

生後脳におけるニューロン移動の調節機構

澤田 雅人¹, 澤本 和延^{1,2}

長い間、生後の脳では新しいニューロンは産生されないと考えられてきた。しかし近年の研究で、生後の脳にも神経幹細胞が存在し、活発にニューロンを産生していることが明らかになった。新生ニューロンは、未熟な形態を保ちながら脳内の目的地まで長距離を移動し、脳の可塑性や脳傷害後の神経再生に貢献すると考えられている。さらに、生後脳のニューロン移動は、魚類や爬虫類、鳥類からヒトを含む霊長類まで、脊椎動物で広く保存された現象であることがわかってきた。本稿では、生後脳のニューロン移動を調節するメカニズムについて、筆者らの最近の成果を交えながら概説する。さらに、ニューロンの移動メカニズムを利用して神経再生を促進する技術についても紹介したい。

1. はじめに

脳の発生過程では、脳室周囲に神経幹細胞が存在し、産生された新生ニューロンがさまざまな経路を経て脳内の目的地へと移動していく。生後になると、神経幹細胞のほとんどは消失するが、側脳室の外側壁に存在する脳室下帯および海馬歯状回の顆粒細胞下層をはじめとする限られた領域では神経幹細胞が残存し、生涯にわたって新生ニューロンを産生する¹⁻³⁾。

げっ歯類を用いた詳細な解析により、脳室下帯で産生されたニューロンは吻側移動流 (rostral migratory stream: RMS) と呼ばれる特殊な移動経路を通して、嗅覚の一次中枢である嗅球へ移動することが明らかになった⁴⁻⁶⁾。嗅球に到達した新生ニューロンは主に抑制性介在ニューロンへ分化し^{5,7)}、さまざまな嗅覚機能の調節に関与する⁸⁻¹³⁾。一方で、脳に傷害が生じると、脳室下帯で産生された新

生ニューロンは傷害部位へ移動して、その一部が失われたニューロンを再生することから¹⁴⁻¹⁶⁾、脳室下帯のニューロン新生は、障害された脳機能の回復にも貢献する可能性がある。さらに、脳室周囲で産生される新生ニューロンの移動は、魚類からヒトを含む霊長類まで広く保存された生命現象であることが明らかになってきた¹⁷⁻¹⁹⁾。

本稿では、生後の脳室下帯で産生されたニューロンの移動について、正常脳および傷害脳における調節機構を概説し、その意義を考察する。

2. 正常脳における新生ニューロンの移動機構

脳室下帯で産生されたニューロンは、RMSを通り、嗅球に向かって長距離を高速で移動する (図1)。RMS内では、新生ニューロンは鎖状の細胞塊を形成しながら移動する^{4-6,20)}。嗅球に到達すると、これらの細胞は鎖から脱離して単独で移動し、抑制性介在ニューロンに分化する^{5,7)}。新生ニューロンの移動は、脳室下帯からの忌避シグナル、嗅球からの誘引シグナル、RMSにおける足場の働き、嗅球における移動停止機構の協調作用によって調節されている。

1) 新生ニューロンの移動方向の制御

脳室下帯で産生されたニューロンの移動方向の決定には、忌避性シグナルが関わっている。我々は、側脳室外側壁に存在する上衣細胞の運動性繊毛の向きと新生ニューロンの移動方向が一致していることを見いだした²¹⁾。上衣細胞の繊毛が形成されない *Tg737^{crpk}* マウスでは、脳脊髄液の流れが乱れ、脳室壁における新生ニューロンの鎖形成や移動方向も乱れた。これらの結果は、脳室内における上衣

¹ 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野 (〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1)

² 自然科学研究機構生理学研究所神経発達・再生機構研究部門 (〒444-8787 愛知県岡崎市明大寺町字東山5-1)

Mechanisms for neuronal migration in the postnatal brain

Masato Sawada¹ and Kazunobu Sawamoto^{1,2} (¹Department of Developmental and Regenerative Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan, ²Division of Neural Development and Regeneration, National Institute for Physiological Sciences, 5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910178

© 2019 公益社団法人日本生化学会

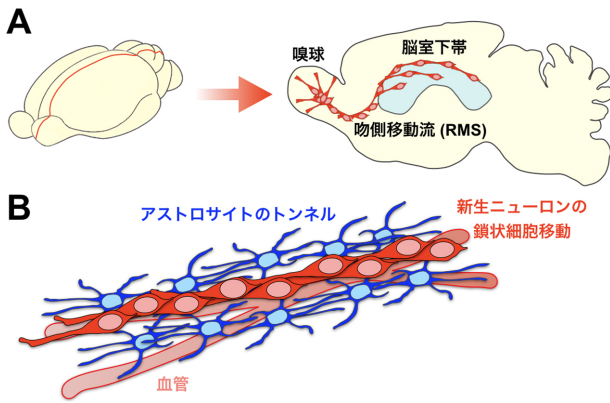


図1 正常脳における新生ニューロンの移動

(A) マウス正常脳の矢状断面図。脳室下帯で産生された新生ニューロンは吻側移動流 (RMS) を通って嗅球へ向かって移動する。(B) RMSにおける新生ニューロンの鎖状移動。新生ニューロンは鎖状に連なって、隣接する細胞を足場として嗅球へと移動する。新生ニューロンの鎖は、アストロサイトの突起で形成されるトンネルによって、脳実質から隔離されている。新生ニューロンは血管に沿って移動することが報告されている。

細胞の繊毛運動と脳脊髄液流が、Slitなど新生ニューロンの移動方向を決定するシグナル分子の分布に影響を及ぼしている可能性を示唆している。

一方、脳室周囲で産生されるSlitタンパク質が嗅球まで到達するとは考えにくい。脳室壁を離れてRMS内を移動するニューロンが遠く離れた嗅球へ到達するためには別のメカニズムが必要である。嗅球組織と新生ニューロンを共培養すると新生ニューロンが嗅球組織に誘引されることから、嗅球から分泌される誘引因子の存在が示唆された²²⁾。実際に、HGF, BDNF, GDNF, Netrin-1, Prokineticin 2 (PK2) など、嗅球で分泌される因子が新生ニューロンの誘引因子として働くことが報告された²³⁻²⁸⁾。さらに、嗅球を外科的に除去しても、ニューロンが前方へ移動できる²⁹⁾ことから、RMS内の局所的なシグナルが新生ニューロンの前方への移動に寄与している可能性も示唆されている。このように、生後脳における新生ニューロンの移動方向は、脳室下帯からの忌避シグナルと嗅球からの誘引シグナルによって決定されていると考えられる。

2) 新生ニューロンの移動の足場

a. 隣接する新生ニューロン

脳室下帯で産生されたニューロンは、鎖状の細胞塊を形成しながら移動する^{4-6, 20)} (図1B)。透過型電子顕微鏡を用いた解析によって、鎖を形成する新生ニューロンが接着結合 (アドヘレンス・ジャンクション) 様構造を形成して互いに接着していることが明らかにされている³⁰⁾。鎖を形成する新生ニューロンにおいては、細胞間の接着を厳密に調節しながら、互いを足場として移動していると考えられる。

鎖を形成するニューロン間の接着結合様構造の分子実体はまだわかっていないが、これまでいくつかの細胞接着

分子が新生ニューロンの鎖状移動に重要な役割を果たすことが報告されている。PSA-NCAMは新生ニューロンに発現する細胞接着分子であり、ポリシアル酸残基が負に帯電することでNCAMどうしの接着を弱めると考えられている^{31, 32)}。酵素を用いたポリシアル酸残基の除去によって、脳室下帯から嗅球へのニューロン移動が阻害されることから、ポリシアル酸残基が効率的な鎖状移動に関与していることが示唆されている³³⁾。

N-cadherinは、カルシウム依存的な細胞接着分子であり、新生ニューロンに発現している³⁴⁾。N-cadherinのノックアウトマウスでは、脳室下帯において新生ニューロンの鎖形成が阻害されることから³⁵⁾、N-cadherinが新生ニューロンの鎖形成や嗅球への移動に重要であることが示唆されている。さまざまな上皮組織においてcadherinは接着結合の主要な構成因子であることが知られているが、新生ニューロン間の接着結合様構造の形成や維持にN-cadherinが関与しているかどうかはわかっていない。

新生ニューロンどうしの接着を促進するホモフィリック結合分子に加えて、新生ニューロンと細胞外マトリックスの相互作用も鎖状のニューロン移動に関与している。RMSにはLamininやTenascin-Cなどの細胞外マトリックスが濃縮している³⁶⁾。一方で、Lamininの受容体である $\alpha 6 \beta 1$ -integrinや $\beta 8$ -integrinは新生ニューロンに発現している³⁷⁻³⁹⁾。これらのノックアウトマウスでは、RMSにおける新生ニューロンの鎖形成が異常になり、嗅球への移動が障害される^{37, 39)}。培養条件下において、新生ニューロンはLaminin依存的に鎖を形成するのにに対し、 $\beta 1$ -integrin遺伝子を欠損したニューロンでは鎖形成が観察されず、移動速度も遅いことから、Laminin-integrinシグナルが鎖形成およびニューロン移動に重要であることが示唆されている⁴⁰⁾。細胞外マトリックスの調節因子であるADAM2も新生ニューロンの鎖状移動に関与することから⁴¹⁾、細胞外マトリックスの適切な調節が新生ニューロンの鎖状移動を実現していると考えられる。

細胞接着の制御に加えて、細胞の動きや形態の調節も新生ニューロンの鎖状移動に重要な役割を果たしている。鎖状で移動する新生ニューロンは、移動期と休止期を繰り返しながら跳躍的に移動する。我々は、移動する新生ニューロンにおけるRac1の活性をFRETイメージングを用いて可視化し、休止期の新生ニューロンがRac1活性化により自身の細胞体を凹ませることで、移動期の新生ニューロンのための通り道を作るメカニズムを明らかにした⁴²⁾。また、新生ニューロンの移動を調節することが知られていたアクチン結合タンパク質Girdin⁴³⁾に着目し、その結合タンパク質を網羅的に探索した結果、RhoGAPタンパク質Gmipを同定した⁴⁴⁾。Gmipは新生ニューロンにおいて、先端突起基部のRhoA活性を負に調節することで、跳躍移動を調節することを明らかにした。RhoAの下流因子の一つであるmDia⁴⁵⁾も新生ニューロンの跳躍移動を調節することから、新生ニューロンにおける時空間的な細胞骨格制御が、効率

のよい鎖状移動に貢献していると考えられる。

このように、いくつかの分子が新生ニューロンの鎖状移動に関与していることが報告されているが、それらがどのように効率のよい鎖状移動を制御するかはいまだに多くの点で不明である。RMSという非常に狭い空間の中を、どのようにして多くの新生ニューロンが効率よく移動していくかを明らかにするためには、時空間的な細胞間接着や形態変化の制御機構をさらに明らかにする必要がある。

b. アストロサイト

脳室下帯のアストロサイトは、神経幹細胞として働いて新生ニューロンを産生するとともに^{46, 47)}、その突起を新生ニューロンの鎖と平行に伸ばして、トンネル状の構造物を形成し、移動する新生ニューロンを取り囲んでいる^{6, 48)} (図1B)。アストロサイトのトンネルは、げっ歯類では生後3週間で形成される^{36, 49)}。このトンネルは、周囲の神経回路や脳実質から移動する新生ニューロンを隔離する役割を担う。アストロサイトのトンネル形成が異常になる変異マウスでは、新生ニューロンの移動も異常になることが報告されており^{48, 50, 51)}、アストロサイトトンネルがニューロン移動に重要な役割を果たすと考えられている。

さらに、嗅球に到達したニューロンを脳室下帯に移植すると再びRMSを通過して嗅球まで移動できる⁵²⁾ことから、アストロサイトトンネルはニューロンに未熟な状態を維持させて長距離移動を可能にする、特殊な環境を形成しているとも考えられる。たとえば、アストロサイトはGABA輸送体であるGAT4を発現して、余分な細胞外GABAを取り込む。GABAは移動する新生ニューロンから放出され、GABA_A受容体を介して新生ニューロンの移動を抑制するため、アストロサイトによるGABAの取り込みによってニューロンの移動が促進される⁵³⁾。また、アストロサイト由来のグルタミン酸は移動する新生ニューロンの生存を促進している⁵⁴⁾。さらに、アストロサイトが発現するephrin-B2/B3もその受容体であるEphA/Bを介して新生ニューロンの増殖や移動を調節している^{55, 56)}。

我々は、RMSにおける新生ニューロンとアストロサイトの相互作用には、反発性ガイダンス分子であるSlitとRoboが重要な役割を果たしていることを明らかにした⁴⁸⁾ (図2)。RMSを移動する新生ニューロンはSlit1を分泌し、その受容体であるRobo2が周囲のトンネルを形成するアストロサイトに発現している (図2A)。Slit1ノックアウトマウスを解析した結果、アストロサイトのトンネル構造が乱れ、ニューロン移動が障害されていた (図2B)。さらに、アストロサイトのトンネル構造の維持における新生ニューロンの重要性を調べるために、細胞増殖阻害剤であるAraCを脳に投与して新生ニューロンを除去した結果、アストロサイトのトンネル構造が乱れることが明らかになった。これらの結果から、Slit-Roboシグナルがアストロサイトの分布や形態を調節することでトンネル構造を制御し、成体脳における新生ニューロンの移動経路を維持していることが明らかになった。

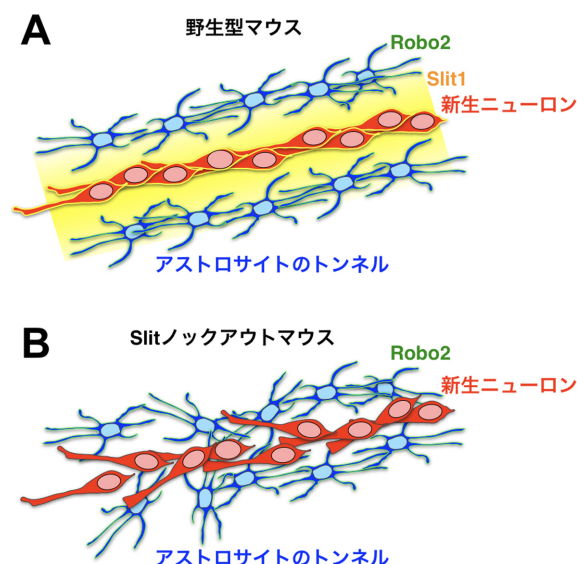


図2 RMSにおける新生ニューロンの移動経路維持機構

(A) 野生型マウスにおけるRMS構造。RMSにおいて新生ニューロンはSlit1を発現し、トンネルを形成するアストロサイトは受容体であるRobo2を発現する。新生ニューロンは、Slit1を分泌することでアストロサイトの突起を反発し、自身の移動経路を維持している。(B) Slit1ノックアウトマウスにおけるRMS構造の乱れ。Slit1ノックアウトマウスでは、新生ニューロンがアストロサイトを反発することができず、トンネル構造が乱れ、移動が乱れる。

このようにアストロサイトのトンネル形成・維持に関するメカニズムは明らかになりつつあるが、新生ニューロン移動におけるこの構造の意義は十分に解明されていない。げっ歯類⁶⁾や霊長類⁵⁷⁻⁵⁹⁾では、アストロサイトのトンネルが新生ニューロンを囲んでいるのに対し、ゼブラフィッシュ⁶⁰⁻⁶²⁾やウサギ⁶³⁾ではその存在が観察されていない。したがって、アストロサイトのトンネルを持つ種と持たない種のニューロン移動を比較することで、その意義を明らかにすることができるかもしれない。

c. 血管

脳室下帯から嗅球に至る移動経路において、新生ニューロンは血管に沿って移動していることが報告されており^{64, 65)}、血管がニューロン移動の足場として働くことが示唆されている (図1B)。新生仔期の発達過程において、RMS周囲のアストロサイトがVEGFを分泌し、ニューロンの移動方向と並行した血管の形成を誘導する⁴⁹⁾。一方、形成された血管の内皮細胞がBDNFを分泌し、血管を被覆するアストロサイトがそれらを細胞膜上に提示することで、新生ニューロンの血管に沿った移動を調節していると考えられている⁶⁴⁾。

血管に沿ったニューロン移動のメカニズムはまだ多くの点で不明である。さらなるメカニズムの理解のためには、アストロサイトや周皮細胞などの血管構成細胞と新生ニューロンの相互作用をより正確に理解する必要がある。また、血管へ直接接着せずに、血管と並行に移動するニューロンも多く存在することから、血管周囲の空間は細

胞が移動しやすいのかもしれない。生後の脳は血管網が発達しているため、血管を足場とする新生ニューロンの移動は、確実に目的地へ到達するための合理的な戦略と考えられる。

3) 新生ニューロンの移動停止

嗅球に到達した新生ニューロンは、鎖状の細胞塊から離脱して単独で嗅球の中を移動し、顆粒細胞層もしくは糸球細胞層でそれぞれ顆粒細胞および傍糸球細胞へと分化する^{5, 7)} (図3)。新生ニューロンの移動停止位置を変化させると、嗅球における新生ニューロンの樹状突起パターンや機能に変化することから^{52, 66, 67)}、嗅球における新生ニューロンの移動停止過程の調節は、嗅球の神経回路形成や機能に影響すると考えられる。

ReelinやPK2, Tenascin-Rは、培養した新生ニューロンの鎖からの脱接着を促進することが報告されている^{26, 68, 69)}。さらに、これらのノックアウトマウスでは、新生ニューロンが嗅球に到達すると凝集してしまうことから、これらの分子が新生ニューロンの脱接着シグナルとして働くと考えられている。興味深いことに、ReelinやTenascin-Rの発現は嗅覚入力の影響を受けることから^{69, 70)}、ニューロンの脱

接着は嗅覚入力依存的に調節されていると考えられる。

鎖を形成する新生ニューロンの脱接着過程では、細胞間接着が減少していくと推測されていた。我々は最近、電子顕微鏡解析によって、嗅球における脱接着の際に新生ニューロン間の接着結合様構造が減少するが、Reelinの下流因子Dab1の変異マウスでは減少しないことを報告した⁷¹⁾。さらにこの分子メカニズムとして、Reelin-Dab1シグナルと非受容体型チロシンキナーゼFynが協調して新生ニューロンの脱接着を調節していることを明らかにした。この他にも、sphingosine 1-phosphate receptor 1はRMSを移動する新生ニューロンに発現するが、嗅球に入ると減少し、NCAMや β 1-integrinを減少させることで新生ニューロンを鎖から離脱させることが報告されている⁷²⁾。このように、嗅球で発現する脱接着シグナルが新生ニューロン間の接着構造を弱めることによって、新生ニューロンが効率よく鎖から脱接着できるようになると考えられている。

我々は、RMSや嗅球における新生ニューロンの移動がGmipによるRhoA活性の調節によって負に制御されており、ニューロン移動の速度調節が嗅球における最終停止位置に影響を与えることを報告した⁴⁴⁾ (図3)。PlexinB2もRMSから嗅球に至る新生ニューロン移動を抑制するこ

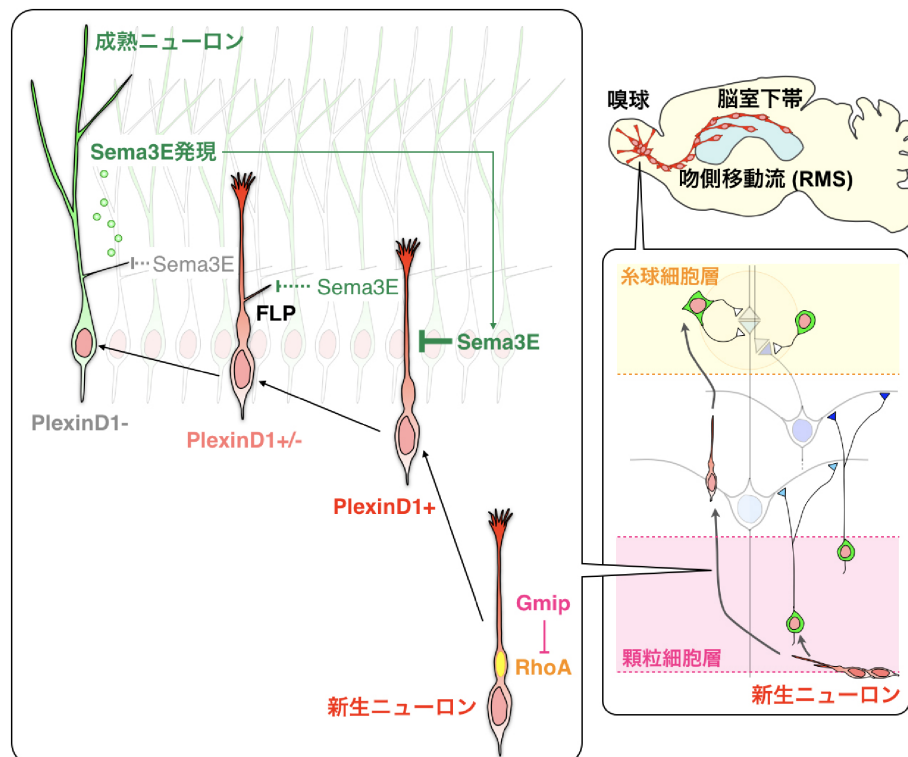


図3 新生ニューロンの移動維持・停止機構

RMSから嗅球において、新生ニューロンの移動速度は先端突起基部のRhoA活性によって調節されている。RhoGAPタンパク質であるGmipは、RhoA活性を負に制御することで新生ニューロンの移動速度を抑制する「ブレーキ」の役割を果たす。嗅球に到着した新生ニューロンは、その移動停止過程で、先端突起基部からFLP (filopodium-like lateral protrusion) を形成する。Sema3E-PlexinD1シグナルは、新生ニューロンのFLP形成を抑制することで未熟な移動形態を保つ働きがある。移動停止過程では、PlexinD1の発現が先端突起基部から局所的に減少することで、FLP形成の抑制が解除される。移動して成熟したニューロンはFLPを樹状突起へと発達させるとともに、Sema3Eを発現し、あとから移動してくる新生ニューロンの形態を調節する。

とが報告されており⁷³⁾、これらの分子が移動のブレーキの役割を果たしていると考えられる。さらに最近我々は、嗅球における新生ニューロンの移動停止過程では、新生ニューロンが先端突起の基部から側方に特殊な突起を形成することを見いだし、これをfilopodium-like lateral protrusion (FLP) と命名した⁵²⁾ (図3)。PlexinD1は移動する新生ニューロンの先端突起に発現する一方、リガンドであるSema3Eは嗅球の成熟介在ニューロンで発現していた。Sema3Eはその反発作用によって新生ニューロンのFLP形成を抑制し、未熟な形態を維持することで、新生ニューロンの最終停止位置や機能を調節することを明らかにした。

RMS内とは異なり、嗅球内で移動停止が近づいた新生ニューロンは、成熟した神経回路網の中を単独で移動する必要がある。この過程では、血管⁷⁴⁾などの足場を利用しながら、神経伝達物質^{75, 76)}を介したサポートを受けて最終目的地に到達し、分化・成熟する。このような神経活動依存的なメカニズムは、外界の匂い環境の変化に応じた神経回路の再編成に関与していると考えられる。

3. 傷害脳における新生ニューロンの移動機構

脳梗塞や神経変性疾患などをはじめとするさまざまな脳障害によって、脳室下帯のニューロン新生が影響を受けることが知られている。特に、脳梗塞が生じると、脳室下帯の神経幹細胞から産生された新生ニューロンが傷害領域に移動し、一部が成熟する¹⁴⁻¹⁶⁾ (図4) ことから、脳室下帯で産生された新生ニューロンが内在的な神経再生や機能回復に貢献する可能性が期待されている。一方、傷害を受けた線条体では、ニューロンがその場で産生されるという報告もある⁷⁷⁾。これまでに、新生ニューロンの傷害部位への移動における足場や方向性の制御メカニズムが報告され、正常脳におけるメカニズムとの共通点や相違点が明ら

かになりつつある。

1) 新生ニューロンの移動方向の制御

傷害後の脳組織では、大規模な神経細胞死とともに、血管網の破綻や炎症反応の活性化が生じる。上述したとおり、正常脳では脳室下帯で産生されたニューロンの移動経路はRMS内に限られているが、脳組織が傷害を受けると線条体や大脳皮質など脳室周囲の他の領域へ移動できるようになる。このような移動方向の変化には、炎症によって活性化した細胞群が分泌する誘引因子が重要な役割を果たすと考えられている。

SDF1やAng1は脳梗塞後に血管内皮細胞から分泌される。一方、新生ニューロンはそれらの受容体であるCXCR4やTie-2を発現し、SDF1やAng1に誘引されて傷害部位へと移動する⁷⁸⁻⁸¹⁾。同様に、MCP1やCXCL13は反応性アストロサイトや活性化ミクログリアから放出される^{82, 83)}。これらの受容体であるCCR-2やCXCR-5のノックアウトマウスでは、傷害部位へのニューロン移動が観察されないことから、これらのケモカインも新生ニューロンの誘引因子として働くことが示唆されている。

RMSでは新生ニューロンが嗅球へ向かって一方方向性に移動する一方、傷害脳を移動する新生ニューロンの方向性は不安定である^{79, 84, 85)}。脳内のガイダンスシグナルや後述する足場など、細胞移動をサポートする脳内環境が不十分であることが、傷害部位へのニューロン移動の効率を低下させていると考えられる。

2) 新生ニューロンの移動の足場

a. 隣接する新生ニューロン

脳室下帯から傷害部位へ移動する新生ニューロンは、RMSと同様に鎖状の細胞塊を形成し、接着結合様構造を介して互いに接着している。傷害脳で鎖を形成して移動

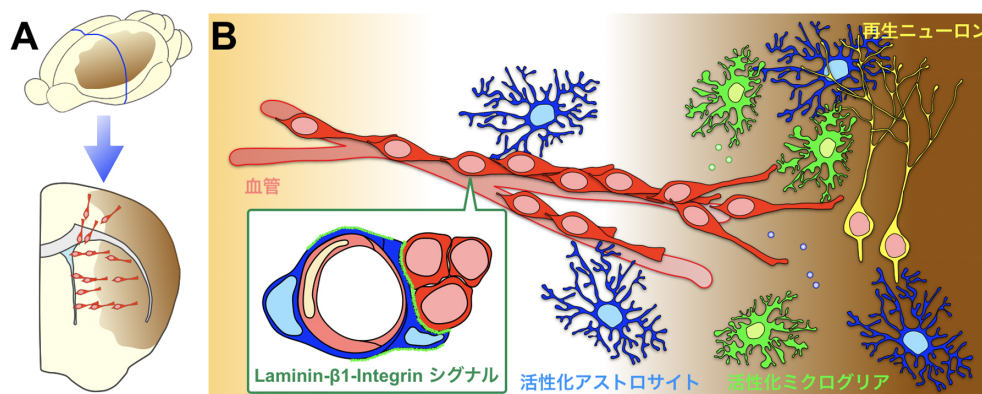


図4 傷害脳における新生ニューロンの移動調節機構

(A) マウス傷害脳の冠状断面図。脳室下帯で産生された新生ニューロンは傷害を受けた大脳皮質や線条体へと移動する。(B) 脳室下帯の神経幹細胞から産生された新生ニューロンは、RMSと同様に鎖状の細胞塊を形成して傷害部位へと移動し、一部が成熟ニューロンに分化する。鎖状に連なった新生ニューロンは、アストロサイトのエンドフィートを通じて血管に接着し、移動の足場として利用する。血管周囲にはLamininが集積する一方、その受容体であるβ1-integrinは傷害部を移動する新生ニューロンに発現する。Laminin-β1-integrinシグナルは、新生ニューロンの鎖状移動や血管に沿った移動を促進する働きを持つ。

する新生ニューロンは $\beta 1$ -integrinを発現している⁴⁰⁾。新生ニューロン特異的な $\beta 1$ -integrinノックアウトマウスでは、接着結合様構造の形成や鎖状のニューロン移動が阻害されることから、傷害脳における鎖状のニューロン移動に $\beta 1$ -integrinが関与することが示唆されている(図4B)。RMSで新生ニューロン間の接着を調節するPSA-NCAM^{33, 51, 86)}やN-cadherin^{34, 35)}などの細胞接着分子が、傷害脳でどのような機能を有しているかはまだわかっていない。

b. アストロサイト

傷害を受けた脳では、アストロサイトは急速に活性化し、形態や遺伝子発現を変化させる。このような反応性アストロサイトは、傷害部位における瘢痕形成や炎症反応に関与し、神経傷害性および神経保護性の両方の性質を示すことが知られている⁸⁷⁾。成体大脳皮質の傷害モデルでは、反応性アストロサイトの突起に新生ニューロンが沿うことが報告されている⁸⁸⁾ことから、アストロサイトの突起が移動の足場になる可能性がある。RMSでは、アストロサイトのトンネルが移動する新生ニューロンを周囲の脳実質から物理的に隔離して、移動に適した環境を提供すると考えられているが、傷害脳の新生ニューロンの移動における反応性アストロサイトの役割は明らかにされていなかった。

我々は最近、成体マウスの脳梗塞モデルにおいて、反応性アストロサイトが新生ニューロンの移動を阻害することを報告した⁸⁹⁾。脳梗塞後の線条体では、新生ニューロンはSlit1を分泌し、Robo2を発現する反応性アストロサイトを反発して移動するが、徐々にSlit1の発現が低下することでその移動能力が低下する。Slit1を過剰発現させた新生ニューロンを移植すると、脳梗塞でダメージを受けた外側線条体まで移動して、線条体から淡蒼球へ投射するニューロン(中型有棘細胞)を再生し、歩行機能の障害を回復させる。したがって、脳梗塞後の機能的再生のためには、移動の障害となる反応性アストロサイトを制御して、新生ニューロンを適切な部位に配置することが重要であると考えられる。

c. 血管

傷害脳のスライス培養実験において、新生ニューロンが血管から血管へ飛び移ることや、血管分岐点で反転することが報告されている^{79, 84, 85)}。これらの観察から、血管は新生ニューロンが傷害部位へと移動するための重要な足場であると考えられている。

新生ニューロンは、アストロサイトのエンドフィートによる被覆を介して新生血管と既存血管の両方に沿っている^{16, 79)}。RMSにおける血管に沿ったニューロン移動と同様に、傷害脳でも、アストロサイトが血管内皮細胞由来のBDNFを捕捉して新生ニューロンに提示することで、傷害部位への血管に沿ったニューロン移動に関与している^{64, 84)}。我々は、 $\beta 1$ -integrinが新生ニューロンどうしの接着だけでなく、血管に沿った新生ニューロンの移動も制御していることを報告した(図4B)。新生ニューロン特異的

な $\beta 1$ -integrinノックアウトマウスでは、血管に沿った移動速度が遅くなることから、新生ニューロンは血管周囲の細胞外マトリックスを認識することで、効率よく血管に沿って移動すると考えられる⁴⁰⁾。今後の研究によって、足場としての血管の役割の理解が深まることが期待される。

d. 放射状グリア

放射状グリアは、発生期に脳室面に存在する神経幹細胞であり、細い突起を脳表に伸ばして極性化した形態を示す⁹⁰⁾。放射状グリアから産生された新生ニューロンは、その突起を足場として用いて、脳表へ向かって移動する。魚類^{60, 62)}、爬虫類⁹¹⁻⁹³⁾、鳥類^{94, 95)}などの下等な脊椎動物では、成体脳でも放射状グリアが維持されており、その突起に沿って新生ニューロンが移動する。一方で、哺乳類では、放射状グリアは出生直後に上衣細胞や神経幹細胞へ分化して消失する^{2, 96-100)}。興味深いことに、放射状グリアから上衣細胞への分化は、老齢期のゼブラフィッシュ脳室面でも観察される¹⁰¹⁾ことから、放射状グリアの分化の仕組みは進化的に保存されており、種によってそのタイミングが異なると考えられる。

我々は、げっ歯類において、新生仔期に脳外傷や低酸素虚血性脳症などの脳傷害が生じると、放射状グリアが生後においても一定期間維持されることを見いだした¹⁰²⁾(図5A)。脳室下帯で産生された新生ニューロンは、N-cadherinを介して放射状グリアの突起に沿って傷害を受けた大脳皮質へと移動する。放射状グリアにN-cadherinドミナントネガティブ変異体を発現させると、放射状グリアの突起に沿ったニューロン移動および再生が阻害される(図5B)。これらのことから、哺乳類の脳は、脳傷害に反応してニューロンの移動の足場を維持し、ニューロンを再生させる潜在的な能力を有していると考えられる。

成体脳においても、脳梗塞モデル¹⁰³⁾やErbB2の恒常活性化変異体を過剰発現するマウス¹⁰⁴⁾では、放射状グリア様の形態を持った細胞が出現し、移動の足場になりうるこ

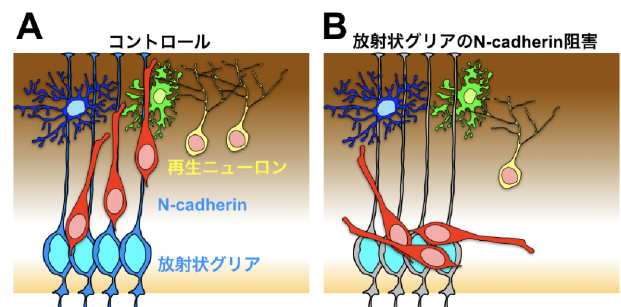


図5 新生仔傷害脳における新生ニューロンの移動調節機構 (A) 新生仔傷害脳における新生ニューロンの移動調節機構。新生仔マウスの大脳皮質が傷害を受けると、通常出生直後に消失する放射状グリアが維持される。脳室下帯で産生された新生ニューロンはN-cadherinを発現し、傷害によって維持された放射状グリアの突起を足場として移動し、成熟する。(B)放射状グリアにN-cadherinのドミナントネガティブ変異体を発現させると、新生ニューロンが放射状グリアにうまく接着できなくなり、傷害部への移動が減少する。

とが示唆されている。これらをさらに解析することにより、傷害後に放射状グリアが維持・出現するメカニズムや新生ニューロンとの相互作用メカニズムの解明につながるかもしれない。

4. 新生ニューロンの移動促進による脳傷害後の神経再生

上述のように、傷害脳における新生ニューロンの移動は、足場と誘引因子によって調節されている。正常脳に比べて、傷害脳における新生ニューロンの移動効率が悪いことを考慮すると、脳傷害で失われた神経細胞を再生するためには、足場や誘引因子を用いてニューロン移動を促進する必要がある。近年、これらのメカニズムを利用したバイオマテリアルによる新生ニューロンの移動促進が、傷害後のニューロン再生のみならず障害された脳機能の回復に貢献することが報告されている（図6）。

新生ニューロンの移動を促進する因子を傷害脳に投与する場合、その有効濃度を長期間維持することが鍵となる。しかし、血中への投与では血液脳関門が障壁となり、脳実

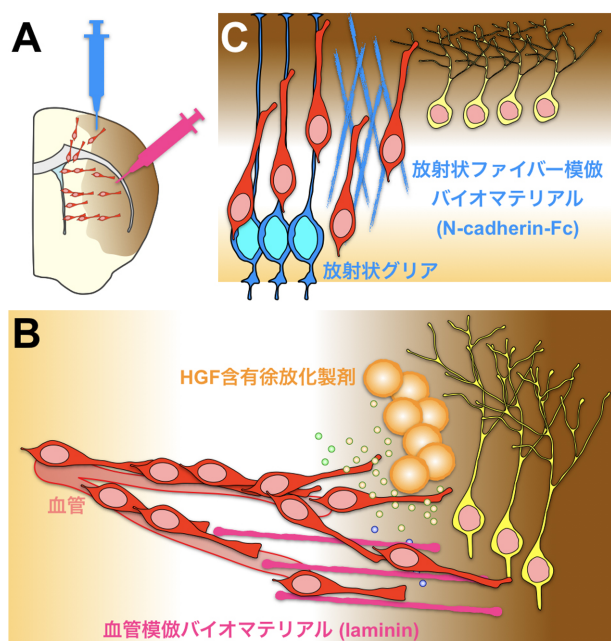


図6 バイオマテリアルを用いた新生ニューロンの移動促進と神経再生促進

(A) 新生ニューロンの移動を活性化させるバイオマテリアルの脳内注入。傷害を受けた大脳皮質や線条体に、スポンジやインジェクタブルゲルなどのバイオマテリアルを局所注入する。(B) 成体脳における新生ニューロンの移動促進技術。脳梗塞モデルにおいて、傷害を受けた線条体に、HGFを含有した徐放化製剤や血管を模倣したLaminin含有足場ペプチドを注入する。線条体を傷害部位へ向かって移動する新生ニューロンの数は、これらのバイオマテリアル注入によって増加する。(C) 新生仔脳における新生ニューロンの移動促進技術。放射状グリアの突起を模倣したN-cadherin-Fc結合スポンジを、傷害を受けた大脳皮質に移植すると、傷害部位へ移動する新生ニューロンの数が増加する。その結果、成熟ニューロンの数も増加し、障害を受けた歩行機能が改善する。

質への連続投与は技術的な困難が生じるため、新たな投与方法が望まれていた。最近、徐放化製剤がこの問題点を解決する方法の一つとして着目されている。たとえば、GDNFを徐放化製剤に封入して脳室下帯へ注入すると新生ニューロンの移動を促進することが報告されている¹⁰⁵⁾。我々は、HGFを含有させた徐放化製剤を脳梗塞後の線条体へ注入すると、傷害部位へ移動する新生ニューロンの数が増加することを明らかにした¹⁰⁶⁾（図6B）。このように、新生ニューロンの移動を促進することが報告されている因子を徐放化製剤に含有させて投与することで、傷害脳領域の適切な場所により多くの新生ニューロンを誘導することが可能になるかもしれない。

新生ニューロンの移動のための足場を提供することも、ニューロン再生戦略の一つである。新生ニューロンはアストロサイト、血管、および放射状グリア細胞を足場として利用していることから、これらの形状を模倣し、相互作用分子を付加するなどの工夫を施したバイオマテリアルが作製されている。実際に、ポリε-カプロラクトン（PCL）を電界紡糸したマイクロファイバーにBDNF類似体を結合させて脳に注入すると、新生ニューロンの線条体への移動が促進することが報告されている¹⁰⁷⁾。また、PCLをグラフェンで覆うバイオマテリアルも、新生ニューロンの移動を促進する¹⁰⁸⁾。

我々は、新生ニューロンが足場として利用する血管や放射状グリア細胞に着目し、その相互作用分子に着目したバイオマテリアルを用いて、ニューロン再生に与える効果を研究してきた。たとえば、血管の構成成分であるLamininを用いたスポンジやインジェクタブルゲルは、傷害部位への新生ニューロンの移動を促進する^{40, 109)}（図6B）。同様に、放射状グリア細胞に沿ったニューロン移動に用いられるN-cadherinをコートしたスポンジも、新生仔傷害モデルにおいてニューロン移動を促進する¹⁰²⁾（図6C）。さらにN-cadherinスポンジは、傷害を受けた大脳皮質で再生したニューロンの数を増加させ、傷害によって悪化した歩行機能を回復させることを明らかにした。ニューロンの人工足場を移植するだけでなく、血管新生を促進して内在的な足場を形成させるバイオマテリアル¹¹⁰⁾も開発されている。足場素材を侵襲なく脳内に注入する技術など、臨床応用のためには多くの課題が残されているが、これらのマテリアルを使用することによって傷害脳における新生ニューロンの移動および再生を促進することが可能になっている。

5. 霊長類における新生ニューロンの移動

脳室下帯のニューロン新生の調節メカニズムは、主につげつ歯類を用いて研究されてきたが、近年の研究で、魚類からヒトを含む霊長類まで進化的に広く保存されていることがわかっていく¹⁷⁻¹⁹⁾。このことから、脳室下帯のニューロン新生や産生されたニューロンの移動は、生物学的に重要な生命現象であると考えられる。また、脳傷害後の

ニューロン移動の仕組みがヒトにも保存されているとすれば、脳疾患の再生医療に役立つことも期待できる。

旧世界ザルであるマカク属の脳では、新生ニューロンが鎖を形成し、アストロサイトの突起で形成されたトンネルを通して嗅球へ移動することが報告されている⁵⁷⁻⁵⁹⁾。新生ニューロンの鎖は、嗅球に近づくにつれて不連続になるが、プロモデオキシウリジン投与で標識された新生細胞は3か月後に嗅球で成熟ニューロンのマーカーを発現する⁵⁸⁾。これらの結果から、脳室下帯で産生された新生ニューロンは嗅球まで移動して成熟することが示唆されている。

新世界ザルに属するコモンマモセットは、最近、神経科学研究の新たなモデル動物として普及しつつあり、生後脳の脳室下帯におけるニューロン新生の研究にも用いられている¹¹¹⁻¹¹³⁾。我々は、マモセット脳が、ヒトとよく似た脳室下帯の構造を持ち、産生されたニューロンが鎖状の細胞塊を形成してRMSを通して嗅球へ向かうことを明らかにした¹¹³⁾。また、この新生ニューロンの鎖状移動は新生仔期には明確に観察されるが、成体脳では減少することがわかった。さらに、新生仔期の脳室下帯組織を培養すると、鎖を形成して移動する新生ニューロンが観察された。このように、霊長類でもげっ歯類と同様の新生ニューロンの移動メカニズムが保存されていると考えられている。

ヒトにおいても、成人嗅球において未熟なニューロンのマーカーを発現する細胞が観察されることが報告されていた^{114, 115)}。しかし、最近の研究では、ヒト脳室下帯の増殖細胞や新生ニューロンの数は出生後数か月で急激に減少し、成人の脳室下帯におけるニューロン新生能は、成体マモセットと同様にきわめて低いと考えられている¹¹⁶⁻¹²⁰⁾。未熟なニューロンのマーカーを発現する細胞は、脳梗塞を起こした成人の死後脳でも観察されている¹²¹⁻¹²⁴⁾が、これらの細胞が脳室下帯で産生されて傷害部位へ移動してきたのか、ヒト正常脳で報告されているように、その場で産生されたのか¹²⁵⁾はわかっていない。

一方で、ヒト新生児脳では、脳室下帯で産生された新生ニューロンはRMSを通して嗅球へと移動するだけでなく、medial migratory stream (MMS) と呼ばれる移動経路を通して前頭前野へも移動することが報告されている^{119, 120)}。さらに最近では、出生直後の側脳室周囲には、新生ニューロンが鎖状の細胞塊を形成して血管と密に接触することや、これらの細胞が大脳皮質へ広範に移動することが報告されている¹²⁶⁾。新生仔マウスの脳傷害モデルでは、脳室下帯のニューロン新生が神経再生や歩行機能の回復に貢献する^{102, 127, 128)}ことから、ヒト新生児脳における脳室下帯のニューロン新生も、低酸素性虚血性脳症をはじめとする周産期脳傷害に対する内在性神経再生の有力なソースになると考えられる。

6. まとめ

生後の脳室下帯で産生された新生ニューロンは、鎖状の細胞塊を形成し、アストロサイトのトンネル内を高速で嗅球まで移動する。このような特徴は、胎性期のニューロン移動では観察されないことから、生後脳を移動するために重要な役割を果たしている可能性がある。生後脳のニューロン移動は、脳発達や老化とともに変化し、脳内の神経活動などさまざまな生理学的反応によっても影響を受けると考えられる。さらに、生後脳のニューロン移動は免疫システムや血管システムなど他臓器からの影響も受けることが示唆されている。移動する新生ニューロンと他の細胞群との相互作用を明らかにすることで、生後脳のニューロン移動を調節するメカニズムをさらに詳細に理解することができるようになるだろう。近年の知見から、生後脳のニューロン移動は、生後脳の機能を可塑的に調節する優れたシステムであることが明らかになってきた。今後、生後脳におけるニューロンの移動メカニズムをさらに解明することによって、新しいニューロンによる神経回路の機能調節の理解が深まるとともに、脳疾患の新しい再生医療の技術開発にも役立つことが期待される。

文 献

- 1) Doetsch, F., Caille, I., Lim, D.A., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (1999) Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, **97**, 703-716.
- 2) Fuentealba, L.C., Rompani, S.B., Parraguez, J.I., Obernier, K., Romero, R., Cepko, C.L., & Alvarez-Buylla, A. (2015) Embryonic Origin of Postnatal Neural Stem Cells. *Cell*, **161**, 1644-1655.
- 3) Furutachi, S., Miya, H., Watanabe, T., Kawai, H., Yamasaki, N., Harada, Y., Imayoshi, I., Nelson, M., Nakayama, K.I., Hirabayashi, Y., et al. (2015) Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. *Nat. Neurosci.*, **18**, 657-665.
- 4) Doetsch, F. & Alvarez-Buylla, A. (1996) Network of tangential pathways for neuronal migration in adult mammalian brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 14895-14900.
- 5) Lois, C. & Alvarez-Buylla, A. (1994) Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science*, **264**, 1145-1148.
- 6) Lois, C., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (1996) Chain migration of neuronal precursors. *Science*, **271**, 978-981.
- 7) Luskin, M.B. (1993) Restricted proliferation and migration of postnatally generated neurons derived from the forebrain subventricular zone. *Neuron*, **11**, 173-189.
- 8) Alonso, M., Lepousez, G., Sebastien, W., Bardy, C., Gabelle, M.M., Torquet, N., & Lledo, P.M. (2012) Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat. Neurosci.*, **15**, 897-904.
- 9) Breton-Provencher, V., Lemasson, M., Peralta, M.R. 3rd, & Saghatelian, A. (2009) Interneurons produced in adulthood are required for the normal functioning of the olfactory bulb network and for the execution of selected olfactory behaviors. *J. Neurosci.*, **29**, 15245-15257.
- 10) Moreno, M.M., Linster, C., Escanilla, O., Sacquet, J., Didier,

- A., & Mandaïron, N. (2009) Olfactory perceptual learning requires adult neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 17980–17985.
- 11) Muthusamy, N., Zhang, X., Johnson, C.A., Yadav, P.N., & Ghoshghaei, H.T. (2017) Developmentally defined forebrain circuits regulate appetitive and aversive olfactory learning. *Nat. Neurosci.*, **20**, 20–23.
 - 12) Sakamoto, M., Ieki, N., Miyoshi, G., Mochimaru, D., Miyachi, H., Imura, T., Yamaguchi, M., Fishell, G., Mori, K., Kageyama, R., et al. (2014) Continuous postnatal neurogenesis contributes to formation of the olfactory bulb neural circuits and flexible olfactory associative learning. *J. Neurosci.*, **34**, 5788–5799.
 - 13) Sakamoto, M., Imayoshi, I., Ohtsuka, T., Yamaguchi, M., Mori, K., & Kageyama, R. (2011) Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 8479–8484.
 - 14) Arvidsson, A., Collin, T., Kirik, D., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2002) Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat. Med.*, **8**, 963–970.
 - 15) Parent, J.M., Vexler, Z.S., Gong, C., Derugin, N., & Ferriero, D.M. (2002) Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. *Ann. Neurol.*, **52**, 802–813.
 - 16) Yamashita, T., Ninomiya, M., Hernández Acosta, P., García-Verdugo, J.M., Sunabori, T., Sakaguchi, M., Adachi, K., Kojima, T., Hirota, Y., Kawase, T., et al. (2006) Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *J. Neurosci.*, **26**, 6627–6636.
 - 17) Garcia-Verdugo, J.M., Ferron, S., Flames, N., Collado, L., Desfilis, E., & Font, E. (2002) The proliferative ventricular zone in adult vertebrates: a comparative study using reptiles, birds, and mammals. *Brain Res. Bull.*, **57**, 765–775.
 - 18) Paredes, M.F., Sorrells, S.F., García-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (2016) Brain size and limits to adult neurogenesis. *J. Comp. Neurol.*, **524**, 646–664.
 - 19) Sawada, M. & Sawamoto, K. (2013) Mechanisms of neurogenesis in the normal and injured adult brain. *Keio J. Med.*, **62**, 13–28.
 - 20) Wichterle, H., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (1997) Direct evidence for homotypic, glia-independent neuronal migration. *Neuron*, **18**, 779–791.
 - 21) Sawamoto, K., Wichterle, H., Gonzalez-Perez, O., Cholfin, J.A., Yamada, M., Spassky, N., Murcia, N.S., Garcia-Verdugo, J.M., Marin, O., Rubenstein, J.L., et al. (2006) New neurons follow the flow of cerebrospinal fluid in the adult brain. *Science*, **311**, 629–632.
 - 22) Liu, G. & Rao, Y. (2003) Neuronal migration from the forebrain to the olfactory bulb requires a new attractant persistent in the olfactory bulb. *J. Neurosci.*, **23**, 6651–6659.
 - 23) Chiamello, S., Dalmaso, G., Bezin, L., Marcel, D., Jourdan, F., Peretto, P., Fasolo, A., & De Marchis, S. (2007) BDNF/TrkB interaction regulates migration of SVZ precursor cells via PI3-K and MAP-K signalling pathways. *Eur. J. Neurosci.*, **26**, 1780–1790.
 - 24) Garzotto, D., Giacobini, P., Crepaldi, T., Fasolo, A., & De Marchis, S. (2008) Hepatocyte growth factor regulates migration of olfactory interneuron precursors in the rostral migratory stream through Met-Grb2 coupling. *J. Neurosci.*, **28**, 5901–5909.
 - 25) Murase, S. & Horwitz, A.F. (2002) Deleted in colorectal carcinoma and differentially expressed integrins mediate the directional migration of neural precursors in the rostral migratory stream. *J. Neurosci.*, **22**, 3568–3579.
 - 26) Ng, K.L., Li, J.D., Cheng, M.Y., Leslie, F.M., Lee, A.G., & Zhou, Q.Y. (2005) Dependence of olfactory bulb neurogenesis on prokineticin 2 signaling. *Science*, **308**, 1923–1927.
 - 27) Paratcha, G., Ibanez, C.F., & Ledda, F. (2006) GDNF is a chemoattractant factor for neuronal precursor cells in the rostral migratory stream. *Mol. Cell. Neurosci.*, **31**, 505–514.
 - 28) Puverel, S., Nakatani, H., Parras, C., & Soussi-Yanicostas, N. (2009) Prokineticin receptor 2 expression identifies migrating neuroblasts and their subventricular zone transient-amplifying progenitors in adult mice. *J. Comp. Neurol.*, **512**, 232–242.
 - 29) Kirschenbaum, B., Doetsch, F., Lois, C., & Alvarez-Buylla, A. (1999) Adult subventricular zone neuronal precursors continue to proliferate and migrate in the absence of the olfactory bulb. *J. Neurosci.*, **19**, 2171–2180.
 - 30) Doetsch, F., García-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (1997) Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. *J. Neurosci.*, **17**, 5046–5061.
 - 31) Gascon, E., Vutskits, L., & Kiss, J.Z. (2010) The role of PSA-NCAM in adult neurogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **663**, 127–136.
 - 32) Rutishauser, U. (2008) Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 26–35.
 - 33) Ono, K., Tomasiewicz, H., Magnuson, T., & Rutishauser, U. (1994) N-CAM mutation inhibits tangential neuronal migration and is phenocopied by enzymatic removal of polysialic acid. *Neuron*, **13**, 595–609.
 - 34) Yagita, Y., Sakurai, T., Tanaka, H., Kitagawa, K., Colman, D.R., & Shan, W. (2009) N-cadherin mediates interaction between precursor cells in the subventricular zone and regulates further differentiation. *J. Neurosci. Res.*, **87**, 3331–3342.
 - 35) Porlan, E., Marti-Prado, B., Morante-Redolat, J.M., Consiglio, A., Delgado, A.C., Kypta, R., Lopez-Otin, C., Kirshtein, M., & Farinas, I. (2014) MT5-MMP regulates adult neural stem cell functional quiescence through the cleavage of N-cadherin. *Nat. Cell Biol.*, **16**, 629–638.
 - 36) Peretto, P., Giachino, C., Aimar, P., Fasolo, A., & Bonfanti, L. (2005) Chain formation and glial tube assembly in the shift from neonatal to adult subventricular zone of the rodent forebrain. *J. Comp. Neurol.*, **487**, 407–427.
 - 37) Belvindrah, R., Hankel, S., Walker, J., Patton, B.L., & Muller, U. (2007) Beta1 integrins control the formation of cell chains in the adult rostral migratory stream. *J. Neurosci.*, **27**, 2704–2717.
 - 38) Emsley, J.G. & Hagg, T. (2003) alpha6beta1 integrin directs migration of neuronal precursors in adult mouse forebrain. *Exp. Neurol.*, **183**, 273–285.
 - 39) Mobley, A.K. & McCarty, J.H. (2011) Beta8 integrin is essential for neuroblast migration in the rostral migratory stream. *Glia*, **59**, 1579–1587.
 - 40) Fujioka, T., Kaneko, N., Ajioka, I., Nakaguchi, K., Omata, T., Ohba, H., Fässler, R., García-Verdugo, J.M., Sekiguchi, K., Matsukawa, N., et al. (2017) $\beta 1$ integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain. *EBioMedicine*, **16**, 195–203.
 - 41) Murase, S., Cho, C., White, J.M., & Horwitz, A.F. (2008) ADAM2 promotes migration of neuroblasts in the rostral migratory stream to the olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 1585–1595.
 - 42) Hikita, T., Ohno, A., Sawada, M., Ota, H., & Sawamoto, K. (2014) Rac1-mediated indentation of resting neurons promotes

- the chain migration of new neurons in the rostral migratory stream of post-natal mouse brain. *J. Neurochem.*, **128**, 790–797.
- 43) Wang, Y., Kaneko, N., Asai, N., Enomoto, A., Isotani-Sakakibara, M., Kato, T., Asai, M., Murakumo, Y., Ota, H., Hikita, T., et al. (2011) Girdin is an intrinsic regulator of neuroblast chain migration in the rostral migratory stream of the postnatal brain. *J. Neurosci.*, **31**, 8109–8122.
 - 44) Ota, H., Hikita, T., Sawada, M., Nishioka, T., Matsumoto, M., Komura, M., Ohno, A., Kamiya, Y., Miyamoto, T., Asai, N., et al. (2014) Speed control for neuronal migration in the postnatal brain by Gmp-mediated local inactivation of RhoA. *Nat. Commun.*, **5**, 4532.
 - 45) Shinohara, R., Thumkeo, D., Kamijo, H., Kaneko, N., Sawamoto, K., Watanabe, K., Takebayashi, H., Kiyonari, H., Ishizaki, T., Furuyashiki, T., et al. (2012) A role for mDia, a Rho-regulated actin nucleator, in tangential migration of interneuron precursors. *Nat. Neurosci.*, **15**, 373–380, S1–S2.
 - 46) Alonso, M., Ortega-Perez, I., Grubb, M.S., Bourgeois, J.P., Charneau, P., & Lledo, P.M. (2008) Turning astrocytes from the rostral migratory stream into neurons: a role for the olfactory sensory organ. *J. Neurosci.*, **28**, 11089–11102.
 - 47) Gritti, A., Bonfanti, L., Doetsch, F., Caille, I., Alvarez-Buylla, A., Lim, D.A., Galli, R., Verdugo, J.M., Herrera, D.G., & Vescovi, A.L. (2002) Multipotent neural stem cells reside into the rostral extension and olfactory bulb of adult rodents. *J. Neurosci.*, **22**, 437–445.
 - 48) Kaneko, N., Marin, O., Koike, M., Hirota, Y., Uchiyama, Y., Wu, J.Y., Lu, Q., Tessier-Lavigne, M., Alvarez-Buylla, A., Okano, H., et al. (2010) New neurons clear the path of astrocytic processes for their rapid migration in the adult brain. *Neuron*, **67**, 213–223.
 - 49) Bozoyan, L., Khachatryan, J., & Saghatelian, A. (2012) Astrocytes Control the Development of the Migration-Promoting Vasculature Scaffold in the Postnatal Brain via VEGF Signaling. *J. Neurosci.*, **32**, 1687–1704.
 - 50) Anton, E.S., Ghashghaei, H.T., Weber, J.L., McCann, C., Fischer, T.M., Cheung, I.D., Gassmann, M., Messing, A., Klein, R., Schwab, M.H., et al. (2004) Receptor tyrosine kinase ErbB4 modulates neuroblast migration and placement in the adult forebrain. *Nat. Neurosci.*, **7**, 1319–1328.
 - 51) Chazal, G., Durbec, P., Jankovski, A., Rougon, G., & Cremer, H. (2000) Consequences of neural cell adhesion molecule deficiency on cell migration in the rostral migratory stream of the mouse. *J. Neurosci.*, **20**, 1446–1457.
 - 52) Sawada, M., Ohno, N., Kawaguchi, M., Huang, S.H., Hikita, T., Sakurai, Y., Bang Nguyen, H., Quynh Thai, T., Ishido, Y., Yoshida, Y., et al. (2018) PlexinD1 signaling controls morphological changes and migration termination in newborn neurons. *EMBO J.*, **37**, e97404.
 - 53) Bolteus, A.J. & Bordey, A. (2004) GABA release and uptake regulate neuronal precursor migration in the postnatal subventricular zone. *J. Neurosci.*, **24**, 7623–7631.
 - 54) Platel, J.C., Dave, K.A., Gordon, V., Lacar, B., Rubio, M.E., & Bordey, A. (2010) NMDA receptors activated by subventricular zone astrocytic glutamate are critical for neuroblast survival prior to entering a synaptic network. *Neuron*, **65**, 859–872.
 - 55) Conover, J.C., Doetsch, F., Garcia-Verdugo, J.M., Gale, N.W., Yancopoulos, G.D., & Alvarez-Buylla, A. (2000) Disruption of Eph/ephrin signaling affects migration and proliferation in the adult subventricular zone. *Nat. Neurosci.*, **3**, 1091–1097.
 - 56) Todd, K.L., Baker, K.L., Eastman, M.B., Kolling, F.W., Trausch, A.G., Nelson, C.E., & Conover, J.C. (2017) EphA4 Regulates Neuroblast and Astrocyte Organization in a Neurogenic Niche. *J. Neurosci.*, **37**, 3331–3341.
 - 57) Gil-Perotin, S., Duran-Moreno, M., Belzunegui, S., Luquin, M.R., & Garcia-Verdugo, J.M. (2009) Ultrastructure of the subventricular zone in Macaca fascicularis and evidence of a mouse-like migratory stream. *J. Comp. Neurol.*, **514**, 533–554.
 - 58) Kornack, D.R. & Rakic, P. (2001) The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**, 4752–4757.
 - 59) Pencea, V., Bingaman, K.D., Freedman, L.J., & Luskin, M.B. (2001) Neurogenesis in the subventricular zone and rostral migratory stream of the neonatal and adult primate forebrain. *Exp. Neurol.*, **172**, 1–16.
 - 60) Adolf, B., Chapouton, P., Lam, C.S., Topp, S., Tannhauser, B., Strahle, U., Gotz, M., & Bally-Cuif, L. (2006) Conserved and acquired features of adult neurogenesis in the zebrafish telencephalon. *Dev. Biol.*, **295**, 278–293.
 - 61) Grandel, H., Kaslin, J., Ganz, J., Wenzel, I., & Brand, M. (2006) Neural stem cells and neurogenesis in the adult zebrafish brain: origin, proliferation dynamics, migration and cell fate. *Dev. Biol.*, **295**, 263–277.
 - 62) Kishimoto, N., Alfaro-Cervello, C., Shimizu, K., Asakawa, K., Urasaki, A., Nonaka, S., Kawakami, K., Garcia-Verdugo, J.M., & Sawamoto, K. (2011) Migration of neuronal precursors from the telencephalic ventricular zone into the olfactory bulb in adult zebrafish. *J. Comp. Neurol.*, **519**, 3549–3565.
 - 63) Ponti, G., Aimar, P., & Bonfanti, L. (2006) Cellular composition and cytoarchitecture of the rabbit subventricular zone and its extensions in the forebrain. *J. Comp. Neurol.*, **498**, 491–507.
 - 64) Snapyan, M., Lemasson, M., Brill, M.S., Blais, M., Massouh, M., Ninkovic, J., Gravel, C., Berthod, F., Gotz, M., Barker, P.A., et al. (2009) Vasculature guides migrating neuronal precursors in the adult mammalian forebrain via brain-derived neurotrophic factor signaling. *J. Neurosci.*, **29**, 4172–4188.
 - 65) Whitman, M.C., Fan, W., Rela, L., Rodriguez-Gil, D.J., & Greer, C.A. (2009) Blood vessels form a migratory scaffold in the rostral migratory stream. *J. Comp. Neurol.*, **516**, 94–104.
 - 66) Belvindrah, R., Nissant, A., & Lledo, P.M. (2011) Abnormal neuronal migration changes the fate of developing neurons in the postnatal olfactory bulb. *J. Neurosci.*, **31**, 7551–7562.
 - 67) Petri, R., Pircs, K., Jonsson, M.E., Akerblom, M., Brattas, P.L., Klussendorf, T., & Jakobsson, J. (2017) Let-7 regulates radial migration of new-born neurons through positive regulation of autophagy. *EMBO J.*, **36**, 1379–1391.
 - 68) Hack, I., Bancila, M., Loulier, K., Carroll, P., & Cremer, H. (2002) Reelin is a detachment signal in tangential chain-migration during postnatal neurogenesis. *Nat. Neurosci.*, **5**, 939–945.
 - 69) Saghatelian, A., de Chevigny, A., Schachner, M., & Lledo, P.M. (2004) Tenascin-R mediates activity-dependent recruitment of neuroblasts in the adult mouse forebrain. *Nat. Neurosci.*, **7**, 347–356.
 - 70) Okuyama-Yamamoto, A., Yamamoto, T., Miki, A., & Terashima, T. (2005) Changes in reelin expression in the mouse olfactory bulb after chemical lesion to the olfactory epithelium. *Eur. J. Neurosci.*, **21**, 2586–2592.
 - 71) Fujikake, K., Sawada, M., Hikita, T., Seto, Y., Kaneko, N., Heranz-Perez, V., Dohi, N., Homma, N., Osaga, S., Yanagawa, Y., et al. (2018) Detachment of Chain-Forming Neuroblasts by Fyn-Mediated Control of cell-cell Adhesion in the Postnatal Brain. *J. Neurosci.*, **38**, 4598–4609.
 - 72) Alfonso, J., Penkert, H., Duman, C., Zuccotti, A., & Monyer, H. (2015) Downregulation of Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1

- Promotes the Switch from Tangential to Radial Migration in the OB. *J. Neurosci.*, **35**, 13659–13672.
- 73) Saha, B., Ypsilanti, A.R., Boutin, C., Cremer, H., & Chedotal, A. (2012) Plexin-B2 regulates the proliferation and migration of neuroblasts in the postnatal and adult subventricular zone. *J. Neurosci.*, **32**, 16892–16905.
 - 74) Bovetti, S., Hsieh, Y.C., Bovolin, P., Perroteau, I., Kazunori, T., & Puche, A.C. (2007) Blood vessels form a scaffold for neuroblast migration in the adult olfactory bulb. *J. Neurosci.*, **27**, 5976–5980.
 - 75) Garcia-Gonzalez, D., Khodosevich, K., Watanabe, Y., Rollenhagen, A., Lubke, J.H.R., & Monyer, H. (2017) Serotonergic Projections Govern Postnatal Neuroblast Migration. *Neuron*, **94**, 534–549.
 - 76) Kaneko, N., Okano, H., & Sawamoto, K. (2006) 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.
 - 77) Magnusson, J.P., Goritz, C., Tatarishvili, J., Dias, D.O., Smith, E.M., Lindvall, O., Kokaia, Z., & Frisen, J. (2014) A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. *Science*, **346**, 237–241.
 - 78) Imitola, J., Raddassi, K., Park, K.I., Mueller, F.J., Nieto, M., Teng, Y.D., Frenkel, D., Li, J., Sidman, R.L., Walsh, C.A., et al. (2004) Directed migration of neural stem cells to sites of CNS injury by the stromal cell-derived factor 1alpha/CXC chemokine receptor 4 pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 18117–18122.
 - 79) Kojima, T., Hirota, Y., Ema, M., Takahashi, S., Miyoshi, I., Okano, H., & Sawamoto, K. (2010) Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum. *Stem Cells*, **28**, 545–554.
 - 80) Ohab, J.J., Fleming, S., Blesch, A., & Carmichael, S.T. (2006) A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J. Neurosci.*, **26**, 13007–13016.
 - 81) Thored, P., Arvidsson, A., Cacci, E., Ahlenius, H., Kallur, T., Darsalia, V., Ekdahl, C.T., Kokaia, Z., & Lindvall, O. (2006) Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells*, **24**, 739–747.
 - 82) Chapman, K.Z., Ge, R., Monni, E., Tatarishvili, J., Ahlenius, H., Arvidsson, A., Ekdahl, C.T., Lindvall, O., & Kokaia, Z. (2015) Inflammation without neuronal death triggers striatal neurogenesis comparable to stroke. *Neurobiol. Dis.*, **83**, 1–15.
 - 83) Yan, Y.P., Sailor, K.A., Lang, B.T., Park, S.W., Vemuganti, R., & Dempsey, R.J. (2007) Monocyte chemoattractant protein-1 plays a critical role in neuroblast migration after focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **27**, 1213–1224.
 - 84) Grade, S., Weng, Y.C., Snayyan, M., Kriz, J., Malva, J.O., & Saghatelian, A. (2013) Brain-derived neurotrophic factor promotes vasculature-associated migration of neuronal precursors toward the ischemic striatum. *PLoS One*, **8**, e55039.
 - 85) Zhang, R.L., Chopp, M., Gregg, S.R., Toh, Y., Roberts, C., LeTourneau, Y., Buller, B., Jia, L., P Nejad Davarani, S., & Zhang, Z.G. (2009) Patterns and dynamics of subventricular zone neuroblast migration in the ischemic striatum of the adult mouse. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **29**, 1240–1250.
 - 86) Cremer, H., Lange, R., Christoph, A., Plomann, M., Vopper, G., Roes, J., Brown, R., Baldwin, S., Kraemer, P., Scheff, S., et al. (1994) 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.
 - 87) Sofroniew, M.V. (2015) Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation. *Nat. Rev. Neurosci.*, **16**, 249–263.
 - 88) Saha, B., Peron, S., Murray, K., Jaber, M., & Gaillard, A. (2013) Cortical lesion stimulates adult subventricular zone neural progenitor cell proliferation and migration to the site of injury. *Stem Cell Res. (Amst.)*, **11**, 965–977.
 - 89) Kaneko, N., Herranz-Perez, V., Otsuka, T., Sano, H., Ohno, N., Omata, T., Nguyen, H.B., Thai, T.Q., Nambu, A., Kawaguchi, Y., et al. (2018) New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci. Adv.*, **4**, eaav0618.
 - 90) Rakic, P. (1972) Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *J. Comp. Neurol.*, **145**, 61–83.
 - 91) Font, E., Desfilis, E., Perez-Canellas, M.M., & Garcia-Verdugo, J.M. (2001) Neurogenesis and neuronal regeneration in the adult reptilian brain. *Brain Behav. Evol.*, **58**, 276–295.
 - 92) Perez-Canellas, M.M. & Garcia-Verdugo, J.M. (1996) Adult neurogenesis in the telencephalon of a lizard: a [3H]thymidine autoradiographic and bromodeoxyuridine immunocytochemical study. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, **93**, 49–61.
 - 93) Ramirez-Castillejo, C., Nacher, J., Molowny, A., Ponsoda, X., & Lopez-Garcia, C. (2002) PSA-NCAM immunocytochemistry in the cerebral cortex and other telencephalic areas of the lizard *Podarcis hispanica*: differential expression during medial cortex neuronal regeneration. *J. Comp. Neurol.*, **453**, 145–156.
 - 94) Alvarez-Buylla, A. & Nottebohm, F. (1988) Migration of young neurons in adult avian brain. *Nature*, **335**, 353–354.
 - 95) Scott, B.B., Gardner, T., Ji, N., Fee, M.S., & Lois, C. (2012) Wandering neuronal migration in the postnatal vertebrate forebrain. *J. Neurosci.*, **32**, 1436–1446.
 - 96) Ge, W.P., Miyawaki, A., Gage, F.H., Jan, Y.N., & Jan, L.Y. (2012) Local generation of glia is a major astrocyte source in postnatal cortex. *Nature*, **484**, 376–380.
 - 97) Merkle, F.T., Mirzadeh, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2007) Mosaic organization of neural stem cells in the adult brain. *Science*, **317**, 381–384.
 - 98) Merkle, F.T., Tramontin, A.D., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (2004) Radial glia give rise to adult neural stem cells in the subventricular zone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 17528–17532.
 - 99) Spassky, N., Merkle, F.T., Flames, N., Tramontin, A.D., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (2005) Adult ependymal cells are postmitotic and are derived from radial glial cells during embryogenesis. *J. Neurosci.*, **25**, 10–18.
 - 100) Tramontin, A.D., Garcia-Verdugo, J.M., Lim, D.A., & Alvarez-Buylla, A. (2003) Postnatal development of radial glia and the ventricular zone (VZ): a continuum of the neural stem cell compartment. *Cereb. Cortex*, **13**, 580–587.
 - 101) Ogino, T., Sawada, M., Takase, H., Nakai, C., Herranz-Perez, V., Cebrian-Silla, A., Kaneko, N., Manuel Garcia-Verdugo, J., & Sawamoto, K. (2016) Characterization of multiciliated ependymal cells that emerge in the neurogenic niche of the aged zebrafish brain. *J. Comp. Neurol.*, **524**, 2982–2992.
 - 102) Jinnou, H., Sawada, M., Kawase, K., Kaneko, N., Herranz-Perez, V., Miyamoto, T., Kawase, T., Miyata, T., Tabata, Y., Akaike, T., et al. (2018) Radial glial fibers support neuronal migration and regeneration after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell*, **22**, 128–137.
 - 103) Zhang, R.L., Zhang, Z.G., Wang, Y., LeTourneau, Y., Liu, X.S., Zhang, X., Gregg, S.R., Wang, L., & Chopp, M. (2007) Stroke induces ependymal cell transformation into radial glia in the subventricular zone of the adult rodent brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **27**, 1201–1212.

- 104) Ghashghaei, H.T., Weimer, J.M., Schmid, R.S., Yokota, Y., McCarthy, K.D., Popko, B., & Anton, E.S. (2007) Reinduction of ErbB2 in astrocytes promotes radial glial progenitor identity in adult cerebral cortex. *Genes Dev.*, **21**, 3258–3271.
- 105) Fon, D., Al-Aboodi, A., Chan, P.P., Zhou, K., Crack, P., Finkelstein, D.I., & Forsythe, J.S. (2014) Effects of GDNF-loaded injectable gelatin-based hydrogels on endogenous neural progenitor cell migration. *Adv. Healthc. Mater.*, **3**, 761–774.
- 106) Nakaguchi, K., Jinnou, H., Kaneko, N., Sawada, M., Hikita, T., Saitoh, S., Tabata, Y., & Sawamoto, K. (2012) Growth factors released from gelatin hydrogel microspheres increase new neurons in the adult mouse brain. *Stem Cells Int.*, **2012**, 915160.
- 107) Fon, D., Zhou, K., Ercole, F., Fehr, F., Marchesan, S., Minter, M.R., Crack, P.J., Finkelstein, D.I., & Forsythe, J.S. (2014) Nanofibrous scaffolds releasing a small molecule BDNF-mimetic for the re-direction of endogenous neuroblast migration in the brain. *Biomaterials*, **35**, 2692–2712.
- 108) Zhou, K., Motamed, S., Thouas, G.A., Bernard, C.C., Li, D., Parkington, H.C., Coleman, H.A., Finkelstein, D.I., & Forsythe, J.S. (2016) Graphene Functionalized Scaffolds Reduce the Inflammatory Response and Supports Endogenous Neuroblast Migration when Implanted in the Adult Brain. *PLoS One*, **11**, e0151589.
- 109) Ajioka, I., Jinnou, H., Okada, K., Sawada, M., Saitoh, S., & Sawamoto, K. (2015) Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge. *Tissue Eng. Part A*, **21**, 193–201.
- 110) Oshikawa, M., Okada, K., Kaneko, N., Sawamoto, K., & Ajioka, I. (2017) Affinity-Immobilization of VEGF on Laminin Porous Sponge Enhances Angiogenesis in the Ischemic Brain. *Adv. Healthc. Mater.*, **6**, 6.
- 111) Bunk, E.C., Stelzer, S., Hermann, S., Schafers, M., Schlatt, S., & Schwamborn, J.C. (2011) Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Aging Cell*, **10**, 28–38.
- 112) Leuner, B., Kozorovitskiy, Y., Gross, C.G., & Gould, E. (2007) Diminished adult neurogenesis in the marmoset brain precedes old age. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 17169–17173.
- 113) Sawamoto, K., Hirota, Y., Alfaro-Cervello, C., Soriano-Navarro, M., He, X., Hayakawa-Yano, Y., Yamada, M., Hikishima, K., Tabata, H., Iwanami, A., et al. (2011) Cellular composition and organization of the subventricular zone and rostral migratory stream in the adult and neonatal common marmoset brain. *J. Comp. Neurol.*, **519**, 690–713.
- 114) Bedard, A. & Parent, A. (2004) Evidence of newly generated neurons in the human olfactory bulb. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, **151**, 159–168.
- 115) Curtis, M.A., Kam, M., Nannmark, U., Anderson, M.F., Axell, M.Z., Wikkelsø, C., Holtas, S., van Roon-Mom, W.M., Björk-Eriksson, T., Nordborg, C., et al. (2007) Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, **315**, 1243–1249.
- 116) Kam, M., Curtis, M.A., McGlashan, S.R., Connor, B., Nannmark, U., & Faull, R.L. (2009) The cellular composition and morphological organization of the rostral migratory stream in the adult human brain. *J. Chem. Neuroanat.*, **37**, 196–205.
- 117) Morton, P.D., Korotcova, L., Lewis, B.K., Bhuvanendran, S., Ramachandra, S.D., Zurakowski, D., Zhang, J., Mori, S., Frank, J.A., Jonas, R.A., et al. (2017) Abnormal neurogenesis and cortical growth in congenital heart disease. *Sci. Transl. Med.*, **9**, 9.
- 118) Quinones-Hinojosa, A., Sanai, N., Soriano-Navarro, M., Gonzalez-Perez, O., Mirzadeh, Z., Gil-Perotin, S., Romero-Rodriguez, R., Berger, M.S., Garcia-Verdugo, J.M., & Alvarez-Buylla, A. (2006) Cellular composition and cytoarchitecture of the adult human subventricular zone: a niche of neural stem cells. *J. Comp. Neurol.*, **494**, 415–434.
- 119) Sanai, N., Nguyen, T., Ihrie, R.A., Mirzadeh, Z., Tsai, H.H., Wong, M., Gupta, N., Berger, M.S., Huang, E., Garcia-Verdugo, J.M., et al. (2011) Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. *Nature*, **478**, 382–386.
- 120) Sanai, N., Tramontin, A.D., Quinones-Hinojosa, A., Barbaro, N.M., Gupta, N., Kunwar, S., Lawton, M.T., McDermott, M.W., Parsa, A.T., Manuel-Garcia Verdugo, J., et al. (2004) Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. *Nature*, **427**, 740–744.
- 121) Jin, K., Wang, X., Xie, L., Mao, X.O., Zhu, W., Wang, Y., Shen, J., Mao, Y., Banwait, S., & Greenberg, D.A. (2006) Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 13198–13202.
- 122) Macas, J., Nern, C., Plate, K.H., & Momma, S. (2006) Increased generation of neuronal progenitors after ischemic injury in the aged adult human forebrain. *J. Neurosci.*, **26**, 13114–13119.
- 123) Marti-Fabregas, J., Romaguera-Ros, M., Gomez-Pinedo, U., Martinez-Ramirez, S., Jimenez-Xarrie, E., Marin, R., Marti-Vilalta, J.L., & Garcia-Verdugo, J.M. (2010) Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology*, **74**, 357–365.
- 124) Minger, S.L., Ekonomou, A., Carta, E.M., Chinoy, A., Perry, R.H., & Ballard, C.G. (2007) Endogenous neurogenesis in the human brain following cerebral infarction. *Regen. Med.*, **2**, 69–74.
- 125) Ernst, A., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Perl, S., Tisdale, J., Possnert, G., Druid, H., & Frisen, J. (2014) Neurogenesis in the striatum of the adult human brain. *Cell*, **156**, 1072–1083.
- 126) Paredes, M.F., James, D., Gil-Perotin, S., Kim, H., Cotter, J.A., Ng, C., Sandoval, K., Rowitch, D.H., Xu, D., McQuillen, P.S., et al. (2016) Extensive migration of young neurons into the infant human frontal lobe. *Science*, **354**, aaf7073.
- 127) Yang, Z., Covey, M.V., Bitel, C.L., Ni, L., Jonakait, G.M., & Levison, S.W. (2007) Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury. *Ann. Neurol.*, **61**, 199–208.
- 128) Yang, Z., You, Y., & Levison, S.W. (2008) Neonatal hypoxic/ischemic brain injury induces production of calretinin-expressing interneurons in the striatum. *J. Comp. Neurol.*, **511**, 19–33.

著者寸描

●澤田 雅人 (さわだ まさと)



名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野講師。博士 (医学)。

■略歴 2006年慶應義塾大学理工学部卒業。08年同大学院理工学研究科修士課程修了。12年名古屋市立大学大学院医学研究科博士課程修了 (指導教官: 澤本和延教授)。日本学術振興会特別研究員, 名古屋市立大学大学院医学研究科助教を経て18年より現職。

■研究テーマと抱負 生後脳におけるニューロン移動・成熟機構の解明。「他の細胞種との相互作用」や「感覚入力の役割」に着目し, ライブイメージングを駆使してニューロンの移動・成熟過程を実際に「観る」ことで, その制御機構や意義に迫りたい。

■趣味 釣り, スキー, 音楽鑑賞 (Classic, Jazz)。

●澤本 和延 (さわもと かずのぶ)



名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野教授, 自然科学研究機構生理学研究所神経発達・再生機構研究部門客員教授。博士 (医学)。

■略歴 1990年明治大学農学部卒業, 96年東京大学大学院医学系研究科博士課程修了。筑波大学, 大阪大学, カリフォルニア大学サンフランシスコ校, 慶應義塾

大学を経て, 2007年より現職の名市大教授。16年より生理研客員教授兼任。

■研究テーマと抱負 生後脳におけるニューロン新生のメカニズムと意義。特に新生ニューロンの移動の仕組みの解明と, それに基づく治療法の開発, 及び次世代を担う若手の支援。

■ウェブサイト <http://k-sawamoto.com/>