



東北大学



平成 24 年 5 月 11 日
東北大学大学院医学系研究科

生後の脳で新生する神経細胞の数を適切に調整する仕組み

脂肪酸結合タンパク質が神経幹細胞の分裂と新生神経細胞の生存を制御する

我々人類を含む高等動物の脳は、かつては胎生期に完成すると考えられ、脳を構成する神経細胞の数は生後は減少するのみと信じられていました。しかし近年の研究により、脳室下帯及び海馬歯状回といった限られた脳領域には、神経細胞を作り出すことのできる種のような細胞（神経幹細胞）が存在し、その細胞が分裂・分化をすることにより、生後でも新たな神経細胞が産生され続けることが明らかになっています。このような神経新生の異常が、統合失調症や心的外傷後ストレス障害（PTSD）と関係することが報告されており、神経新生のメカニズムについて大きく着目されています。

東北大学大学院医学系研究科の大隅典子教授、松股美穂研究員（当時、現所属；理化学研究所）らは、成体マウスの海馬歯状回における神経幹細胞に脂肪酸結合タンパク質である Fabp7*¹ 及び Fabp5 が存在していること、このタンパク質をどちらか一方でも生まれつき欠損したマウスでは神経幹細胞の分裂が減少するが、両タンパク質を同時に失ったマウスでは、神経幹細胞の分裂は減るものの、逆に新生神経細胞の生存が向上することを明らかにしました。さらに、この神経幹細胞の分裂と生存が海馬の前後軸に沿って異なる分布を示すこと、Fabp7 及び Fabp5 を欠損したマウスではこの前後軸における分布にも異常があることも見出しました。神経幹細胞の分裂で生じた新たな神経細胞が正常に働くためには神経回路にこの新生神経細胞が正しく組み込まれることが必要ですが、Fabp 欠損マウスでは、今回見出されたように分裂と生存の乱れがあるため神経回路への組み込みに異常がある可能性があり、その回路に依存する海馬の脳機能への影響も示唆されています。

本研究成果は、山口大学医学部の大和田祐二教授および理化学研究所の吉川武男チームリーダーらとの共同研究によるものであり、米国科学誌 *Stem Cells* のウェブ版 6 月号にまもなく掲載されます。

【研究の背景】

我々の脳では膨大な数の神経細胞がそれぞれ別の神経細胞と無数に結合し、回路網を作って恒常的に情報をやり取りしています。これらの神経細胞の大部分は出生前に作られますが、生後でも脳の一部の限られた領域には神経細胞を作ることのできる神経幹細胞が存在し、この細胞が分裂を繰り返すことにより絶えず新しい神経細胞が作られています。哺乳類では、側脳室に面した脳室下帯と海馬歯状回の顆粒細胞下帯が、そのような神経新生が起こる場所として知られています（図 1）。特に海馬歯状回の新生顆粒細胞は、海馬の主な脳機能である記憶や学習行動に関係していることが既にわかっており、研究グループではこれまでも海馬歯状回をターゲットとした研究を進めてきました。

脂肪細胞を別にすれば、脳は体内でもっとも脂肪酸含有量が多い組織の一つです。脂肪酸は通常、脳の細胞の細胞膜の中につなぎとめられています。神経伝達等の刺激によって細胞膜から遊離したり、あるいは食べ物から摂取されて血流に乗り脳まで到達した場合、脂肪酸結合タンパク質 Fabp と結合することにより細胞質内において安定化します。今回、研究グループはこの脂肪酸結合タンパク質のうち、脳において多量に存在する Fabp7 と Fabp5 に着目し、これらの遺伝子を欠損した成体マウスで解析を行ったところ、どちらか一方でも欠損したマウスでは海馬歯状回における神経幹細胞の分裂が減少する一方で、両タンパク質を同時に失ったマウスでは、神経幹細胞の分裂が減少するものの、新生神経細胞の生存がむしろ向上していることを明らかにしました。

【研究内容】

本研究では、まず野生型の成体マウスの海馬歯状回での Fabp7 及び Fabp5 の発現を詳細に解析しました。Fabp7 および Fabp5 は神経幹細胞の最も未分化な時期からともに脳内に豊富に発現していますが、幹細胞が分裂・分化していく過程において徐々に発現が低下していきます。その後 Fabp7 の発現は神経細胞へ分化した時点でほぼ消失しますが、Fabp5 の発現は続き、よく似たタンパク質でありながら役割の違いがあることが推測されました (図2)。次に Fabp7、Fabp5 の欠損マウス (*Fabp7* KO (7KO), *Fabp5* KO (5KO)) を掛け合わせるにより、両方の Fabp タンパク質を欠損したマウス (*Fabp7/Fabp5* KO (7/5KO)) を作成しました。いずれの欠損マウスも見かけ上異常はなく、脳も一見したところ野生型との違いはありません (図3)。しかし、海馬歯状回の神経幹細胞及び分化過程にある細胞を詳細に調べると、欠損マウスではこれらの新生神経細胞の数や突起が少なくなっていることがわかりました (図4)。そこで、細胞の分裂を標識する BrdU という化学物質を用いて、Fabp 欠損マウスで神経新生が変化しているかどうかを調べました。投与1日後の BrdU 陽性細胞を比較したところ、*Fabp7* KO 及び *Fabp5* KO マウスでは野生型に比べてそれぞれ 15%減少しており、*Fabp7/Fabp5* KO マウスでは 30%の減少が見られました (図5)。*Fabp7/Fabp5* KO マウスでは、Fabp7 欠損と Fabp5 欠損の効果が加算されたものと思われまます。さらに、投与1ヶ月後での BrdU 陽性細胞を追跡し、分裂した細胞の生存を調べたところ、BrdU 陽性細胞数は野生型と *Fabp7* KO、*Fabp5* KO の間では違いがなく、*Fabp7/Fabp5* KO でのみ増加していました (図6)。Fabp7 と Fabp5 は細胞の生存に関しては同じ働きをしており、両方がなくなった時に初めて影響が出たと推測されます。以上のことから、Fabp7 と Fabp5 はどちらも細胞の分裂と生存を適切に制御するように働いていることがわかりました。さらに、神経幹細胞の分裂と生存に対する脳の前後軸に沿った分布を調べました。その結果、神経幹細胞の分裂には前後軸に対して前側と後ろ側に2つのピークがあるのに対して、新生神経細胞の生存に関しては前側にのみピークがあることがわかりました (図7)。このことは、前後軸の後ろ側で分裂した細胞が、前側で分裂した細胞に比べて、その後生存しにくいことを示しています。Fabp の欠損マウスでは3つの群ともに、この前後軸での分裂や生存の分布にも異常が見られました。

生後、他の脳部位では起こらない神経新生が海馬で起こることには、海馬依存的な記憶や学習に関係することが知られています。Fabp は、この新しい神経細胞を生み続けていくために、おそらく脂肪酸の細胞内分布等を介して、神経幹細胞の分裂や生存を適切に調節する役割を担っているのだろうと考えられます。動物モデルにおいては神経新生の低下と精神疾患様の行動異常との間に相関性があることから、今後、栄養素である脂肪酸を用いた適切な介入を行うことにより、例えば心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 等の予防や治療に繋がることも期待されます。

本成果は、独立行政法人科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業チーム型研究 (CREST) 研究領域「脳の機能発達と学習メカニズムの解明」(研究総括: 津本忠治 ((独) 理化学研究所脳科学総合研究センターグループディレクター)) の「ニューロン新生の分子基盤と精神機能への影響の解明」(研究代表者: 大隅典子 (東北大学大学院医学系研究科教授))、文部科学省科学研究費補助金、および、文部科学省グローバル COE プログラム「脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点」(研究代表者: 大隅典子 (東北大学大学院医学系研究科教授)) の支援によって得られました。

【図・表】

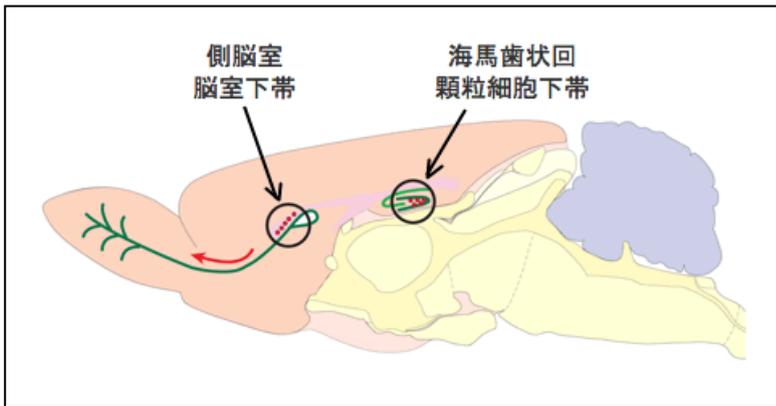


図1：生後神経新生の起こる脳領域

成体においても神経幹細胞が存在し神経新生が起こり続ける2つの脳領域を、マウスの脳模式図を用いて示した。左側が前方、右側が後方で、マウスは左を向いている。図中、黒の円で囲った赤い丸印は神経幹細胞で、前方の側脳室脳室下帯にいる神経幹細胞から分裂した細胞は分化しながら前方へ移動し（図中の矢印）、最先端に存在する嗅球という組織で抑制性の神経細胞へと最終分化する。一方、後方にある海馬歯状回顆粒細胞下帯にいる神経幹細胞は、興奮性の顆粒細胞を産生し、歯状回の中心的役割を担う顆粒細胞層へ新規神経細胞を提供し続ける。

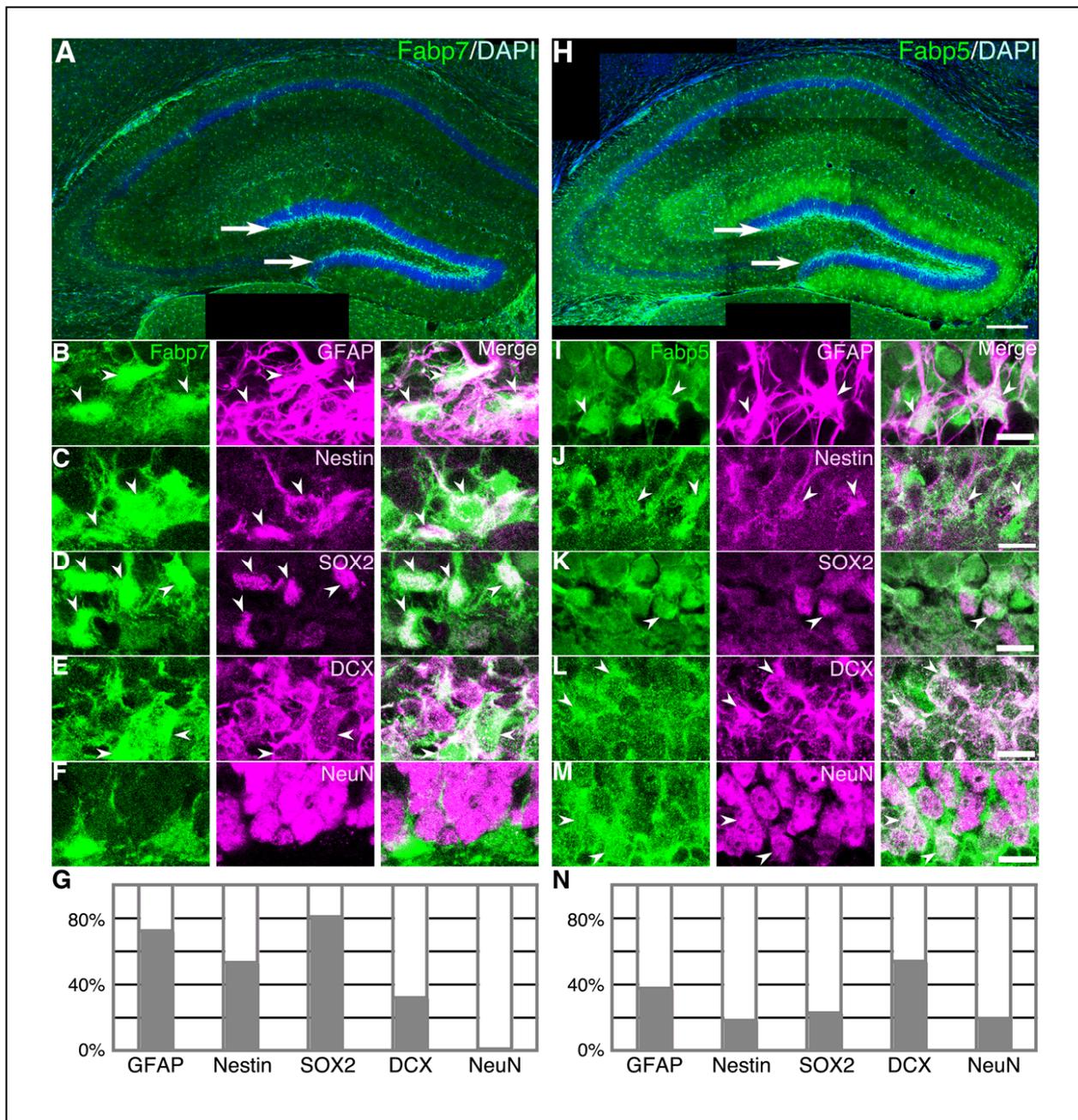


図2：神経幹細胞の分化に伴った、Fabp7 および Fabp5 の発現の変化

海馬歯状回顆粒細胞層下帯における Fabp7 と Fabp5 の発現。図2の左側 (A-G) の緑のシグナルが Fabp7 の、右側 (H-N) の緑のシグナルが Fabp5 の局在を示している。(A, H) Fabp7 (A) および Fabp5 (H) はどちらも海馬全域で発現しているが、特に歯状回顆粒細胞下帯 (矢印) において強い発現がみられる。(B-G) Fabp7 は、神経幹細胞を示す GFAP (B)、Nestin (C)、SOX2 (D) と共局在する細胞が多く、分化していくと発現が低下していく (神経前駆細胞: DCX (E)、神経細胞: NeuN (F))。グラフ化したものを (G) に示す。(B-E) の矢印は Fabp7 と各種遺伝子を共発現している細胞を示している。(I-N) 一方 Fabp5 は、神経幹細胞を示す GFAP (I)、Nestin (J)、SOX2 (K) との共局在も見られるが、神経前駆細胞を示す DCX (L) と共局在する割合が最も高い。さらに神経細胞 (M) に分化してからも発現が見られる。(N) はグラフ化したもの。(I-M) の矢印は Fabp5 と各種遺伝子を共発現する細胞を示している。

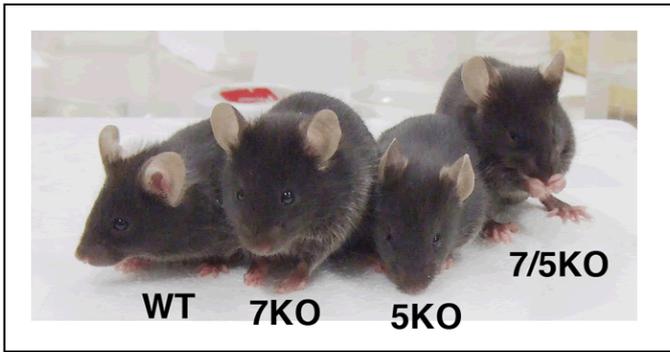


図3：野生型マウスと *Fabp7*KO マウス、*Fabp5*KO マウス、*Fabp7/Fabp5*KO マウス
 3種類の *Fabp* 欠損マウスは (7KO、5KO、7/5KO)、一見する限り野生型 (WT) マウスと変化がなく異常は見られない。

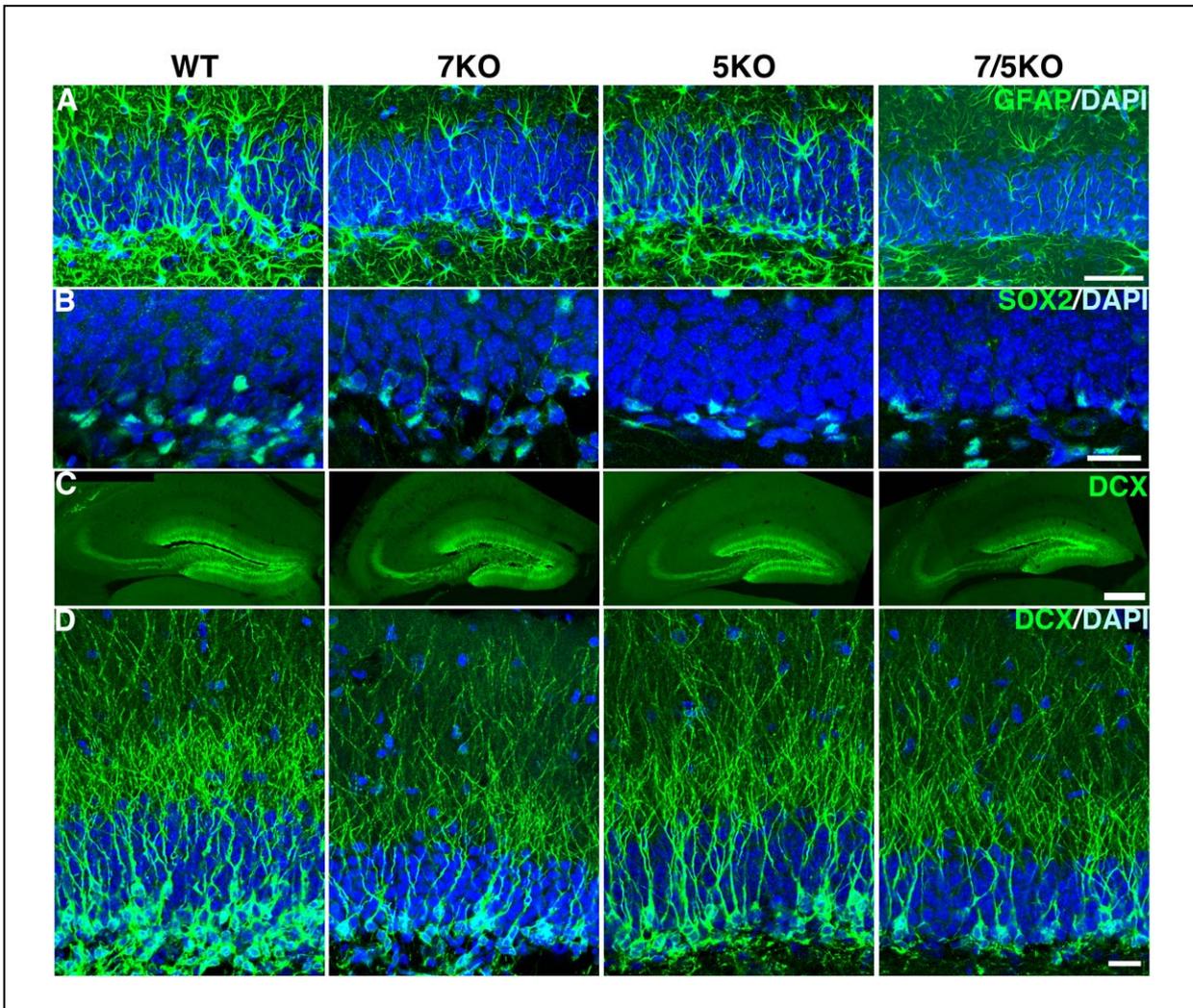


図4： *Fabp* 欠損マウスにおける神経幹細胞、神経前駆細胞の様子
 野生型マウス (WT： 1列目) と比較して、*Fabp* 欠損マウスでは神経幹細胞を示す GFAP (A)、SOX2 (B)、神経前駆細胞を示す DCX (C, D) のシグナルが減少している (7KO： 2列目、5KO： 3列目、7/5KO： 4列目)。

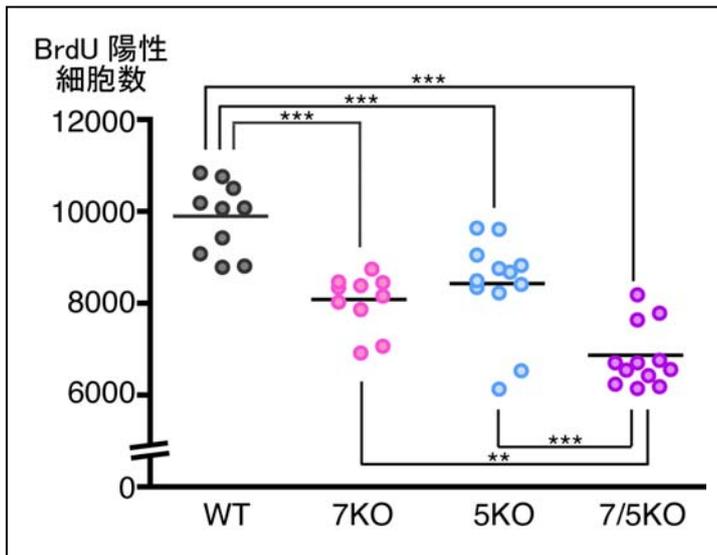


図5 : BrdU 投与 1 日後における BrdU 陽性細胞数

野生型マウスに比べて、*Fabp7* KO マウス、*Fabp5* KO マウスでは 15%、*Fabp7/Fabp5* KO マウスでは 30%、BrdU 陽性細胞数が減少していた。図中のアスタリスク (*) は、統計学的に有意な差があったことを示す。

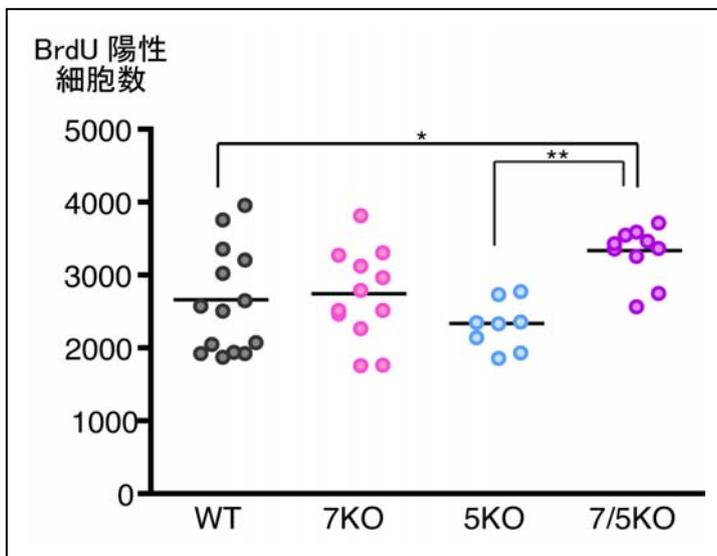


図6 : BrdU 投与 1 ヶ月後における BrdU 陽性細胞数

野生型マウス、*Fabp7* KO マウス、*Fabp5* KO マウス間では BrdU 陽性細胞数に違いは見られないが、*Fabp7/Fabp5* KO マウスでは野生型マウスと比較して BrdU 陽性細胞数が 25% 増加していた。

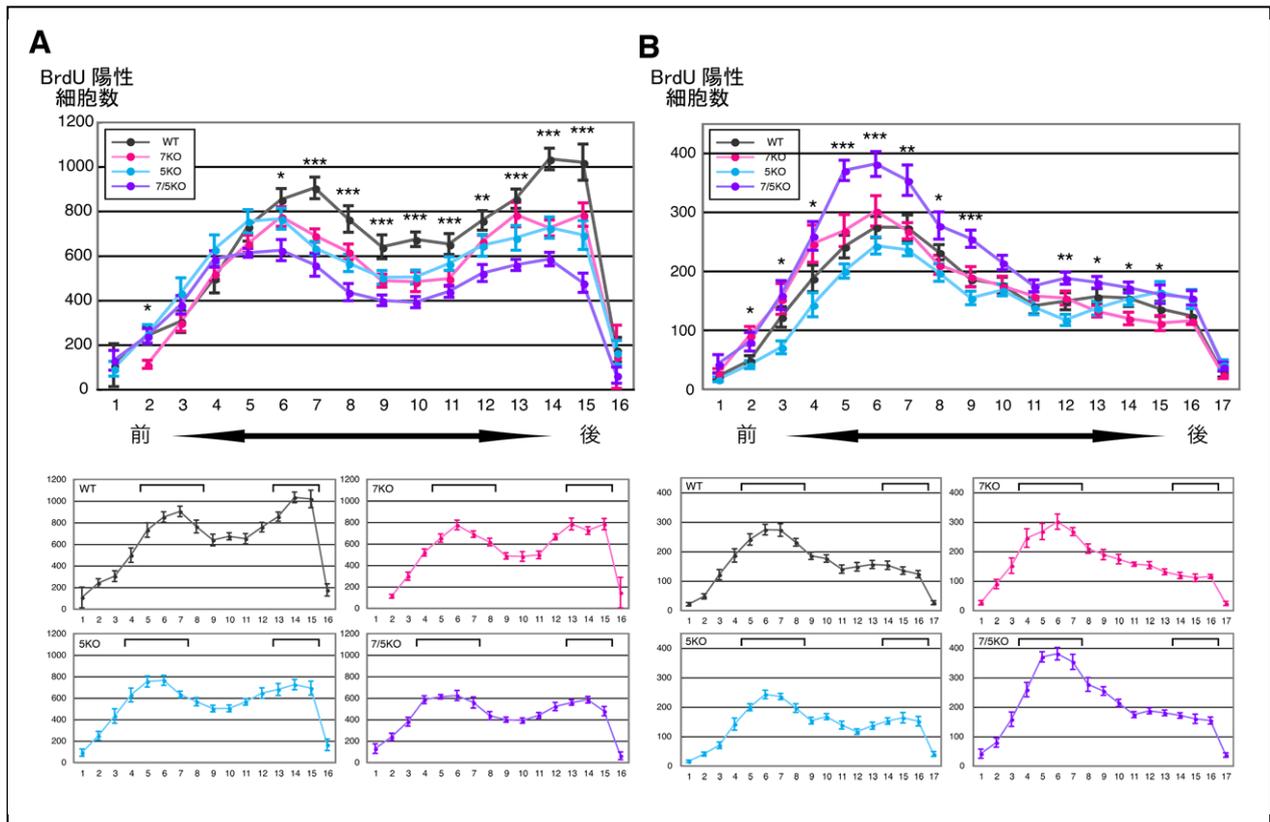


図7 : BrdU 投与1日後及び1ヶ月後における、BrdU 陽性細胞の前後軸に沿った分布

BrdU 投与1日後 (A) および1ヶ月後 (B) における BrdU 陽性細胞数を、前後軸に沿った部位別にプロットした (黒 : WT、赤 : 7KO、青 : 5KO、紫 : 7/5KO)。左側がマウス前方、右側が後方にあたる。1日後では、前方と後方の2ヶ所に増殖のピークが見られた (A)。一方1ヶ月後のグラフでは、ピークは前方側にのみ見られた。アスタリスク (*) は、4種のマウス (WT、7KO、5KO、7/5KO) 間で統計学的に有意な違いがあったことを示している。

【用語説明】

* 1 Fabp: (fatty acid-binding protein) 脂肪酸結合タンパク質。Fabp7 タンパク質は、脳発生初期の未分化な神経幹細胞の中に多量にあり、分化したニューロンにはほとんど見当たらないことから、Fabp7 は神経新生の過程において、未分化な神経幹細胞の増殖あるいは分化に関わっているのではと考えられてきた。Fabp5 タンパク質はFabp7 の類縁だが、これまで脳における機能はほとんどわかっていなかった。

【論文題目】

The effects of Fabp7 and Fabp5 on postnatal hippocampal neurogenesis in the mouse (Stem Cells)
「マウス生後海馬の神経新生における Fabp7 及び Fabp5 の働きについて」

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科発生発達神経科学分野

教授 大隅 典子 (おおすみ のりこ)

電話番号 : 022-717-8201

Eメール : osumi@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号 : 022-717-7908

ファックス : 022-717-8187

Eメール : f-nagami@med.tohoku.ac.jp