

# 大脳皮質における GABA 作動性神経細胞の増殖

(14380366)

平成 14 年度～平成 16 年度科学研究補助金（基盤研究（B））研究成果報告書

17. 7. 15

平成 17 年 5 月

研究代表者 玉巻伸章  
熊本大学大学院医学薬学研究部  
脳回路構造学

はじめに

人の脳において、認知、記憶、情動、意識等々、高次脳機能は、大脳皮質の働きに因るところは大きい。大脳皮質の神経細胞は、興奮性神経細胞と抑制性 (GABA) 神経細胞に大別され、前者は全体の約 8 割を占め、後者は約 2 割を占める。この比率は、皮質により異なるが、同じ皮質を見ると、厳密に調整されていて、一定になっている。このことから、GABA 作動性神経細胞の比率は偶然に決まっているのではなく、何らかの仕組みがあってその数値に至っていると考えられる。GABA 作動性神経細胞は、さらに含有する物質や神経活動様式によりサブタイプに分けられ、それぞれ parvalbumin 陽性細胞は GABA 作動性神経細胞の 45%、somatostatin 陽性細胞は 20%、calretinin 陽性細胞は 12%、さらに 20% 余りの GABA 作動性神経細胞はそれらを特徴付ける物質が見つからず、分類されていない。ここに示した比率は、GABA 合成酵素、GAD67 遺伝子プロモーター領域の下流に GFP cDNA をつないで作成した、GAD67-GFP knock-in mouse の大脳新皮質運動野での観察結果であるが、この GABA 作動性神経細胞サブタイプの比率も、個体を代えても変わりなく確認されることから、それぞれのサブタイプの比率も調節されていると考えられる。

GABA 作動性神経細胞の数が、調節された比率からずれ、減った場合には、興奮性神経細胞の入力が抑制性の入力を上回り、結果として癲癇様発作が起きる。GABA 作動性神経細胞のサブタイプ一種、parvalbumin 陽性細胞が減少した際にも癲癇様発作が起きることが知られている。それ故、癲癇様発作を抑え、大脳新皮質での情報処理を維持するために、抑制性神経細胞の数は調整されていると考えられるが、調節のための分子メカニズムはまったく知られていない。

ひとつの手がかりとして、大脳皮質錐体細胞を産生する放射状グリアの細胞増殖は、細胞外 GABA や Glutamate 量により調節を受けることが知られている。放射状グリアの周りの GABA は、胎児期の皮質に移動してくる GABA 作動神経細胞により調節される。同様に GABA 作動性神経細胞を産生する前駆細胞の細胞増殖は、興奮性神経細胞、乃至はその前駆細胞の分泌する物質により調節されることが期待されるが、GABA 作動性神経細胞を産生する前駆細胞はどこに存在するのかさえよく知られていなかった。げっ歯類を使った実験からは、GABA 作動性神経細胞は、ほとんど全て大脳基底部から移動してくる細胞により供給されることが考えられている。本研究においては、GABA 作動性神経細胞のみならず全ての大脳皮質神経細胞の産生を調べた。大脳皮質神経細胞の前駆細胞の起源についてはこれまでどおりの説を継承しつつも、前駆細胞の一部は大脳皮質外から大脳皮質に至り、さらにその一部は増殖能を持ち、大脳皮質でも GABA 作動性神経細胞が産生されることが本研究により明らかとなった。

## 研究組織

研究代表者： 玉卷伸章 (熊本大学大学院医学薬学研究部脳回路構造学)

以上一名

交付決定額 (配分額)	金額単位 千円		
	直接経費	間接経費	合計
平成 14 年度	7,900	0	7,900
平成 15 年度	4,900	0	4,900
平成 16 年度	4,100	0	4,100
総計			16,900

## 研究発表

### 原著論文：

Fujimori K, Takauji R, and Tamamaki N., Differential localization of high- and low-molecular-weight variants of MAP2 in the developing rat telencephalon. J. Comp. Neurol. 449, 330-342 (2002).

Tamamaki N., Fujimori K., Nojyo Y., Kaneko T., and Takauji R., Evidence that Sema3A and 3F regulate the migration of GABAergic neurons in the developing neocortex. J. Comp. Neurol. 455: 238-248 (2002).

Hioki H., Fujiyama F., Taki K., Tomioka R., Furuta T., Tamamaki N., Kaneko T., Differential distribution of vesicular glutamate transporters in the rat cerebellar cortex. Neuroscience 117: 1-6 (2003).

Fujiyama F, Hioki H, Tomioka R, Taki K, Tamamaki N., Nomura S, Okamoto K, Kaneko T., Changes of immunocytochemical localization of vesicular glutamate transporters in the rat visual system after the retinofugal denervation. J Comp Neurol. 465(2):234-49 (2003).

Tamamaki N., Yanagawa Y., Tomioka Y., Miyazaki J., Obata K., Kaneko T., Green fluorescent protein expression and colocalization with calretinin, parvalbumin, and somatostatin in the GAD67-GFP knock-in mouse. J Comp Neurol 467: 60-79 (2003).

Tamamaki N., Origin of the neocortical subependymal cells speculated by Emx1 and GAD67 expression. *Chem Senses*. 30(suppl-1):i111-i112 (2005).

Xu, Y., Tamamaki, N., Noda, T., Kimura, K., Itokazu, Y., Matsumoto, N., Dezawa, M. and Ide, C., Neurogenesis in the ependymal layer of the adult rat 3rd ventricle. *Exp Neurol*. 192:251-264 (2005).

Tomioka R, Okamoto K, Furuta T, Fujiyama F, Iwasato T, Yanagawa Y, Obata K, Kaneko T, Tamamaki N., Demonstration of long-range GABAergic connections distributed throughout the mouse neocortex. *Eur J Neurosci*. 21:1587-1600 (2005).

総説 :

Tamamaki N., Radial glia and radial fibers: What is the function of radial fibers? *Anatomical Sci International* 77: 9-17 (2002).

Tamamaki N., *Response*: Glial cell migration directed by axon guidance cues. *Trends in Neurosci*. 25: 175-176 (2002).

玉巻伸章 大脳皮質における多層性の神経産生、分子細胞治療 1: 374-379 (2002).

玉巻伸章 神経発生における放射状グリアの役割、神経研究の進歩 46: 499-506 (2002).

玉巻伸章 GABA 作動性神経回路の発生学、神経研究の進歩 47: 835-840 (2003).

玉巻伸章 GABA 作動性神経細胞の数を決定する要因、医学のあゆみ 210: 295 (2004).

玉巻伸章 脳の発生と神経細胞の移動、212: 875-879 (2005).

## 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

大脳皮質グルタメイト作動性神経細胞およびそれ自身（大脳皮質グルタメイト作動性神経前駆細胞）のみを生体内において生み出す大脳皮質グルタメイト作動性神経前駆細胞、

玉巻伸章：玉巻伸章：(特願 2004-105645)、平成 16 年 3 月 31 日。  
国立大学法人京都大学に譲渡後、PCT 出願(PCT/JP2005/006821)。

GABA 作動性神経細胞のみを生み出す前駆細胞の分離方法、

玉巻伸章：玉巻伸章：(特願 2003-042253) 平成 15 年 2 月 20 日。  
京都大学医学部紫蘭会に譲渡後、PCT 出願

神経細胞再髄鞘化のための移植用細胞キット、

玉巻伸章：科学技術進行事業団：(特願 2001-1904) 平成 13 年 1 月 9 日。  
PCT 出願