

令和元年6月10日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03019

研究課題名（和文）人工足場の創製による大脳ニューロン潜在再生能の解明と発揮制御

研究課題名（英文）Elucidation and manipulation of regeneration potential of cortical neurons by artificial scaffold creation

研究代表者

味岡 逸樹（AJIOKA, Itsuki）

東京医科歯科大学・統合研究機構・准教授

研究者番号：10348790

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,900,000円

研究成果の概要（和文）：私たちの脳は、一度損傷すると再生しないと考えられている。例えば、脳卒中で起こる手足の麻痺は時間を経ても自然治癒力ではほとんど回復しない。しかしながら、近年の神経生物学研究の発展により、私たちの脳にも潜在的な再生能力があることが明らかになってきた。本研究では、ニューロンの潜在的再生能の解明と、損傷脳にニューロンを補充するための生体材料を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニューロンが細胞分裂しない事実はよく知られているが、そのメカニズムはほとんど知られていなかった。本研究において、ニューロンの細胞分裂保護機構の一端を明らかにした点を学術的意義として強調する。また、本研究で開発した人工足場材料が脳卒中などの損傷脳再生への応用展開が期待されるという点を社会的意義として強調する。

研究成果の概要（英文）：Our brain is thought not to regenerate after severely damaged. For example, limb paralysis caused by stroke hardly recovers with natural healing. However, recent developments in neurobiology research have revealed that our brain has regenerative potential. In this study, we elucidated the regenerative potency of neurons and developed biomaterials for injured brain regeneration.

研究分野：神経再生

キーワード：細胞足場 血管新生 細胞周期 脳損傷

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

私たちの脳は、一度損傷すると再生しないと考えられている。例えば、脳卒中で起こる手足の麻痺は時間を経ても自然治癒力ではほとんど回復しない。しかしながら、近年の神経生物学研究の発展により、私たちの脳にも潜在的な再生能力があることが明らかになってきた。具体的には、脳が損傷を受けると、成体脳に存在する神経幹細胞から生み出されたニューロンが損傷領域に向かって遊走することや、増殖しないと考えられているニューロンが細胞分裂能を持っていることなどが明らかになってきた。したがって、損傷した脳の再生医療の実現化には、ニューロンの潜在再生能を知り、発揮させることが重要である。

2. 研究の目的

本研究では、生物学的なアプローチでニューロンの潜在再生能を明らかにし、工学的なアプローチでその潜在再生能を発揮させることを目指した。具体的には、細胞周期制御の中心的役割を担う Retinoblastoma protein (Rb) とそのファミリー遺伝子産物に着目したニューロンの細胞周期制御機構の解明、および、ニューロンの数を増やしたり、遊走能を高めたりする生体材料を創製し、損傷で失われたニューロンを補充する技術開発を目的とした。

3. 研究の方法

細胞周期制御に関する研究は、Cre 存在下で全ての Rb ファミリー遺伝子を欠損する RbLox/Lox; p107^{-/-}; p130Lox/Lox マウスを用い、ニューロンで特異的に Cre を発現する pMAP2-Cre を子宮内胎仔電気穿孔法にて遺伝子導入し、解析を行った。また、ニューロン補充を目的とした生体材料は、ニューロンの足場として機能する細胞外基質ラミニンを材料としたスポンジ形状の人工足場を作製し、様々な増殖因子を非共有結合させた。特に本研究では、脳損傷領域に補充されたニューロンへの栄養分を補充するために必要不可欠となる血管を発達させるために、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を非共有結合させた材料について重点的に解析を行った。

4. 研究成果

大脳皮質の神経前駆細胞から生み出された娘細胞は、ニューロンへの分化開始直後に非分裂細胞となるが、細胞周期を進めた幼若ニューロンが細胞分裂せずに細胞死に至るメカニズムの一端を解明した (Oshikawa et al., Development 2017)。しかしながら、成熟ニューロンの細胞分裂はほとんど観察されなかった。したがって、ニューロンを細胞分裂させて損傷脳の再生を促すためには、成熟ニューロンでなく、成体神経幹細胞から生み出された幼若ニューロンの細胞分裂を促す戦略で技術開発を進めていくことが妥当だと考えられた。また、VEGF を非共有結合させたスポンジ形状の人工足場を脳梗塞領域に移植すると血管新生が促進されることが明らかとなり、そのメカニズムとして、人工足場から徐放される VEGF に起因することが示唆された (Oshikawa et al., Adv Healthc Mater 2017)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- ① 酒井 崇匡, 味岡 逸樹, 鄭 雄一.
再生医療や立体組織培養のための高分子足場材料.
再生医療. 査読無. 2018.08; 17 279-292.
http://www.m-review.co.jp/magazine/detail/J0027_1703
- ② 味岡 逸樹.
損傷大脳皮質の再生治療を目指したバイオマテリアル
バイオマテリアル—生体材料—. 査読無. 2018.07; 36 (1): 190-195.
http://kokuhoken.net/jsbm/journal/past_36.html
- ③ Mio Oshikawa, Kei Okada, Hidenori Tabata, Koh-Ichi Nagata, Itsuki Ajioka.
Dnmt1-dependent Chk1 pathway suppression is protective against neuron division.
Development. 査読有. 2017.09; 144 (18): 3303-3314.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1242/dev.154013>
- ④ Mio Oshikawa, Kei Okada, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto, Itsuki Ajioka.
Affinity-Immobilization of VEGF on Laminin Porous Sponge Enhances Angiogenesis in the Ischemic Brain.
Adv Healthc Mater. 査読有. 2017.06; 6 (11): 00183.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201700183>
- ⑤ 味岡 逸樹.
大脳皮質の再生—分子技術と神経発生生物学の融合によるアプローチ
生体の科学. 査読無. 2017.02; 68 (1): 38-42.

<https://www.igaku-shoin.co.jp/journalDetail.do?journal=37356>

- ⑥ 味岡 逸樹. 中枢神経系の発生・再生研究においてバイオマテリアルの果たす役割
バイオマテリアル—生体材料—. 査読無. 2017.01; 35 (1): 32-35.
http://kokuhoken.net/jsbm/journal/past_35.html

[学会発表] (計 13 件)

- ① Itsuki Ajioka.
Biomaterial engineering for angiogenesis after ischemic stroke.
第 61 回日本神経化学学会大会・第 40 回日本生物学的精神医学会・合同年会 2018.09.08
- ② Itsuki Ajioka.
Biomaterial Engineering for Injured Brain Regeneration.
15th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry 2018.08.27
- ③ 味岡 逸樹, 押川 未央.
Angiogenic Scaffold Engineering for Injured Brain Regeneration.
第 41 回日本神経科学大会 2018.07.26 神戸
- ④ 味岡 逸樹.
人工足場創製による in vivo 脳組織工学.
第 17 回日本再生医療学会総会 2018.03.21 横浜
- ⑤ 味岡 逸樹.
低酸素状態で構造変換するタンパク質を用いる脳再生デバイスの創製.
第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017.10.18 東京
- ⑥ 味岡 逸樹.
脳発生に倣う人工足場創製: 成体損傷脳の再生を目指して.
第 39 回日本分子生物学会年会 2016.12.01 横浜
- ⑦ 味岡 逸樹.
脳卒中再生治療を目指したバイオアセンブラ.
日本バイオマテリアル学会シンポジウム 2016 2016.11.21 福岡
- ⑧ Itsuki Ajioka, Mio Oshikawa.
Cell division of hypoxic-ischemic cortical neurons by overriding mitotic
safeguards.
Neuroscience 2016 2016.11.13 サンディエゴ (米国)
- ⑨ Itsuki Ajioka, Mio Oshikawa.
Mitotic safeguards of postmitotic cortical neurons
SDB 75th Annual Meeting / ISD 19th International Conference 2016.8.5 ボストン
(米国)
- ⑩ 味岡 逸樹.
Neurogenesis from dying neurons by deregulated DNA repair pathway activation
第 58 回日本神経化学学会大会 2015.9.13 大宮
- ⑪ Itsuki Ajioka.
Understanding self-repairing potential by biological and biomaterial
engineering approaches for brain regeneration
The 25th Biennial Meeting of International Society for Neurochemistry 2015.8.25
ケアンズ (オーストラリア)
- ⑫ 味岡 逸樹.
Biomaterial Engineering and Neurobiological Approaches for Neural Remodeling
Researches
第 38 回日本神経科学大会 2015.7.30 神戸
- ⑬ 味岡 逸樹.
大脳皮質ニューロンの潜在的再生能とその発揮技術開発
第 31 回日本 DDS 学会学術集会 2015.7.3 東京

[図書] (計 3 件)

- ① 味岡 逸樹.
神経組織再生医療 (4・6 節).
歯科再生医学 (村上 信也, 網塚 憲生, 齋藤 正寛, 松本 卓也 編), 283-293, 2019,
医歯薬出版株式会社
- ② Itsuki Ajioka.
Molecular Technology for Injured Brain Regeneration.
Molecular Technology, Volume 2: Life Innovation (Hisashi Yamamoto & Takashi
Kato, Ed.), 71-80, 2018, Wiley-VCH, Weinheim.
- ③ 味岡 逸樹.
中枢神経 (3・7 節).
細胞社会学 (大和 雅之 編), 158-168, 2016, コロナ社.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

名称：ペプチドゲル化剤

発明者：村岡 貴博、石田 敦也、渡辺 豪、味岡 逸樹

権利者：国立大学法人東京農工大学、国立大学法人東京医科歯科大学、学校法人北里研究所

種類：特許

番号：特願 2019-028845

出願年：2019 年

国内外の別：国内

名称：脳障害の治療用材料、脳障害の治療方法、脳の神経細胞の再生用材料、及び、脳の神経細胞の再生方法

発明者：澤本 和延、神農 英雄、澤田 雅人、味岡 逸樹、赤池 敏宏

権利者：公立大学法人名古屋市立大学、国立大学法人東京医科歯科大学、赤池 敏宏、ソマール株式会社

種類：特許

番号：特願 2018-147211

出願年：2018 年

国内外の別：国内

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.tmd.ac.jp/cbir/1/ajioka/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者：なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：澤本和延

ローマ字氏名：SAWAMOTO, Kazunobu

研究協力者氏名：村岡貴博

ローマ字氏名：MURAOKA, Takahiro

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。