

室管膜下区-嗅球系统神经元 新生与社会行为*

洪凡凌^{1,2,3,4,#} 张天宇^{1,2,3,4,#} 张 嵘^{1,2,3,4,5,△}

(¹ 北京大学神经科学研究所, ² 北京大学基础医学院神经生物学系, ³ 神经科学教育部重点实验室, ⁴ 卫生部神经科学重点实验室, ⁵ 北京大学医学部孤独症研究中心, 北京 100191)

摘要 成年哺乳动物神经元新生有两个区域,即海马齿状回(SGZ)和室管膜下区(SVZ),目前对SGZ区神经元新生的方式与意义研究得较为透彻,然而对SVZ区新生神经元功能的研究结果不明确,有证据表明SVZ新生神经元迁移到嗅球后能发挥与社会行为有关的作用。为阐明SVZ神经元新生的功能,本文对SVZ区神经元新生及其与社会行为的关系加以综述,同时探讨了激素在其中发挥的中介作用,以期对解释社会行为机制有所帮助。

关键词 嗅觉神经元新生;社会行为;激素

中图分类号 R34;Q42;R338

目前普遍认为,哺乳动物出生后大脑内的神经元新生的脑区仅仅局限于两个部位,海马齿状回(DG)及室管膜下区(SVZ)。早期研究主要针对SVZ区细胞组成、干细胞特征及嗅球(olfactory bulb, OB)中成熟细胞的性质。后期,人们逐渐把关注点转移至新生神经元的作用研究上。嗅球是哺乳动物感受嗅觉刺激的主要器官,嗅觉对于社会行为关系密切,因此SVZ-OB神经元新生与社会行为的联系也受到广泛关注。

一、SVZ-OB 神经元新生

(一)SVZ-OB 细胞组成及神经元新生过程

SVZ位于侧脑室室管膜下层,该区由B1星形胶质细胞分化形成的成神经细胞,后沿着RMS(rostral migratory stream)移到OB分化为颗粒细胞或球旁颗粒细胞从而发挥功能^[1]。

目前普遍将SVZ区未成熟神经元分为三种细胞类型,分别被称为A类、B类、C类细胞,其产生的大致过程为原始干细胞(B类细胞, B1 astrocyte)可分化为迁移-扩增细胞(C类细胞, transit-amplifying cell)^[2],该细胞可进一步分化为成神经细胞(A类细胞, Neuroblast)。这一过程中B类细胞分裂速度较慢,始终保持着专能性。C类细胞分裂速度很快,是主要的扩增细胞。

SVZ区除上面未成熟神经元之外还有室管膜细胞及成熟的星形胶质细胞。

(二)神经元新生的研究方法 目前神经元新生的研究方法主要有 [³H]-胸腺嘧啶核苷标记及

BrdU 标记法。前者不会在操作过程中破坏细胞形态,因此可进一步结合电镜方法对细胞形态进行鉴别。后者可以进一步结合免疫荧光进行细胞类型的鉴定。目前较普遍使用的方法为 BrdU 标记法。

(三)各细胞标记物和实验方法 SVZ区神经元新生不同阶段会表达不同的神经元标志物,通过与 BrdU 共标,便可以鉴别神经元的类型(图1)。

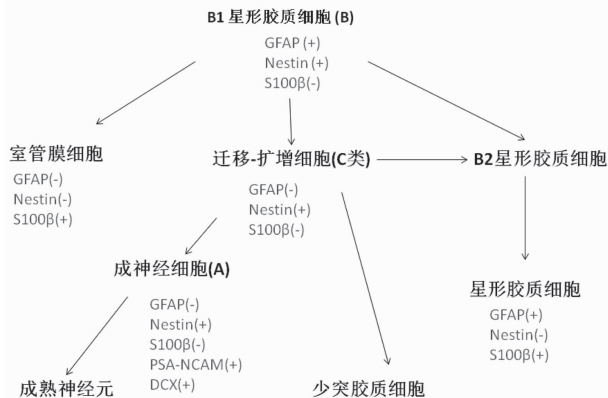


图1 SVZ-OB 神经元新生过程及标志物

SVZ-OB 神经元新生过程如图所示,每种神经元都有其独特的标记物,互相之间有所交叉。而 BrdU 则可以非特异性地标记所有新生神经元。可以通过不同神经元标志物与 BrdU 进行共标,以区分不同种类的神经元

* 北京大学医学部-乌尔姆大学神经科学联合研究中心基金 (BMU20160563) 资助课题

共同第一作者

△ 通讯作者 zhangrong@bjmu.edu.cn

比较重要的两个标志物为 GFAP (glial fibrillary acidic protein) 及 Nestin (neuroepithelial stem cell protein)。前者为支撑星形胶质细胞机械强度的中间纤维蛋白,用于星形胶质细胞的标记^[3]。后者是中间丝蛋白,表达于神经干细胞 (neural stem cells, NSCs)、未成熟的神经前体细胞,并于细胞开始分化时消失^[4]。研究显示 Nestin 是神经干细胞自我更新及存活的基础^[5]。可以通过细胞不同阶段表达不同的标记物加以鉴别。

(四) 神经元新生研究意义 迁移到嗅球的神元不仅仅发挥嗅觉的感知功能,还与部分社会行为如交配和母性行为有关^[6,7]。虽然目前针对成年嗅觉神经元新生在社会行为方面的具体功能还未明确,但是其与社会行为之间的关系则是肯定的^[6,7]。另外,研究发现成人脑中也存在与啮齿类动物相似的 SVZ-RMS-OB 神经元迁移^[8]。因此通过研究,有望用神经元新生缺失来解释社会行为的异常。

二、室管膜下区-嗅球系统神经元新生与社会行为的联系

(一) 社会行为对 SVZ-OB 神经元新生的影响 雌鼠进入孕期和围生期可以使得神经元新生的数量发生变化。2003 年有学者在小鼠怀孕早期和产后观察到 SVZ 神经元新生增加^[9]。而另一项针对绵羊的实验中,产后 2 天 OB 中神经祖细胞数均下降,且与子代互动会使其下降得更低^[10]。另外,在雄性动物“父性行为”的研究中发现雄性小鼠与后代的互动可以增加 OB 新生神经元数量^[11]。

异性气味能促进 SVZ-OB 神经元新生。研究表明,雄性气味中的一种性别特异的化学物质信息素 (pheromone) 能促进雌性动物神经元新生,进一步实验还发现种群中地位较高雄性的气味能促进雌性神经元新生,但地位较低雄性的气味则不能^[12]。2015 年另一项针对一种雄鼠特异的尿蛋白、同时也是一种外激素的 MUP20 进行的分析也得到相似的结果^[13]。

与同类互动或隔离也可能一定程度上影响神经元新生。研究者们发现,独居 7~10 天小鼠 OB 中新生神经元数比群居小鼠低^[14]。而另一项在 *P. californicus* 小鼠中进行的研究则得出了不一致的结果,无论独居 4 天或 24 天的小鼠 SVZ 神经元新生均无明显差异^[15]。

(二) SVZ-OB 神经元新生对社会行为的影响 不同的社会行为会影响 SVZ-OB 神经元新生,同样,通过人为促进或抑制 SVZ-OB 神经元新生也会对社

会行为造成影响。

有研究者利用转基因技术并使用药物从而选择性诱导神经前体细胞凋亡,发现小鼠的短期社会记忆(2 小时)受到阻碍^[16],而另一项研究则得到了相反的结果,发现其短期社会记忆(15 分钟)并不受影响,但与性别相关的行为如雄性的攻击、性交,雌性的受孕、喂养子代受到了影响^[17]。

利用脑室注射抗有丝分裂药物阿糖胞苷降低新生神经元数量后,发现实验鼠的长期社会记忆(24 小时)下降^[14]。但该方法与转基因和药物诱导方法都存在着局限性,即不能选择性作用于 DG 或 SVZ 之一,因此不能准确地进行功能定位。

区域放射技术则能较好地解决定位问题。通过对 SVZ 区进行放射能够降低其新生神经元数量,结果显示小鼠对同性的社会识别能力并未受到影响^[18,19]。

以上几种方法均通过降低神经元新生数量对其与社会行为的关系进行研究,而光遗传学方法则能特异性地促进 SVZ-OB 神经元新生通路上任意一处神经元新生,目前已有研究利用此方法观察小鼠嗅觉记忆受到的影响^[20],相信此方法在未来社会行为的研究中也有积极意义。

另外,为了排除动物社会行为通过嗅觉发挥作用的可能性,部分针对动物社会记忆的研究还比较了动物对非社会性气味的记忆功能,发现神经元新生的情况并不干扰动物的嗅觉记忆^[14,17],从而说明了神经元新生与动物社会记忆之间的联系存在着与嗅觉相对独立的一种机制。

(三) 激素与神经递质的中介作用 由交配和生育行为对神经元新生的影响,我们不难想到与之相关的激素,包括雌激素、孕激素、催产素和催乳素在其中可能发挥作用,其中催乳素的作用较为明确。

Shingo 等^[7]的研究发现,皮下或脑室注射催乳素能模拟怀孕带来的神经元新生变化,而敲除一个催乳素受体基因则能减少怀孕对神经元新生增加的程度。在“父性行为”促进 OB 神经元新生的研究中,同样也发现了催乳素的介导作用^[21]。

后续研究证实催乳素受体在 SVZ 的神经干细胞上有表达,并能介导雄性气味对雌性动物 SVZ 神经元新生的促进作用及后代气味刺激对雌性 SVZ 神经元新生产生的积极影响^[21]。更深入研究表明,催乳素是通过激活激酶 ERK5 (extracellular signal-regulated kinase 5) 来促进 SVZ 神经元新生的^[22]。

雌激素作为雌性代表性的激素,与社会行为直

接的关系也受到了一定的关注。2001年的一项研究发现,雌激素可能介导雌鼠与雄鼠接触中对神经元新生的促进^[23]。但另一项研究则发现了与之矛盾的结果,他们发现雌激素与孕激素并不能介导怀孕期对神经元新生的影响^[7],最近的一项研究也表明,雌激素不能介导雄性气味对雌性大鼠神经元新生的促进^[24]。

对于孕激素和催产素,则还没有相关的报道。但已有研究发现,催产素能促进哺乳动物的社会行为^[25],而且在嗅觉系统中也有其受体分布^[26]。因此,催产素也有可能是SVZ-OB系统和神经元新生之间的中介因子,相信未来会有更多的研究进行验证。

三、展望

目前SVZ神经元新生在社会行为过程中发挥的具体作用并不明确,由于缺乏统一的操作和合适的实验模型,不同研究结果间常互相矛盾。因此,寻求更好的实验方法及建立标准的行为学检测方法可使实验结果间能够进行对比,同时使用多种方法对神经元新生及社会行为从不同角度加以衡量,会极大地提升研究的说服力。希望未来的研究者能够选择更特异有效的技术对SVZ-OB神经元新生进行调控,从研究正常动物SVZ-OB神经元新生入手,明确其关系,进而探索其对社会行为异常疾病中的机制,以期对未来相关疾病的发病机制研究提供新思路。

参 考 文 献

- Alvarezbuylla A, Garcia-Verdugo JM. Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci*, 2002, 22 : 629 ~ 634.
- Doetsch F, Caillé I, Lim DA, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999, 97 : 703 ~ 716.
- Morshead CM, Garcia AD, Sofroniew MV, et al. The ablation of glial fibrillary acidic protein-positive cells from the adult central nervous system results in the loss of forebrain neural stem cells but not retinal stem cells. *Eur J Neurosci*, 2003, 18 : 76 ~ 84.
- Lendahl U, Zimmerman LB, McKay RDG. CNS stem cells express a new class of intermediate filament protein. 1990, 60 : 585 ~ 595.
- Park D, Xiang AP, Mao FF, et al. Nestin is required for the proper self-renewal of neural stem cells. *Stem Cells*, 2010, 28 : 2162 ~ 2171.
- Monteiro BM, Moreira FA, Massensini AR, et al. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus*, 2013, 24 : 239.
- Shingo T, Weiss S. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 2003, 299 : 117 ~ 120.
- Curtis MA, Kam M, Nannmark U, et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science*, 2007, 315 : 1243 ~ 1249.
- Shingo T, Weiss S. Pregnancy-stimulated neurogenesis in the adult female forebrain mediated by prolactin. *Science*, 2003, 299 : 117 ~ 120.
- Brus M, Meurisse M, Keller M, et al. Interactions with the young down-regulate adult olfactory neurogenesis and enhance the maturation of olfactory neuroblasts in sheep mothers. *Front Behav Neurosci*, 2014, 8 : 53.
- Mak GK, Weiss S. Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13 : 753.
- Mak GK, Enwere EK, Gregg C, et al. Male pheromone-stimulated neurogenesis in the adult female brain: possible role in mating behavior. *Nat Neurosci*, 2007, 10 : 1003 ~ 1011.
- Hoffman E, Pickavance L, Thippeswamy T, et al. The male sex pheromone darcin stimulates hippocampal neurogenesis and cell proliferation in the subventricular zone in female mice. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9 : 106.
- Monteiro BM, Moreira FA, Massensini AR, et al. Enriched environment increases neurogenesis and improves social memory persistence in socially isolated adult mice. *Hippocampus*, 2013, 24 : 239.
- Ruscio M G, Bradley K S, Haun H L. Social isolation increases cell proliferation in male and cell survival in female California mice (*Peromyscus californicus*). *Physiol Behav*, 2015, 151 : 570 ~ 576.
- Garrett L, Zhang J, Zimprich A, et al. Conditional Reduction of Adult Born Doublecortin-Positive Neurons Reversibly Impairs Selective Behaviors. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9.
- Sakamoto M, Imayoshi I, Ohtsuka T, et al. Continuous neurogenesis in the adult forebrain is required for innate olfactory responses. *PNAS*, 2011, 108 : 8479.
- Lazarini F, Mouthon MA, Gheusi G, et al. Cellular and Behavioral Effects of Cranial Irradiation of the Subventricular Zone in Adult Mice. *Plos One*, 2009, 4 : e7017.
- Feierstein CE, Lazarini F, Wagner S, et al. Disruption of Adult Neurogenesis in the Olfactory Bulb Affects Social Interaction but not Maternal Behavior. *Front Behav Neurosci*,

- 2010, 4 : 176.
- 20 Alonso M, Lepousez G, Sebastien W, et al. Activation of adult-born neurons facilitates learning and memory. *Nat Neurosci*, 2012, 15 : 897 ~ 904.
- 21 Mak GK, Weiss S. Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nat Neurosci*, 2010, 13 : 753.
- 22 Wang W, Pan YW, Wietecha T, et al. Extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) mediates prolactin-stimulated adult neurogenesis in the subventricular zone and olfactory bulb. *J Biol Chem*, 2013, 288 : 2623 ~ 2631.
- 23 Smith M T, Pencea V, Wang Z, et al. Increased number of BrdU-labeled neurons in the rostral migratory stream of the estrous prairie vole. *Horm Behav*, 2001, 39 : 11 ~ 21.
- 24 Corona R, Retanamárquez S, Portillo W, et al. Sexual behavior increases cell proliferation in the rostral migratory stream and promotes the differentiation of the new cells into neurons in the accessory olfactory bulb of female rats. *Front Neurosci*, 2016, 10(113).
- 25 Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12 : 524 ~ 538.
- 26 Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, 2001, 81 : 629.