

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K15202

研究課題名（和文）成体脳における新生ニューロンの移動メカニズム解明と大脳皮質傷害の新規治療法開発

研究課題名（英文）Elucidation of the migration mechanism of new neurons in the adult brain and development of new treatments for cortical injury

研究代表者

松本 真実（Matsumoto, Mami）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：90880807

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：成体の脳内では、限られた領域において神経幹細胞から新しいニューロンが持続的に産生されている。これらの新生ニューロンは鎖状に連なって脳内を高速移動し、目的の領域に到達すると成熟し、脳機能の維持に寄与している。脳梗塞などの脳傷害の際にも、一部の新生ニューロンが鎖状に連なって傷害部へと移動するが、その機序の多くは不明であった。本研究では、新生ニューロンが鎖状に連なって移動する際のニューロン間の接着に着目し、新生ニューロンが接着しながら移動するメカニズムを解明するとともに、その移動メカニズムへの介入によって、成体大脳皮質傷害に対する新たな治療法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、なぜ正常脳内では新生ニューロンが集団かつ高速で移動することができるのか、また、なぜ傷害脳内を移動する新生ニューロンは移動効率が低下してしまうのかを明らかになった。さらに、本研究により、傷害脳内を新生ニューロンが効率よく移動することが可能となる方法が見出され、成体大脳皮質傷害に対する新たな治療法の開発につながった。

研究成果の概要（英文）：In the adult brain, new neurons are continuously generated from neural stem cells in limited areas. These new neurons migrate in chains at high speed through the brain and mature when they reach the target region, contributing to the maintenance of brain function. In the injured brain, some of these new neurons also migrate in chains to the injured area, but the mechanisms remained unknown. In this study, we focused on the adhesion between neurons in chains and developed a new treatment for adult cerebral cortex injury.

研究分野：神経発生・再生医学

キーワード：ニューロン移動 脳室下帯 細胞接着 成体脳ニューロン新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長らく、生後脳内では新たにニューロンは産生されることはないと考えられてきたが、近年、成体脳内においても神経幹細胞が存在しており、持続的にニューロン新生が生じていることが明らかとなった。神経幹細胞が存在する領域の一つである側脳室 脳室下帯(以降、脳室下帯)から産生された新生ニューロンは、鎖状に連なり、脳内を高速移動する。これらの新生ニューロンは嗅覚情報を受け取る嗅球まで移動し、成熟することで、既存の神経回路に組み込まれ、脳機能の維持に寄与している。

一方で、脳梗塞などにより脳に傷害が生じた際にも、一部の新生ニューロンが脳室下帯から傷害部に向かって鎖状移動する。しかし、傷害脳内の新生ニューロンの移動効率は低く、傷害によって失われた脳機能を回復するほどの新生ニューロンを供給することはできない。なぜ正常脳内の新生ニューロンは高速で移動できるのか、また、なぜ傷害脳内の新生ニューロンは移動効率が低く、脳機能を回復させることができないのかは不明であった。

研究代表者はこれまでに、正常脳内の脳室下帯で産生された新生ニューロンの移動制御メカニズムの一端を明らかにしてきた (Matsumoto et al., *J Neurosci*, 39, 9967-9988, 2019)。特に、三次元電子顕微鏡を用いて生体脳内の微細構造を三次元的にイメージングする手法を確立し、生体脳内を移動する新生ニューロンの微細構造を明らかにした。これまでの研究で確立された三次元微細構造の解析手法を細胞集団の接着構造解析に応用することで、これまでわからなかった集団的なニューロンの移動機構を解明できる可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、「鎖状移動」の際のニューロン間の接着に着目し、新生ニューロンが隣接する新生ニューロンと接着しながら移動するメカニズムの解明、および接着機構への介入による新生ニューロンの移動促進と脳機能の回復への応用を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 正常脳および傷害脳を移動する新生ニューロンの三次元的細胞接着の解析：脳内を集団移動する新生ニューロンの細胞接着の微細構造を三次元的に解析するために、三次元電子顕微鏡を用いた。研究代表者が既に確立した手法(*J Neurosci* 2019)を応用した。また、三次元電子顕微鏡解析において、最も時間を要するのは電子顕微鏡画像から必要な情報を抽出する過程(セグメンテーション)である。さらに、着目している脳領域には多細胞種が混在しているため、多くの知識や経験が求められる電子顕微鏡上の形態的特徴による細胞種判別が必要である。より効率的な解析を目指し、次世代高度 3D 画像処理ソフト Dragonfly を用いて AI によるセグメンテーションと細胞種判別の自動化を行なった。

(2) 正常脳と傷害脳における細胞接着関連因子の新生ニューロン移動調節メカニズムの解明：新生ニューロンの細胞接着を制御する分子を調べるために、正常脳および傷害脳の新生ニューロンにおける細胞接着関連分子の発現を解析した。また、この細胞接着関連分子を調整する分子の発現を解析した。

(3) 傷害脳内を移動する新生ニューロンの移動促進および神経再生向上：(2)で明らかにしたメカニズムを傷害脳内の新生ニューロン移動促進に応用するために、傷害脳内の細胞接着関連分子を調整する分子の抑制実験を行なった。さらに、この抑制実験により、脳機能が回復するかを調べた。

4. 研究成果

(1) 正常脳および傷害脳を移動する新生ニューロンの三次元的細胞接着の解析：正常脳内を移動する新生ニューロンと比べ、傷害脳内を移動する新生ニューロンでは細胞接着が変化していることを明らかにした。

(2) 正常脳と傷害脳における細胞接着関連因子の新生ニューロン移動調節メカニズムの解明：正常脳内を移動する新生ニューロンでは高く保持されている細胞接着関連分子が、傷害脳内を移動する新生ニューロンでは、発現が変化することが明らかとなった。さらに、この細胞接着関連分子を調整する分子の発現が正常脳と比べ、傷害脳において変化していることが明らかとなった。

(3) 傷害脳内を移動する新生ニューロンの移動促進および脳機能回復：(2)で明らかにしたメカニズムを応用し、脳傷害マウスにおいて細胞接着関連分子を調整する分子を抑制したところ、傷害部への新生ニューロンの移動が促進し、ニューロン再生が向上することが明らかとなった。さらに、この抑制により、脳傷害によって失われた脳機能を回復し得ることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Matsumoto Mami, Matsushita Katsuyoshi, Hane Masaya, Wen Chentao, Kurematsu Chihiro, Ota Haruko, Bang Nguyen Huy, Quynh Thai Truc, Herranz-Perez Vicente, Sawada Masato, Fujimoto Koichi, Garcia-Verdugo Jose Manuel, Kimura Koutarou D, Seki Tatsunori, Sato Chihiro, Ohno Nobuhiko, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 -
2. 論文標題 Neuraminidase inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 EMBO Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s44321-024-00073-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Wen Chentao, Matsumoto Mami, Sawada Masato, Sawamoto Kazunobu, Kimura Koutarou D.	4. 巻 13
2. 論文標題 Seg2Link: an efficient and versatile solution for semi-automatic cell segmentation in 3D image stacks	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-023-34232-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本真実, 松下勝義, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, 澤田雅人, 木村幸太郎, 大野伸彦, 澤本和延
2. 発表標題 細胞接着制御因子の活性抑制は新生ニューロンの移動促進および脳機能回復に寄与する
3. 学会等名 第23回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松本真実, 松下勝義, Wen Chentao, 樽松千紘, 太田晴子, Huy Bang Nguyen, Truc Quynh Thai, Vicente Herranz-Perez, 澤田雅人, 木村幸太郎, Jose Manuel Garcia-Verdugo, 石龍徳, 大野伸彦, 澤本和延
2. 発表標題 Polysialic acid-mediated adhesion inhibition promotes the collective migration of neurons and recovery of brain function
3. 学会等名 2023 年度 NCU ライフサイエンス・脳神経科学研究所 合同リトリート
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 松本真実、松下勝義、Wen Chentao、榎松千紘、太田晴子、Huy Bang Nguyen、Truc Quynh Thai、Vicente Herranz-Perez、澤田雅人、木村幸太郎、Jose Manuel Garcia-Verdugo、石龍徳、大野伸彦、澤本和延
2. 発表標題 細胞接着因子の抑制は成体脳内を集団移動する新生ニューロンの移動を促進する
3. 学会等名 第17回神経発生討論会・第20回成体脳のニューロン新生懇談会合同大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Matsumoto Mami, Wen Chentao, Nguyen Bang Huy, Thai Quynh Truc, Herranz-Perez Vicente, Sawada Masato, Garcia-Verdugo Manuel Jose, Seki Tatsunori, Kimura D.Koutarou, Ohno Nobuhiko, Sawamoto Kazunobu
2. 発表標題 成体脳傷害において集団移動するニューロンの細胞接着変化 Altered cell adhesion in collective neuronal migration in the adult injured brain
3. 学会等名 成体脳のニューロン新生懇談会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumoto Mami, Wen Chentao, Nguyen Bang Huy, Thai Quynh Truc, Herranz-Perez Vicente, Sawada Masato, Garcia-Verdugo Mannuel Jose, Seki Tatsunori, Kimura D. Koutarou, Ohno Nobuhiko, Sawamoto Kazunobu
2. 発表標題 成体脳内を集団移動する新生ニューロンの細胞接着変化
3. 学会等名 NCU Life Science + IBS poster workshop
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳疾患の治療のための医薬組成物、ニューロンの移動促進剤およびその利用	発明者 澤本和延、松本真実	権利者 公立大学法人名 古屋市立大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-144880	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------	---------