

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16489

研究課題名（和文）蘇生後脳症に対する脳再生治療法の応用を目指した基礎的研究

研究課題名（英文）Basic research for the application of brain regeneration therapy for post-resuscitation encephalopathy.

研究代表者

藤掛 数馬（Fujikake, Kazuma）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：00791162

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：1)脳傷害モデルマウスを作成し、新生ニューロンが傷害部位周囲へ移動することを確認した。2)脳傷害部位に向かう新生ニューロンにFynおよびリン酸化Fynが発現していることを確認した。3)Fynの上流シグナルであるReelinが脳傷害周囲にも発現していることを確認した。4)新生ニューロンのFynの発現を抑制する実験から、新生ニューロンの脳傷害部位への移動にFynが関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳損傷後患者には有効な治療法がないため、脳再生治療が期待されている。生体後の脳には神経幹細胞が存在し、産生された新生ニューロンは通常は嗅球に移動する。一方で脳に傷害が起きると新生ニューロンのごく一部が損傷部位へ移動し成熟すること知られている。本研究ではFynが新生ニューロンの脳損傷部位への移動に関与している可能性を示した。本結果をさらに発展させることにより脳再生治療への応用が期待できる。

研究成果の概要（英文）：1) We generated mouse models of brain injury and confirmed that neuroblasts migrate to the periphery of the injury site. 2) We confirmed that Fyn and phosphorylated Fyn are expressed in neuroblasts heading for the injury site. 3) We confirmed that Reelin, an upstream signal of Fyn, is also expressed in the periphery of the injury site. 4) Experiments to suppress the expression of Fyn in neuroblasts suggested that Fyn is involved in the migration of newborn neurons to the site of brain injury.

研究分野：脳再生

キーワード：新生ニューロン移動 脳再生 脳傷害

様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

脳損傷後患者には有効な治療法がないため、脳再生医療が期待されている。生体後の脳にも神経幹細胞が存在し、産生された新生ニューロンは嗅球に移動する。また、脳に傷害が起きると新生ニューロンのごく一部が損傷部周囲へ移動し成熟することが知られている。申請者の所属するグループでは、脳室下帯で産生された新生ニューロンの移動メカニズムを明らかにしてきた。嗅球へ移動する新生ニューロンは吻側移動経路の中を、互いに接着して鎖状の細胞塊（鎖状塊）を形成しながら前方にある嗅球に移動する。嗅球に到着した後に新生ニューロンは鎖状塊から離脱することにより嗅球の表層へ向かって移動し、分化・生着する。申請者は非受容体型チロシンキナーゼの一種である Fyn が新生ニューロンの鎖状塊からの離脱を制御していることを報告した。(Fujikake et al., J. Neurosci., 2018)

しかし新生ニューロンの脳傷害周囲への移動における Fyn の役割は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では新生ニューロンの脳傷害部位へ移動を Fyn が制御しているかどうか明らかにすることを目的とした。

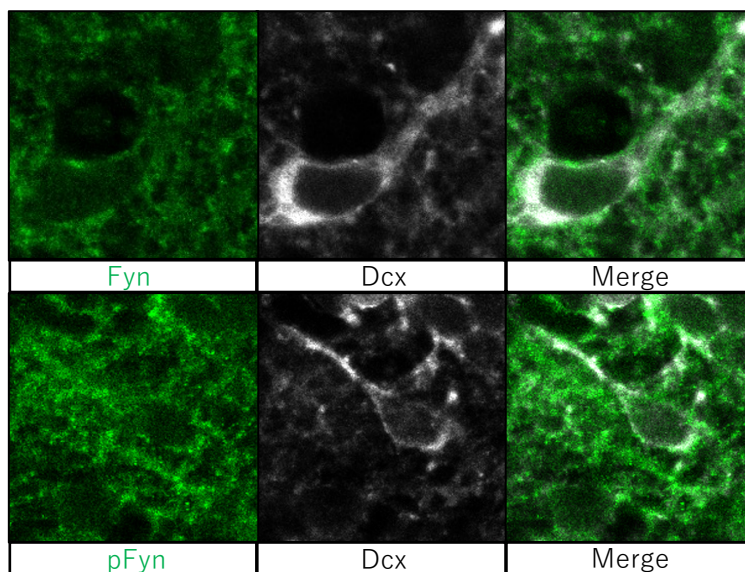
3. 研究の方法

- (1) 脳傷害モデルマウスを作成し、脳傷害周囲への新生ニューロンの移動などを解析する。
- (2) 脳傷害周囲へ移動した新生ニューロンにおける Fyn およびリン酸化 Fyn の発現を免疫組織化学的に解析する。
- (3) Fyn の上流シグナルとして知られている Reelin の傷害脳における発現を免疫組織化学的に解析する。
- (4) Fyn の発現を抑制した新生ニューロンの脳傷害周囲への移動を解析する。

4. 研究成果

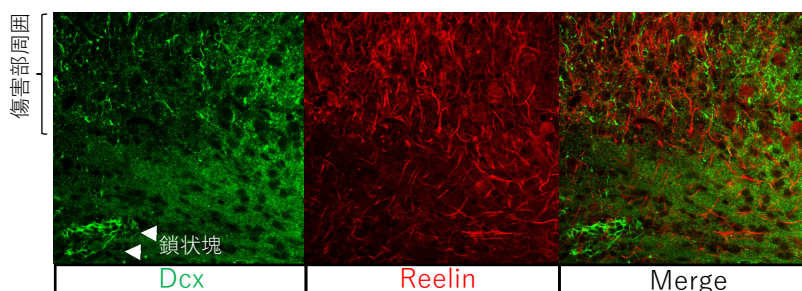
- (1) マウス凍結脳傷害モデル(Ajioka, Sawamoto et al., Tissue Eng Part A.2015)を作成し、脳傷害周囲への新生ニューロンの移動を確認した。脳室下帯付近では脳傷害部に向かう新生ニューロンは鎖状塊（図2 矢頭）を形成していたが、傷害部位周囲では鎖状塊を形成している新生ニューロンは減少していた(図2 傷害部周囲)。新生ニューロンが傷害部位周囲へ移動する際に鎖状塊から離脱することが示唆された。
- (2) 脳傷害周囲へ移動した新生ニューロンに Fyn およびリン酸化 Fyn が発現。(図1)
- (3) 大脳皮質だけでなく脳傷害部位にも Reelin が発現していた。(図2)
- (4) Fyn の発現を抑制した新生ニューロンは鎖状塊を形成しながら脳損傷部位周囲まで移動できるが、移動の最終段階である鎖状塊からの離脱は抑制される傾向があった。

(図 1)



Dcx: Neuroblast のマーカー

(図 2)



<引用文献>

- ①Ajioka I, Jinnou H, Okada K, Sawada M, Saitoh A, Sawamoto K. Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge. *Tissue Engineering part A*, 21, 193-201, 2015.
- ② **Kazuma Fujikake**, Masato Sawada, Takao Hikita, Yayoi Seto, Naoko Kaneko, Vicente Herranz-Pérez, Natsuki Dohi, Natsumi Homma, Satoshi Osaga, Yuchio Yanagawa, Toshihiro Akaike, Jose Manuel García-Verdugo, Mitsuharu Hattori, Kazuya Sobue, Kazunobu Sawamoto. Detachment of chain-forming neuroblasts by Fyn-mediated control of cell-cell adhesion in the postnatal brain. *The Journal of Neuroscience*. Vol. 38 : P.4598-4609, 2018.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------