

Title	成体脳におけるニューロン新生
Sub Title	
Author	小島, 拓郎(Kojima, Takuro) 廣田, ゆき(Hirota, Yuki) 澤本, 和延(Sawamoto, Kazunobu)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2009
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.85, No.2 (2009. 4) ,p.169- 177
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	受賞記念講座(坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金奨励研究)
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20090400-0169

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

受賞記念講座
(坂口光洋記念慶應義塾医学振興基金奨励研究)

成体脳におけるニューロン新生

¹名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野, ²慶應義塾大学医学部生理学教室

こじまたくろう^{1,2} ひろた¹ さわもとかずのぶ¹
小島拓郎^{1,2}, 廣田ゆき¹, 澤本和延¹

要 旨

従来, 損傷した成体哺乳類の中樞神経系は, 二度と再生できないものと考えられてきた。これは, 神経幹細胞が胎生期や幼若期にのみ存在すると考えられてきたためである。しかし, 最近の研究により, ヒトを含む成体哺乳類においても神経幹細胞が存在し, 生涯にわたりニューロン新生がおこっている事が明らかとなってきた。そこで, 脳の再生医学の新しい方法として, 内在性神経幹細胞の活性化による治療の可能性が出てきた。

Key Words 成体脳 神経幹細胞 細胞移動 神経再生 脳梗塞

はじめに

神経幹細胞とは, 自己複製能・多分化能を併せ持ち, 神経系を構成する様々な細胞へ分化する事が可能な未分化な細胞である。長い間, 中枢神経系は胎児期および幼若期にのみ形成されるものであり, 成体脳ではニューロン新生は起こっていないと考えられてきた。それは, 神経幹細胞が胎児期および幼若期にのみ存在すると考えられていた事に由来する。しかし, 1990年代, ニューロン特異的のマーカ―と細胞増殖マーカ― bromodeoxyuridine (BrdU) の登場により, 免疫組織化学の手法を用いる事で新生ニューロンの解析が可能となった。そして, ヒトを含む成体哺乳類においてニューロン新生が生涯にわたり起こっている事が報告された¹⁾。

成体哺乳類の脳においてニューロン新生は, ①側脳室の側壁に面した脳室下帯 (subventricular zone : SVZ) ②海馬の歯状回 (dentate gyrus : DG) の主に2つの領域で産生されている (図1)。成体脳におけるニューロン新生は神経幹細胞の増殖・分化, そして特異的部位への移動・成熟といったステップによって成り立っている。一方, 脳傷害時においても失われたニューロンが部分的に再生されることが近年報告されている。我々を含む複数の研究グループの解析により, 傷害脳における新生ニューロンは, 内在性の神経幹細胞から生み出された

ものである事が確認された。これらの研究成果は, 成体脳のニューロン新生のメカニズムを解明する事により, 内在性の神経幹細胞を活用する新しい脳の再生医療の方法を導き出す可能性を与えた。

本稿では, 著者の研究室において注目している SVZ のニューロン新生について「正常脳」「傷害脳」という2つの観点から, 概説を行う。

1. 成体脳の SVZ におけるニューロン新生

齧歯類の側脳室の SVZ は成体脳最大のニューロン新生領域である。電子顕微鏡による微細形態観察および特異的のマーカ―分子の発現により, SVZ には4種類の異なる形態と機能を有する細胞種が存在する事が明らかとなった²⁾ (図1)。脳室壁表面には, 繊毛を有する上衣細胞 (Type E cell) が存在している。SVZ においては, アストロサイト (Type B cell) が神経幹細胞と考えられており, 通常ゆっくりと分裂がなされ, 自己複製すると同時に増殖能の高い前駆細胞 (Type C cell) が産生される。その後, Type C Cell から新生ニューロン (Type A cell) が生み出される。産生された新生ニューロンは前方の嗅球へ遊走し, 嗅球において嗅覚に関与する介在ニューロンとして成熟する。SVZ におけるニューロン新生の特徴は, 神経幹細胞が限局された部位にあり必要な部位に新生ニューロンが移動して成熟する事である。

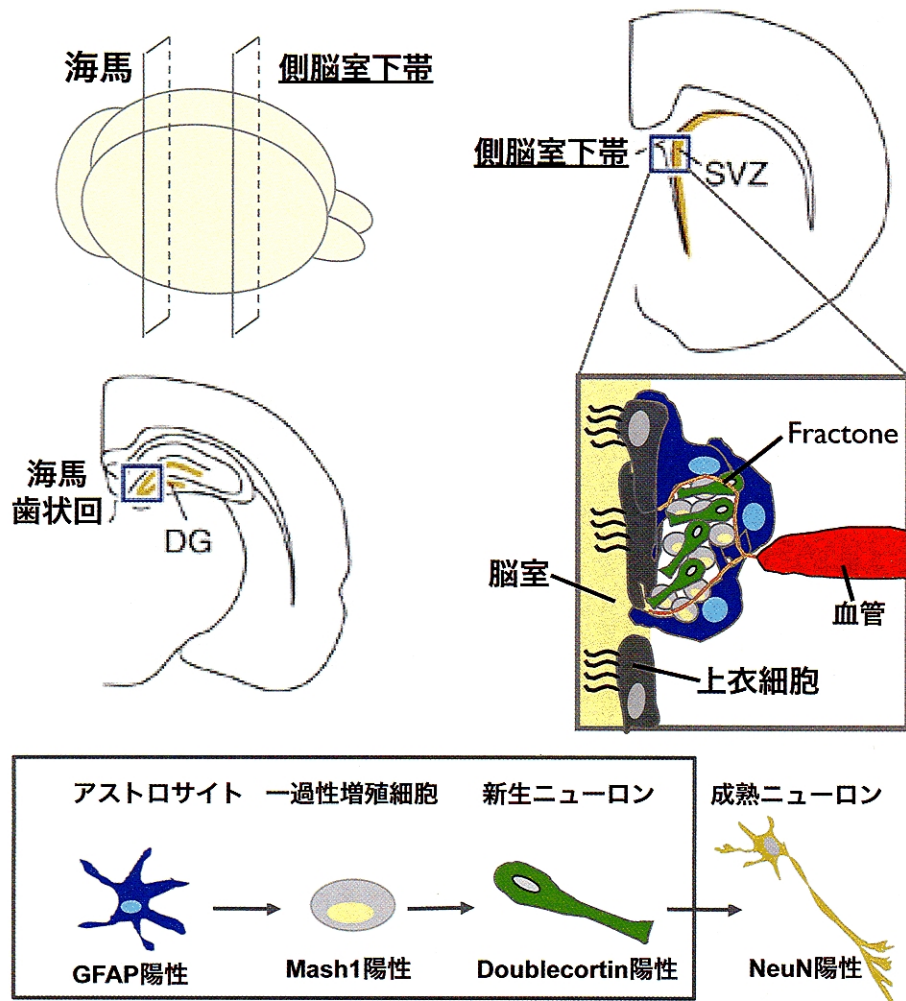


図1 成体脳のニューロン新生部位と、側脳室下帯の細胞構成図

2. 成体脳の SVZ における細胞の増殖機構

哺乳類の成体脳における神経幹細胞の存在は、組織学的方法と細胞培養の実験によって明らかにされてきた。組織学的方法として、ニューロン特異的マーカーと細胞増殖マーカー bromodeoxyuridine (BrdU) を用いる事で、ヒトを含む哺乳類の成体脳においてもニューロン産生が行われている事が示された¹⁾。細胞培養実験で、神経幹細胞は EGF (epidermal growth factor) や FGF2 (fibroblast growth factor) の増殖因子の存在下で浮遊系の細胞培養を行うとニューロスフェアとよばれる細胞塊を形成する。ニューロスフェアを付着させ分化誘導を行うとニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトという神経系組織を主に構成する3種の細胞に分化する。また、ニューロスフェアは継代可能であり、再度、増殖因子存在下で浮遊した状態で培養を行うと、再びニューロスフェアが形成される。このように

ニューロスフェア形成・分化誘導実験によって神経幹細胞の存在を *in vitro* の実験において確認する事ができる³⁾。これらの実験より、成体哺乳類において、自己複製能と多分化能を併せ持つ神経幹細胞の存在が確認された⁴⁾。

さらに、成体哺乳類における神経幹細胞の細胞種を特定するために、Doetsch らは、抗癌剤投与による増殖サイクルの早い細胞を死滅させる実験を行い、成体脳において SVZ の増殖の遅いアストロサイトからニューロン産生が行われている事を示した⁵⁾。さらに、トランスジェニックマウスおよび Cre-loxp システムを用いた巧妙な細胞標識を行う事により、成体脳において GFAP 陽性のアストロサイトが神経幹細胞である事を結論づけた⁶⁾。また、近年の報告によると、成体脳の神経幹細胞は一様な性質を保持しているのではなく、SVZ の存在部位によって産生される細胞種が限定されている事が示

唆されている⁷⁻⁹⁾。

3. SVZにおける細胞増殖・神経分化に関わるシグナル

SVZのニューロン新生における増殖に関与するシグナルについては、発生期のニューロン新生と類似した分子群の関与が近年明らかとなってきた。たとえば、EGF受容体を活性化するTGF α (transforming growth factor- α)を欠損したマウスのSVZでは細胞増殖の低下が観察される¹⁰⁾。また、Shh (sonic hedgehog)のノックダウン実験によって、Shhにはアストロサイトおよび一過性増殖細胞の増殖を促進させる機能がある事が明らかとなった¹¹⁾。最近の研究報告によると、Shhの伝達に必要であるSmoothedを成体脳の側脳室で特異的に欠失させると、アストロサイトと一過性増殖細胞の増殖が低下する事が確認された¹²⁾。他には、受容体型チロシンキナーゼであるEphシグナルがSVZの増殖の制御を行っている事が報告されている¹³⁾。神経分化を担うシグナルとしては、初期発生期の形態形成に重要な機能を果たす骨形成因子 (bone morphogenic protein: BMP)が重要である事が示された¹⁴⁾。BMPとその受容体の結合を阻害するため、拮抗物質であるNogginペプチドをSVZに投与するとBMPシグナルが阻害されニューロンの産生が促進された。SVZにおいては分泌性のポリペプチドNogginが上皮細胞から分泌されている事が示されており、ニューロン新生が行われやすい環境が形成されていると考えられている。

筆者らは、脊椎動物の発生過程において重要な役割を担うWntシグナルの下流因子である β カテニンがSVZのアストロサイト、および一過性増殖細胞の核内へ特異的に蓄積し細胞増殖を促進する働きを持つ事を明らかにした (図2)¹⁵⁾。また、ガラクトースに対する結合特異性

を持つレクチンの一種で可溶性蛋白質であるGalectin1が、SVZのアストロサイトに発現し、その増殖を促進する事を報告した¹⁶⁾。さらに新生ニューロンの生存に関して、アセチルコリン受容体が新生ニューロンに発現しており、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤を投与すると新生ニューロンの生存が促進される事を報告した¹⁷⁾。

近年、血管の周囲に形成される環境に組織幹細胞が存在している事が報告されている^{18, 19)}。SVZのニューロン新生においても、血管が重要な役割を果たしている事が示された。最近の報告では、SVZの神経幹細胞が血管近傍に存在しており、一過性増殖細胞の細胞増殖が行われる過程で血管に接していることが報告された^{20, 21)}。興味深い事に、一過性増殖細胞の多くは血管の脳血流閉門の形成が不完全な部分に多く存在していた。また、近年SVZには血管由来の新しい構造が発見された。Mercierらは、血管から上皮細胞へと伸びている構造物を発見し、それをFractoneと名付けた。そして、SVZの電子顕微鏡解析により、神経幹細胞がFractone近傍に存在している事を見いだした^{22, 23)}。そして、Fractoneからは、神経幹細胞の増殖に関与しているFGF-2が分泌されている事を報告した²⁴⁾。これらの報告は、神経幹細胞、一過性増殖細胞の増殖が血管との相互作用、あるいは血管由来の因子によって制御されている事を示唆している。

上記に述べたシグナルは、SVZのニューロン新生に関与するシグナルの一部であり、その詳細に関しては未解明な点が多く残されている。SVZのニューロン新生を制御するメカニズムは複数のシグナル伝達系によって複雑に制御されていると考えられており、その詳細を明らかにする事が今後の課題である。

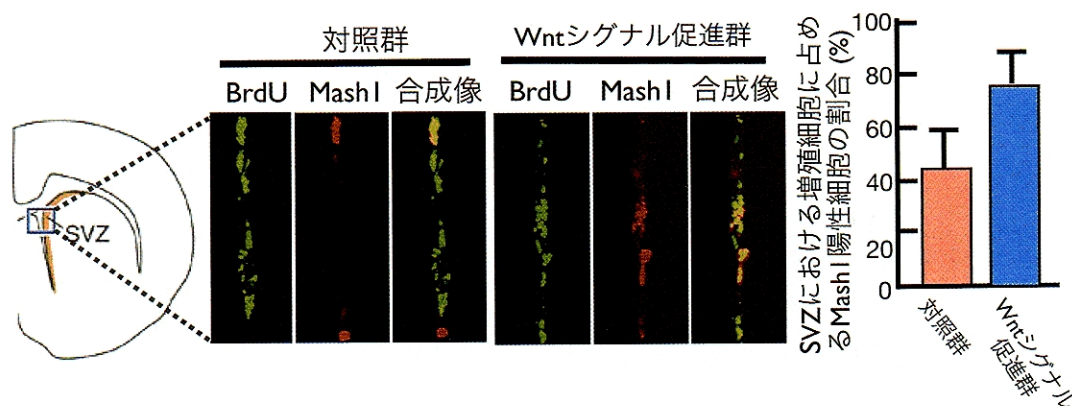


図2 一過性増殖細胞におけるWntシグナル伝達的作用：Wntシグナルの促進により、一過性増殖細胞の増殖が促進された。(文献15より改変)(Adachi K et al: Stem Cells 25: 2827-2836, 2007の第4図を許可を得て転載)

4. 傷害脳における細胞増殖機構

近年の報告においては、脳に傷害を受けた際、ニューロン新生が促進される事が報告されている。SVZにおいても虚血刺激・針刺激などによる外傷、脳組織の吸引除去、ナイフによる脳組織の損傷などの刺激を加える事によりSVZにおいてニューロン新生が促進される事が報告されている。脳梗塞モデルを用いた実験においても虚血刺激によりSVZの細胞増殖が増加する事が報告された²⁵⁻²⁷。虚血刺激などの傷害を与えたモデルにおいては、様々な神経幹細胞に作用する遺伝子の発現上昇が観察されている。たとえば、脳梗塞モデルにBDNFやFGF2を投与すると神経幹細胞、一過性増殖細胞の増殖が亢進される^{28, 29}。筆者らは、脳梗塞モデルにEGF投与を行った実験により、EGFシグナルが一過性増殖細胞の増殖を促進する事を確認した³⁰。虚血刺激後に、SVZでEGF受容体を発現する細胞が増加する事からも、

EGFシグナルが、一過性増殖細胞の増殖に重要である事が示唆された。

5. 正常脳のSVZのニューロン新生における幼若ニューロンの移動

SVZのニューロン新生において最も特徴的な事は、「特定の場所にある神経幹細胞から新生ニューロンが産生され、目的とする部位へ移動し成熟する事」である。成体脳のニューロン新生において、新生ニューロンの移動は最も重要なステップの1つである。マウス脳では新生ニューロンは最高時速120 μm 以上という高速度でSVZから嗅球までの約1cmを2~6日間で移動する³¹。嗅球の中心部へ到達した新生ニューロンは嗅球の表層部へ向かって放射状に移動し主に嗅覚を担う介在ニューロンとなる(図3)。

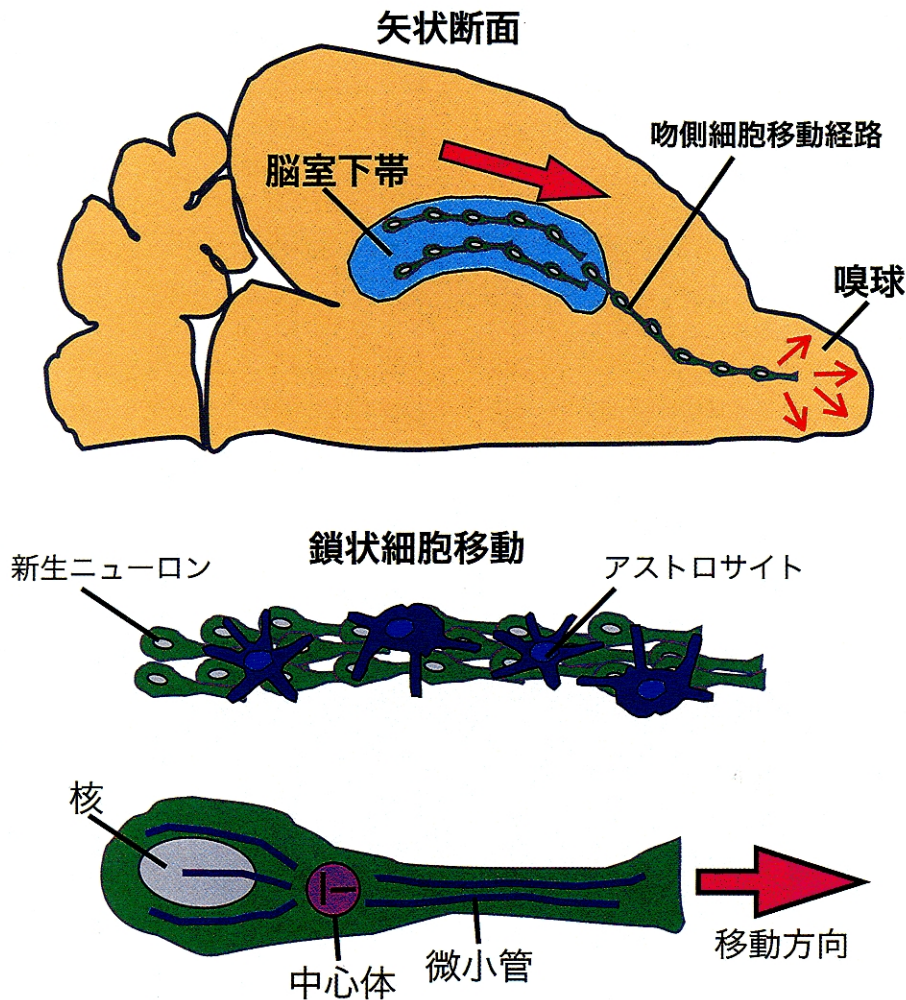


図3 SVZのニューロン新生における細胞移動

6. 新生ニューロンの移動様式

高速移動する新生ニューロンは、大変ユニークな移動様式をとる。新生ニューロンは互いに接触し細胞塊を形成して鎖状の形態をとり移動していく。この移動様式を鎖状細胞移動 (chain migration) とよぶ (図3)。そして、SVZにおいてchainを形成した新生ニューロンは、吻側細胞移動経路 (rostral migratory stream : RMS) とよばれるアストロサイトが形成するトンネルの中を高速に移動していく³²⁾。

近年、新生ニューロンの移動メカニズムの一端が解明されている。chain migrationには、新生ニューロンどうしやアストロサイトとの相互作用が重要である事が考えられており、接着系分子の関与が示唆されている。新生ニューロンの細胞表面には、接着分子であるポリシアル酸が付加された NCAM (neural cell adhesion molecule : PSA-NCAM) が発現されており、正常なchain形成に重要である事が報告された。PSA-NCAM ノックアウトマウスではchain migrationの異常に伴う嗅球への新生ニューロン供給が減少するため嗅球が小さくなるという表現型を示す³³⁾。このマウスでは正常なchainは形成されず新生ニューロンとアストロサイトの接触が異常になる事から、chain形成には新生ニューロンとアストロサイトの接触が重要である事が示された。

新生ニューロン同士の相互作用もchain migrationにとっては重要である事が示唆されている。接着分子である $\alpha6\beta1$ インテグリンは多くの細胞種において移動に重要であることが示されている分子である。新生ニューロンにも $\alpha6\beta1$ インテグリンが発現している。 $\alpha6\beta1$ インテグリンの中和抗体を用いた機能阻害を行うと、chain migrationにおける新生ニューロン間の接触が異常になる事が報告された³⁴⁾。また、 $\alpha6\beta1$ インテグリンのリガンドであるラミニンを添加すると、chain migrationの方向が変化し新生ニューロンはラミニンが添加されている部分に沿って移動して行く事が確認された³⁵⁾。

7. 移動ニューロンに関わる細胞内分子

移動している幼若ニューロンの形態であるが、移動方向へ向けて長い先導突起を伸ばして移動する (図3)。移動のプロセスには (1) 先導突起の伸長、(2) 微小管の先導突起の中への移動、(3) 細胞核の移動、という3つのステップが含まれる。新生ニューロンの移動には先導突起に存在する中心小体から微小管が伸長して核を取り囲み、核を前方へ推進させるという仮説が提唱されている^{36, 37)}。胎生期の神経細胞の移動を制御する分子として、微小管の制御に関わるリン酸化酵素であるcdk5

が重要な役割を果たしている。cdk5 ノックアウトマウスにおいては、発生過程の大脳皮質における神経細胞の移動の異常により大脳皮質の層形成不全が生じ胎生致死となる³⁸⁾。筆者らは、SVZから嗅球への新生ニューロンの移動におけるcdk5の機能を、コンディショナルマウスを用いて解析した。その結果、cdk5は正常な鎖状細胞塊の形成に必要であり新生ニューロンの移動に細胞自律的な役割を果たす事を明らかとした³⁹⁾。この結果は、SVZから嗅球への細胞移動にはcdk5による微小管の制御が関与している事を示唆している。

8. 新生ニューロンの移動方向の制御

SVZで産生されたニューロンは嗅球へ向かって動いていく。その移動方向の決定に関して分泌因子が関与する事が明らかとなってきた。筆者らは、分泌因子のSlitの濃度勾配が、新生ニューロンの移動方向を決定している事を近年明らかとした。Slitは神経軸索を反発する分泌性ガイダンス蛋白質であり受容体蛋白質Roboを介して成長円錐の伸展方向の決定に関与している事が知られている^{40, 41)}。これまで、組織培養の実験において、脳室周囲の脈絡叢から分泌されるSlitが神経細胞の移動を制御している事が示されていた^{42, 43)}。しかし、どのようにしてSlit蛋白質が神経細胞の移動に関与しているかは明らかではなかった。Slit蛋白質は脈絡叢で生成され脳脊髄液内に分泌されると考えられている。脳室の脳室壁には、繊毛を持つ上衣細胞が存在し、繊毛運動により脳脊髄液の動きがコントロールされている事が知られている。筆者らは、新生ニューロンの移動方向が繊毛運動および脳脊髄液の移動方向と一致する現象を見いだした。また、脳室後方にSlit蛋白質を注入すると、Slit蛋白質は前方へと移動し脳室壁の後方から前方へ向けて濃度勾配を形成する事を明らかにした。さらに、繊毛の形成が異常となるTg737^{orp}変異型マウスにおいては、正常な脳脊髄液流が起こらず、脳脊髄液のSlitの濃度勾配も形成されない事が確認された。また、Tg737^{orp}変異型マウスの新生ニューロンの移動を解析したところ、野生型マウスと比較してSVZから嗅球への細胞移動が異常になる事が確認された。これらの結果より、上衣細胞の繊毛運動は脳脊髄液をコントロールしSlitタンパク質の濃度勾配を形成させる事で、新生ニューロンの移動方向の決定に関与する事が示唆された⁴⁴⁾。

一方、Slit蛋白質の反発作用に対して誘因因子の関与も報告されている。Prokineticin2と神経栄養因子GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor : グリア細胞株由来増殖因子) はいずれも嗅球で発現し、

RMS から嗅球内に入る新生ニューロンの誘因因子として機能する事が報告されている^{45, 46)}.

これらのように、SVZ で産生された新生ニューロンは、後方からの分泌因子と嗅球内からの誘因因子によって、段階的にその移動方向が制御されていると考えられている。

9. 傷害脳における幼若ニューロンの移動

近年、脳が傷害を受けた際、神経幹細胞が活性化されニューロン新生が亢進する事が報告された。動物実験レベルであるが、海馬の傷害時に、梗塞巣において脱落したニューロンが特異的に再生され機能的回復をもたらすことが報告されている⁴⁷⁾。我々の研究グループでは、脳梗塞モデルとしてマウス MCAO (Middle Cerebral Artery occlusion: 中大脳動脈閉塞術) モデルを確立し、傷害時のニューロン再生について研究を行ってきた⁴⁸⁾。Arvidsson らは MCAO モデルを用いた研究により、形成された梗塞巣周囲に新生ニューロンが出現する事を報告した⁴⁹⁾。しかし、この研究では、梗塞巣周囲に存在している新生ニューロンの起源が明らかとされてはいなかった。そこで、筆者らは梗塞巣周囲に出現する新生ニューロンの起源を明らかにするために、遺伝学的手法を駆使し、部位特異的・細胞種特異的な細胞標識を行い、標識細胞の分化・移動様式を経時的に解析した。その結果、SVZ で生まれた新生ニューロンが鎖状の構造をつくりながら梗塞巣へ向かって移動し、線条体でシナプスを形成した成熟ニューロンに分化する事を明らかにした⁵⁰⁾ (図4)。この結果は、SVZ の細胞が傷害部位の神経再生における供給源となる可能性を示唆している。

それでは、SVZ で産生された新生ニューロンは、傷害部位へどのように移動するのであろうか？ まず、マ

トリックス分解酵素 (matrix metalloproteinase: MMP) が傷害脳におけるニューロン移動に関与している事が示唆されている。MMP は移動細胞の細胞外基質に関わる分解酵素である。Lee らは、梗塞巣へ向かって移動している新生ニューロンにおいては、MMP9 の発現増加が観察される事から、MMP9 阻害剤を投与し、阻害実験を行ったところ、梗塞巣へ移動する新生ニューロンが減少する事を報告した⁵¹⁾。また、サイトカインの一種で細胞遊走に関わる作用を持つケモカインが新生ニューロンの移動に関与している事が報告されている。Thored らは、梗塞巣の新生ニューロンにケモカイン受容体である CXCR4 が発現しており、SVZ から梗塞巣へ向かってそのリガンドである SDF1 (stromal cell-derived factor 1) の勾配が形成されている事を見いだした。そして、CXCR4 の阻害剤を投与すると、梗塞巣へ移動する新生ニューロンが減少する事を報告した⁵²⁾。また、脳梗塞モデルでは組織の傷害に伴い血管新生が生じる。この時、血管新生に関与するシグナルが新生ニューロンの移動にも影響を及ぼす事が示唆された。Ohab らは、新生ニューロンが血管新生の盛んな部位へ向かって移動している事を見いだした。脳梗塞モデルに血管新生の抑制剤を投与したところ、新生ニューロンの移動が抑制される事を示した。更に、血管新生に関与するリガンド angiopoietin-1 の受容体である Tie-2 が新生ニューロンに発現しており、angiopoietin-1/Tie-2 シグナルの抑制剤を投与すると、新生ニューロンの移動が抑制される事を報告した⁵³⁾。この結果は、新生ニューロンの移動に血管新生因子が関与している可能性を示唆している。また筆者らが、線条体内の新生ニューロンについて解析したところ、鎖状の新生ニューロンの多くが血管に沿って存在している事を見いだした⁵⁰⁾ (図4)。このことは、

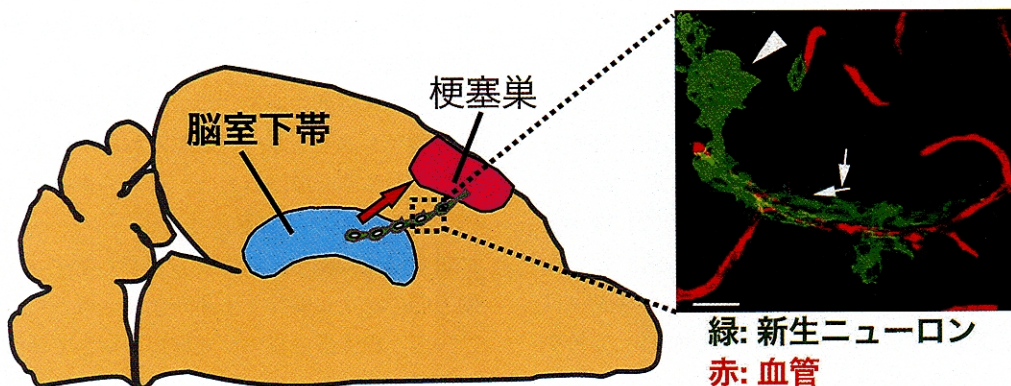


図4 傷害脳における新生ニューロンの移動 (文献 50 より改変)
(Yamashita T et al: Journal of Neuroscience 26: 6627-6636, 2006 の第5図を許可を得て転載)

血管が新生ニューロンをガイドする役割を果たす可能性を示唆している。

しかしながら、傷害部位への新生ニューロンの移動については、未解明の点が多く残されていると考えられ、そのメカニズムの解明が、傷害を受けた脳における新生ニューロンの移動を制御し、効率良い再生医療を行うために重要であると考えられる。

10. おわりに

高齢化社会を迎えた我が国においては、神経疾患の治療法の開発は重要な研究課題となっている。我々を含め多くの研究者が、幹細胞生物学の知見を元に組織再生に挑んできた。脳の再生医学においては、試験管内で目的とする細胞を作製し損傷部位へ移植する、あるいは、内在性の幹細胞を移植するというストラテジーが考えられている。しかし、より精度の高い効率的な治療を行うためには、補充された細胞が適正な位置に移動することが必要である。また、細胞移植を行わずに内在性の神経幹細胞が有する再生能力を生かした治療が可能となれば、倫理的・技術的に大きなメリットがある。筆者らの研究グループでは、成体脳の新生ニューロンの移動メカニズムについて主に研究を展開している。特に、筆者らは損傷した脳において活性化された内在性幹細胞から生まれる新生ニューロンが、どのようなメカニズムで損傷部位へと移動するかを明らかとする事を大きな目的としている。これは、細胞の移動という基礎生物学的な側面で大きな貢献が期待されるとともに、目的部位へ必要な細胞を移動させるという点で、脳の再生医学においても極めて重要な課題であると考えられる。

謝 辞

本総説論文で紹介した我々の研究の一部は、慶應義塾大学医学部生理学教室並びにブリヂストン神経発生・再生学寄附講座において行われたものである。名古屋市立大学へ移転した後の研究の一部は、慶應義塾医学振興基金医学研究奨励事業および慶應義塾大学グローバルCOEによる援助を受けて行われた。

文 献

- 1) Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH : Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4 : 1313-1317, 1998
- 2) Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM : Neurogene-

- sis in adult subventricular zone. *J. Neurosci.* 22 : 629-634, 2002
- 3) Reynolds BA, Tetzlaff W, Weiss S : A multipotent EGF-responsive striatal embryonic progenitor cell produces neurons and astrocytes. *J. Neurosci.* 12 : 4565-74, 1992
- 4) Reynolds BA, Weiss S : Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. *Science* 255 : 1707-1710, 1992
- 5) Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A : Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96 : 11619-24, 1999
- 6) Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A : Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 97 : 703-716, 1999
- 7) Young KM, Fogarty M, Kessar N, Richardson WD : Subventricular zone stem cells are heterogeneous with respect to their embryonic origins and neurogenic fates in the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.* 27 : 8286-8296, 2007
- 8) Kohwi M, Petryniak MA, Long JE, Ekker M, Obata K, Yanagawa Y, Rubenstein JL, Alvarez-Buylla A : A subpopulation of olfactory bulb GABAergic interneurons is derived from Emx1- and Dlx5/6-expressing progenitors. *J. Neurosci.* 27 : 6878-6891, 2007
- 9) Merkle FT, Mirzadeh Z, Alvarez-Buylla A : Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science* 317 : 381-384, 2007
- 10) Tropepe V, Craig CG, Morshead CM, van der Kooy D : Transforming growth factor- α null and senescent mice show decreased neural progenitor cell proliferation in the forebrain subependyma. *J. Neurosci.* 17 : 7850-7859, 1997
- 11) Ahn S, Joyner AL : In vivo analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog. *Nature* 437 : 894-897, 2005
- 12) Balordi F, Fishell G : Mosaic removal of hedgehog signaling in the adult SVZ reveals that the residual wild-type stem cells have a limited capacity for self-renewal. *J. Neurosci.* 27 : 14248-14259, 2007
- 13) Conover JC, Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Gale NW, Yancopoulos GD, Alvarez-Buylla A : Disruption of Eph/ephrin signaling affects migration and proliferation in the adult subventricular zone. *Nat Neurosci.* 3 : 1091-1097, 2000
- 14) Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A : Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. *Neuron* 28 : 713-726, 2000
- 15) Adachi K, Mirzadeh Z, Sakaguchi M, Yamashita T, Nikolcheva T, Gotoh Y, Peltz G, Gong L, Kawase T, Alvarez-Buylla A, Okano H, Sawamoto K : Beta-

- catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone. *Stem Cells*. 25 : 2827-2836, 2007
- 16) Sakaguchi M, Shingo T, Shimazaki T, Okano HJ, Shiwa M, Ishibashi S, Oguro H, Ninomiya M, Kadoya T, Horie H, Shibuya A, Mizusawa H, Poirier F, Nakauchi H, Sawamoto K, Okano H : A carbohydrate-binding protein, Galectin-1, promotes proliferation of adult neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 : 7112-7117, 2006
 - 17) Kaneko N, Okano H, Sawamoto K : Role of the cholinergic system in regulating survival of newborn neurons in the adult mouse dentate gyrus and olfactory bulb. *Genes Cells*. 11 : 1145-1159, 2006
 - 18) Kiel MJ, Yilmaz OH, Iwashita T, Yilmaz OH, Terhorst C, Morrison SJ : SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells. *Cell* 121 : 1109-1121, 2005
 - 19) Yoshida S, Sukeo M, Nabeshima Y : A vasculature-associated niche for undifferentiated spermatogonia in the mouse testis. *Science* 317 : 1722-1726, 2007
 - 20) Tavazoie M, Van der Veken L, Silva-Vargas V, Louissaint M, Colonna L, Zaidi B, Garcia-Verdugo JM, Doetsch F : A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell*. 3 : 279-288, 2008
 - 21) Shen Q, Wang Y, Kokovay E, Lin G, Chuang SM, Goderie SK, Roysam B, Temple S : Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche : a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell*. 3 : 289-300, 2008
 - 22) Mercier F, Kitasako JT, Hatton GI : Anatomy of the brain neurogenic zones revisited : fractones and the fibroblast/macrophage network. *J Comp Neurol*. 451 : 170-188, 2002
 - 23) Mercier F, Kitasako JT, Hatton GI : Fractones and other basal laminae in the hypothalamus. *J Comp Neurol*. 455 : 324-340, 2003
 - 24) Kerever A, Schnack J, Vellinga D, Ichikawa N, Moon C, Arikawa-Hirasawa E, Efrid JT, Mercier F : Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu. *Stem Cells*. 25 : 2146-2157, 2007
 - 25) Zhang RL, Zhang ZG, Zhang L, Chopp M : Proliferation and differentiation of progenitor cells in the cortex and the subventricular zone in the adult rat after focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 105 : 33-41, 2001
 - 26) Zhang R, Zhang Z, Zhang C, Zhang L, Robin A, Wang Y, Lu M, Chopp M : Stroke transiently increases subventricular zone cell division from asymmetric to symmetric and increases neuronal differentiation in the adult rat. *J Neurosci*. 24 : 5810-5815, 2004
 - 27) Zhang R, Zhang Z, Wang L, Wang Y, Goussev A, Zhang L, Ho KL, Morshead C, Chopp M : Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 24 : 441-448, 2004
 - 28) Benraiss A, Chmielnicki E, Lerner K, Roh D, Goldman SA : Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci*. 21 : 6718-6731, 2001
 - 29) Matsuoka N, Nozaki K, Takagi Y, Nishimura M, Hayashi J, Miyatake S, Hashimoto N : Adenovirus-mediated gene transfer of fibroblast growth factor-2 increases BrdU-positive cells after forebrain ischemia in gerbils. *Stroke* 34 : 1519-1525, 2003
 - 30) Ninomiya M, Yamashita T, Araki N, Okano H, Sawamoto K : Enhanced neurogenesis in the ischemic striatum following EGF-induced expansion of transit-amplifying cells in the subventricular zone. *Neurosci Lett*. 403 : 63-67, 2006
 - 31) Wichterle H, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A : Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron* 18 : 779-791, 1997
 - 32) Lois C, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A : Chain migration of neuronal precursors. *Science* 271 : 978-81, 1996
 - 33) Cremer H, Lange R, Christoph A, Plomann M, Vopper G, Roes J, Brown R, Baldwin S, Kraemer P, Scheff S, Barthels D, Rajewsky K, Wille W : Inactivation of the N-CAM gene in mice results in size reduction of the olfactory bulb and deficits in spatial learning. *Nature* 367 : 455-459, 1994
 - 34) Emsley JG, Hagg T : alpha6beta1 integrin directs migration of neuronal precursors in adult mouse forebrain. *Exp Neurol*. 183 : 273-285, 2003
 - 35) Belvindrah R, Graus-Porta D, Goebbels S, Nave KA, Müller U : Beta1 integrins in radial glia but not in migrating neurons are essential for the formation of cell layers in the cerebral cortex. *J Neurosci*. 27 : 13854-13865, 2007
 - 36) Schaar BT, McConnell SK : Cytoskeletal coordination during neuronal migration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 : 13652-13657, 2005
 - 37) Tanaka T, Serneo FF, Higgins C, Gambello MJ, Wynshaw-Boris A, Gleason JG : Lis1 and doublecortin function with dynein to mediate coupling of the nucleus to the centrosome in neuronal migration. *J Cell Biol*. 165 : 709-721, 2004
 - 38) Ohshima T, Ward JM, Huh CG, Longenecker G, Veeranna, Pant HC, Brady RO, Martin LJ, Kulkarni AB : Targeted disruption of the cyclin-dependent kinase 5 gene results in abnormal corticogenesis, neuronal pathology and perinatal death. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93 : 11173-11178, 1996
 - 39) Hirota Y, Ohshima T, Kaneko N, Ikeda M, Iwasato T, Kulkarni AB, Mikoshiba K, Okano H, Sawamoto K :

- Cyclin-dependent kinase 5 is required for control of neuroblast migration in the postnatal subventricular zone. *J. Neurosci.* 27 : 12829-12838, 2007
- 40) Li HS, Chen JH, Wu W, Fagaly T, Zhou L, Yuan W, Dupuis S, Jiang ZH, Nash W, Gick C, Ornitz DM, Wu JY, Rao Y : Vertebrate slit, a secreted ligand for the transmembrane protein roundabout, is a repellent for olfactory bulb axons. *Cell* 96 : 807-818, 1999
- 41) Nguyen Ba-Charvet KT, Brose K, Marillat V, Kidd T, Goodman CS, Tessier-Lavigne M, Sotelo C, Chédotal A : Slit2-Mediated chemorepulsion and collapse of developing forebrain axons. *Neuron.* 22 : 463-473, 1999
- 42) Hu H : Chemorepulsion of neuronal migration by Slit2 in the developing mammalian forebrain. *Neuron* 23 : 703-711, 1999
- 43) Wu W, Wong K, Chen J, Jiang Z, Dupuis S, Wu JY, Rao Y : Directional guidance of neuronal migration in the olfactory system by the protein Slit. *Nature* 400 : 331-336, 1999
- 44) Sawamoto K, Wichterle H, Gonzalez-Perez O, Cholfin JA, Yamada M, Spassky N, Murcia NS, Garcia-Verdugo JM, Marin O, Rubenstein JL, Tessier-Lavigne M, Okano H, Alvarez-Buylla A : New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science* 311 : 629-632, 2006
- 45) Ng KL, Li JD, Cheng MY, Leslie FM, Lee AG, Zhou QY : Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science* 308 : 1923-1927, 2005
- 46) Paratcha G, Ibáñez CF, Ledda F : GDNF is a chemoattractant factor for neuronal precursor cells in the rostral migratory stream. *Mol Cell Neurosci.* 31 : 505-514, 2006
- 47) Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, Tamura A, Kirino T, Nakafuku M : Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. *Cell* 110 : 429-441, 2002
- 48) Yamashita T, Sawamoto K, Suzuki S, Suzuki N, Adachi K, Kawase T, Mihara M, Ohsugi Y, Abe K, Okano H : Blockade of interleukin-6 signaling aggravates ischemic cerebral damage in mice : possible involvement of Stat3 activation in the protection of neurons. *J. Neurochem.* 94 : 459-468, 2005
- 49) Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O : Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 8 : 963-970, 2002
- 50) Yamashita T, Ninomiya M, Hernández Acosta P, García-Verdugo JM, Sunabori T, Sakaguchi M, Adachi K, Kojima T, Hirota Y, Kawase T, Araki N, Abe K, Okano H, Sawamoto K : Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J. Neurosci.* 26 : 6627-6636, 2006
- 51) Lee SR, Kim HY, Rogowska J, Zhao BQ, Bhide P, Parent JM, Lo EH : Involvement of matrix metalloproteinase in neuroblast cell migration from the subventricular zone after stroke. *J. Neurosci.* 26 : 3491-3495, 2006
- 52) Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O : Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells.* 24 : 739-747, 2006
- 53) Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST : A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J. Neurosci.* 26 : 13007-13016, 2006