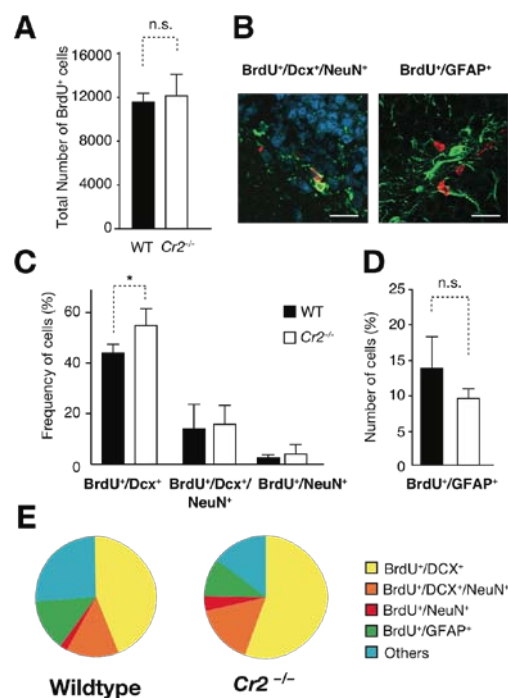


Figure 5. Moriyama and Fukuhara et al.

総BrdU+細胞数は差がなかったことから、CR2 欠損マウスでは神経幹細胞の増殖よりは、ニューロンへの分化が亢進しているものと示唆される。BrdU投与後 28 日後の成熟ニューロン (BrdU+NeuN+) も CR2 欠損マウスで増加していた (次項図)。

microglia (BrdU+Iba1+) のmigration、増殖には差はみられなかった。

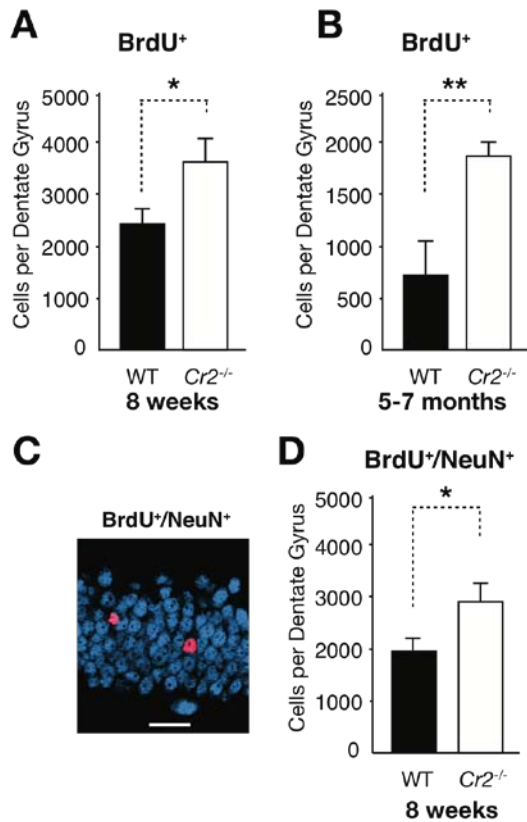


Figure 6, Moriyama and Fukuhara et al.

初代培養神経幹細胞をリガンドであるC3dあるいはIFN- $\alpha$ で刺激するとその増殖が抑制され、抗CR2抗体によりリバースされた。(下図)

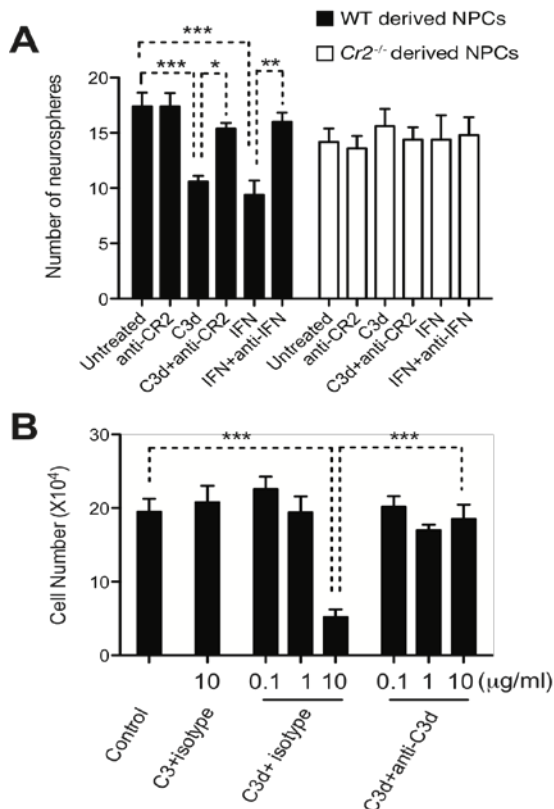


Figure 3, Moriyama and Fukuhara et al.

そこで、C3dをマウスの海馬に直接脳内投与し7日後の神経新生を検討したところ、野生型マウスではBrdU+Dcx+細胞の減少が観察されたが、CR2欠損マウスでは変化はみられなかった(下図)。以上からC3dは

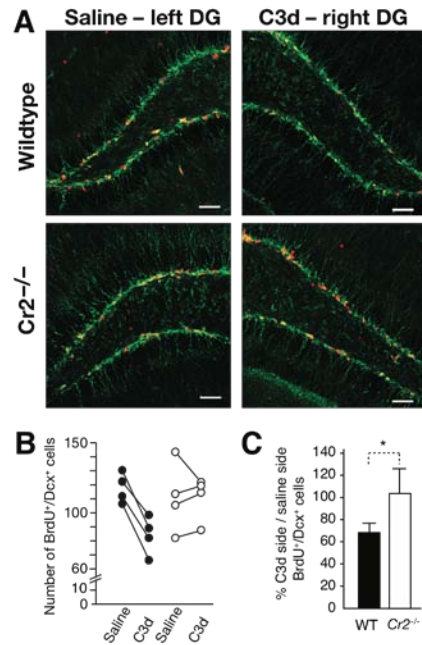


Figure 7, Moriyama and Fukuhara et al.

CR2シグナル依存性に神経新生を抑制しているといえ、CR2シグナルが直接神経新生に関与することが示唆された。

CR2は末梢ではBリンパ球に発現しており、Aktの活性化を介して分化や抗体産生を制御している。神経幹細胞をC3dで刺激するとAktのリン酸化が観察された(次項図)。

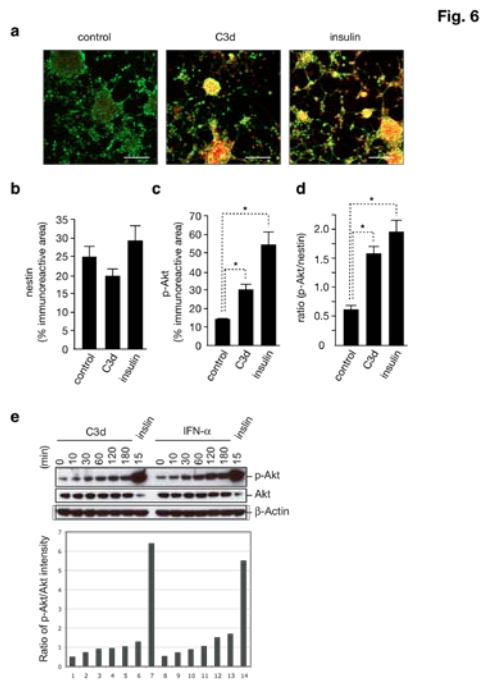
しかし細胞増殖が抑制されたことを考慮すれば、Aktがその直接のシグナルになっているかは疑問である。

神経幹細胞の増殖抑制におけるCR2下流シグナルについては、今後検討が必要と考えられる。

SLE、HIV感染、種々の神経変性疾患など補体産生が亢進する病態において、症候性痴呆を呈することが知られている。神経幹細胞のCR2シグナルを制御することにより病態進行

を抑制できるものと考え。SLE モデルマウスや APP-Tg マウスなどでの解析を検討し、今後の課題としたい。

6. 研究組織  
 (1) 研究代表者  
 長谷川 麻衣子 (HASEGAWA MAIKO)  
 順天堂大学・医学部・助教  
 研究者番号：20516637



5. 主な発表論文等

(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 1 件)

Hasegawa-Moriyama M, Fukuhara T, Britchgi M, Villeda SA, Narasimhan R, Molina HD, Wyss-Coray T

Complement receptor 2 is expressed in neural progenitor cells and regulates adult hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroscience*, in press  
 査読有

[学会発表] (計 1 件)

Fukuhara T, Moriyama M, Britchgi M, Villeda SA, Narasimhan R, Molina HD, Wyss-Coray T

Complement receptor 2 is expressed in neural progenitor cells and regulates adult hippocampal neurogenesis. 14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, August 22-27, Kobe, Japan