

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：34310

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05106

研究課題名（和文）新生ニューロン群知能：脳の再生効率を決定する挙動と制御則の理解

研究課題名（英文）Swarm intelligence of new neurons: understanding behaviors for efficient regeneration

研究代表者

金子 奈穂子 (Kaneko, Naoko)

同志社大学・脳科学研究科・教授

研究者番号：20464571

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,300,000円

研究成果の概要（和文）：成体脳内の脳室下帯で産生された幼若な新生ニューロンは、長距離を高速で移動して神経回路の再生に寄与する。新生ニューロンは細長い細胞塊を作り、交互に足場となりながら移動し、この独特の様式が成体脳内での移動に必須であると考えられるが、細胞群における個々の挙動と集団としての挙動の関係は不明であった。本研究では、群移動を行う新生ニューロンのライブイメージングを行って集団内での個々の細胞の挙動を詳細に解析するとともに、抽象度の高い数理モデルを用いて解析した。群れの中での新生ニューロンの挙動の経時変化・ヘテロ性が群としての移動効率に貢献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

再生能力の低い霊長類の脳において、数少ない新生ニューロンの移動を効率化させることは、内在性の細胞を用いた傷害の再生に不可欠である。これまで個々の細胞の挙動を制御するメカニズムについては知見が蓄積されてきたが、集団としての移動制御に関しては非常に知見が乏しい。本研究で、集団内でシンクロしない新生ニューロンの個々の挙動のヘテロ性が集団としての移動効率の向上に重要であることが示唆された。これらの成果は、脳疾患の再生医学的アプローチ開発に有用である。

研究成果の概要（英文）：Immature new neurons produced in the ventricular-subventricular zone within the adult brain migrate at high speed over long distances and contribute to the regeneration of neural circuits after brain injury. These new neurons form elongated clusters like chains, within which they move over and past one another. This unique mode of migration is thought to be essential for migration in the adult brain tissue, but the relationship between individual behavior in cell groups and behavior as a population has been unclear. In this study, we analyzed the behavior of individual cells in a population in detail by live imaging of newborn neurons migrating in a swarm and by using a highly abstract mathematical model. It was suggested that the diversity and heterogeneity of the behavior of newborn neurons in a swarm contributes to the efficiency of migration as a swarm.

研究分野：神経化学・神経科学

キーワード：脳室下帯 細胞移動 アストロサイト 数理モデル 神経再生

1. 研究開始当初の背景

側脳室壁に存在する脳室下帯では、神経幹細胞が成熟脳内でも持続的にニューロンやグリアを産生して脳の可塑性・再生に重要な役割を担っている。産生された新生ニューロンは、神経突起やグリアが密生した成熟脳組織内のRMSと呼ばれる移動経路を、増殖しながら、特徴的な鎖状の細胞塊を形成して高速で嗅球まで移動したのち成熟する(図1左)。研究代表者らは、新生ニューロンがアストロサイトの形態を制御して自身の移動経路となるトンネルを形成させることを明らかにした(*Neuron* 2010)。新生ニューロンはこのトンネルの内部で細長い細胞塊をつくり、各々が移動-停止を繰り返して交互に足場となる独特な様式で長距離を移動する(*Neuron* 2010; *J Neurosci* 2019; *Cerebral Cortex* 2020)。この移動様式が、細胞移動に適さない成熟した脳組織内での新生ニューロンの長距離移動に重要だと考えられている。

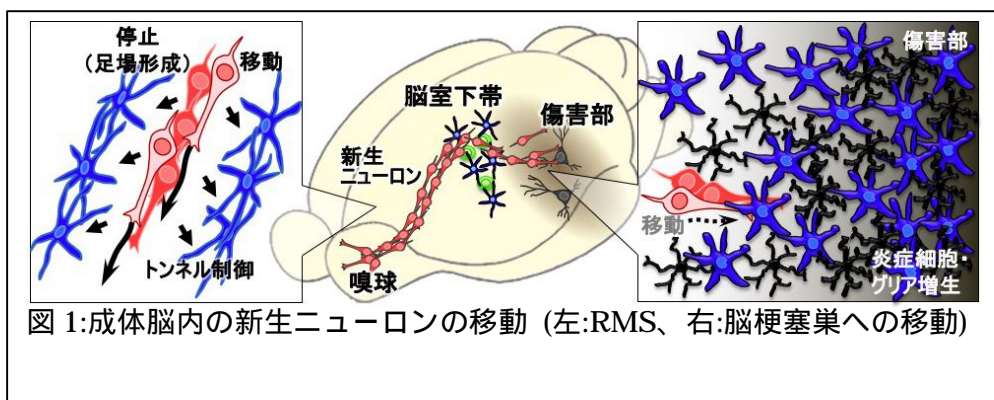


図1:成体脳内の新生ニューロンの移動 (左:RMS、右:脳梗塞巣への移動)

ながら、特徴的な鎖状の細胞塊を形成して高速で嗅球まで移動したのち成熟する(図1左)。研究代表者らは、新生ニューロンがアストロサイトの形態を制御して自身の移動経路となるトンネルを形成させることを明らかにした(*Neuron* 2010)。新生ニューロンはこのトンネルの内部で細長い細胞塊をつくり、各々が移動-停止を繰り返して交互に足場となる独特な様式で長距離を移動する(*Neuron* 2010; *J Neurosci* 2019; *Cerebral Cortex* 2020)。この移動様式が、細胞移動に適さない成熟した脳組織内での新生ニューロンの長距離移動に重要だと考えられている。

脳梗塞などの疾患によりニューロンが脱落すると、一部の新生ニューロンは細胞鎖の解離・再集合を繰り返しながら、傷害部に向かって移動する(図1右)。我々は、脳傷害モデルマウスの脳スライスを用いた高解像度のタイムラプス撮像法を確立し、この時の新生ニューロンの挙動を解析してきた(*EBiomedicine* 2017; *Cell Stem Cell* 2018; *Sci Adv* 2018)。傷害組織内では活性化して増生したアストロサイトによって新生ニューロンの移動効率が低下し、傷害部に近付けないことを見出した。新生ニューロンの移動を促進して傷害部近くに定着させると、神経回路が失われた領域に回路を作り、神経機能が改善したことから(*Sci Adv* 2018)、移動活性によって変化する新生ニューロンの最終的な定着位置が、神経回路の効率的な再生に重要であることが示唆された。

成体脳内の新生ニューロンは、自身の移動に加えて、移動を停止して隣接する細胞への足場提供、増殖、トンネル形成の制御という、**時空間的に変化する複数のタスクを分担して最終的な分布領域に到達する「群れ」**であり、これまで数理モデル研究で扱われてきた均質な細胞の群れとは異なる。組織損傷や炎症、修復過程が入り混じった複雑な環境にある傷害脳内で新生ニューロンの分布を制御するには、新生ニューロンの「群」としての挙動の制御を包括的に理解する必要がある。

2. 研究の目的

成体脳内を複数のタスク(移動・足場提供・トンネル制御)を交互に分担しながら長距離移動する新生ニューロン群において、細胞・組織のライブイメージングおよび抽象度の高い数理モデル解析により、群知能的な移動制御システムを明らかにすると共に、単一細胞レベルの網羅的遺伝子解析によってそれらの裏打ちとなる分子メカニズムを理解する。

3. 研究の方法

群れの中の新生ニューロンは移動と足場提供のタスクを切り替えることで集団にとっての利点を生み出していると考えられる。実際の移動・静止挙動を観察するため、マウス脳室下帯を切り出し細胞外基質を主成分とする Matrigel 中で三次元培養することで、群として移動する新生ニューロンを観察した。長時間のタイムラプス撮像後、群に含まれる個々の細胞をトラッキングすることで実際の新生ニューロンがどのような頻度でタスクを切り替えているのかを観察した。続いて単一細胞レベルの遺伝子解析のため、新生ニューロンで緑色蛍光タンパク質 EGFP を発現する Dcx-EGFP マウスから、セルソーターを用いて新生ニューロンを分取した。分取した細胞は1細胞 RNA-seq(10x genomics)により単一細胞レベルの網羅的遺伝子解析を行い、階層的クラスタリングによりクラスター同定を行った。

移動システムの解析のため新生ニューロン群の数理モデルを作成し、群れの大きさ、周囲の環境が変化した際の移動効率を測定した。

これまでの In vitro の細胞解析により、個々の新生ニューロンはまず移動方向に先端突起を伸長させ、続いて細胞体がジャンプするように移動することが明らかになっている(Saltatory

movement)。本研究で作成した数理モデルでは、細胞体に対応する円と、先導突起に対応する細い棒を組み合わせることで新生ニューロンとし、独特な移動方式を再現した。また、新生ニューロンは細胞間の一時的な接着により細胞鎖を形成することが知られているため、数理モデル内の新生ニューロン間にも接着力を導入した。接着力の強さを調節することで、群れの中での相対的な位置を交代しながら移動する新生ニューロンの群を数理モデル内で表現した。実際の脳内では、新生ニューロンはアストロサイトに囲まれて移動する。研究代表者らは、新生ニューロンは Slit1 を分泌することで、突起を豊富に持つアストロサイトを滑らかな形態にし新生ニューロンの移動効率を制御することを明らかにしてきた (*Neuron* 2010, *Sci Adv* 2018)。数理モデルでは近傍に新生ニューロンが存在する時のみ縮小するオブジェクトを作成することで新生ニューロンとアストロサイトの相互作用を再現した。

作成したモデルにより、新生ニューロンの移動をシミュレートした。移動の評価は各ニューロンの移動効率と、群れの大きさ(周囲に存在する新生ニューロンの数)を算出することで行った。また、実際の細胞運動の観察により得られたタスクの切り替え状態を数理モデル内に反映させることで個々の新生ニューロンの運動が群を制御する機構の理解を試みた。

4. 研究成果

脳室下帯の 3 次元培養により形成された新生ニューロン群について、群内のすべての細胞の動きがトラッキングされた。その結果、群に含まれる全ての細胞が移動と足場提供(静止)の両性質を切り替えながら群全体を前進させていることが見出された。このことは、新生ニューロンの群れが役割の決まった数種類の細胞から成るものではなく、個々の細胞が自律的に役割を分担・調節しながら群全体を制御するということを初めて実証したものである。

移動状態のみに着目すると、同一の細胞であっても一度に移動する距離や速度が一定ではないことが見出された(図 2)。新生ニューロン群は個々の細胞がタスクを切り替えるだけでなく各タスクの仕事量も変化するという、高度な不均一性を内包した群れであることが新たに見出された。1 細胞 RNA-seq により脳内の新生ニューロンの遺伝子発現を解析したところ、発現パターンの異なる 10 種類前後のクラスターが同定され、新生ニューロン群が遺伝的にもヘテロな環境である可能性が示唆されている。今後は、細胞移動のトラッキングで得られた不均一性が、遺伝子発現の変化に相関している可能性を検討する。

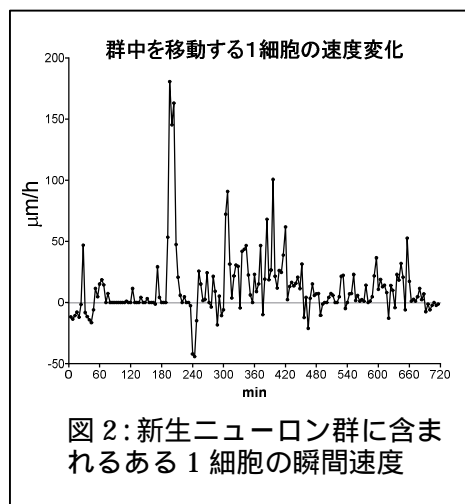


図 2: 新生ニューロン群に含まれるある 1 細胞の瞬間速度

群れの移動制御システムの解析のため、作成した数理モデルを用いて新生ニューロンの移動をシミュレートした。シミュレーション内の新生ニューロンは図 3A のように、単独で移動する場合と、新生ニューロン同士が接着したまま群で移動する場合が混在していた。各状態における新生ニューロンの移動効率を測定した結果、新生ニューロンが自由に動き回れる環境では、群の形成は移動に不利であることが明らかとなった。

一方で、実際の脳内の環境に近い、新生ニューロンがアストロサイトに囲まれている状態(図 3B)では、単独細胞の移動効率は低く、大きな群れを形成した新生ニューロンの方が移動しやすいということが明らかになった。このことにより、新生ニューロンの群れ形成は障害物の多い環境の中を効率よく移動するのに有利であることが示された。また、上述の細胞トラッキングから細胞の運動が不均一であることが示されている。数理モデルの新生ニューロンの運動性に変化を加えたところ、障害物の多い環境においては細胞が不均一に動くことは群全体の移動に有利であることが明らかになった。これらの新生ニューロン群の観察・実証により、群の構成員がタスク・仕事量を変化させることが群全体の移動を効率化することが示された。このことは傷害脳の新生ニューロンをより多く傷害部まで到達させるための介入に貢献するだけでなく、より柔軟で効率的な対応をする群ロボットの開発にも応用できる可能性がある。

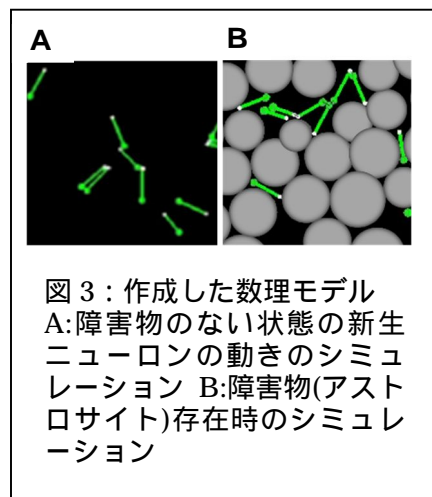


図 3: 作成した数理モデル
A: 障害物のない状態の新生ニューロンの動きのシミュレーション B: 障害物(アストロサイト)存在時のシミュレーション

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kaneko Naoko, Ishimaru Taisei	4. 巻 35
2. 論文標題 Swarm Behavior of Adult-Born Neurons During Migration in a Non-Permissive Environment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Robotics and Mechatronics	6. 最初と最後の頁 896 ~ 900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20965/jrm.2023.p0896	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 -
1. 著者名 Ohno Yuya, Nakajima Chikako, Ajioka Itsuki, Muraoka Takahiro, Yaguchi Atsuya, Fujioka Teppei, Akimoto Saori, Matsuo Misaki, Lotfy Ahmed, Nakamura Sayuri, Herranz-Perez Vicente, Garcia-Verdugo Jose Manuel, Matsukawa Noriyuki, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 294
2. 論文標題 Amphiphilic peptide-tagged N-cadherin forms radial glial-like fibers that enhance neuronal migration in injured brain and promote sensorimotor recovery	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomaterials	6. 最初と最後の頁 122003 ~ 122003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biomaterials.2023.122003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Namiki Jun, Suzuki Sayuri, Shibata Shinsuke, Kubota Yoshiaki, Kaneko Naoko, Yoshida Kenji, Yamaguchi Ryo, Matsuzaki Yumi, Masuda Takeshi, Ishihama Yasushi, Sawamoto Kazunobu, Okano Hideyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Chitinase-like protein 3: A novel niche factor for mouse neural stem cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2704 ~ 2717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2022.10.012	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 -
1. 著者名 Yaguchi Atsuya, Oshikawa Mio, Watanabe Go, Hiramatsu Hirotsugu, Uchida Noriyuki, Hara Chikako, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu, Muraoka Takahiro, Ajioka Itsuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Efficient protein incorporation and release by a jigsaw-shaped self-assembling peptide hydrogel for injured brain regeneration	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26896-3	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 -

1. 著者名 Okada Masayasu, Kawagoe Yosuke, Sato Yuta, Nozumi Motohiro, Ishikawa Yuya, Tamada Atsushi, Yamazaki Hiroyuki, Sekino Yuko, Kanemura Yonehiro, Shinmyo Yohei, Kawasaki Hiroshi, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu, Fujii Yukihiko, Igarashi Michihiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Phosphorylation of GAP-43 T172 is a molecular marker of growing axons in a wide range of mammals including primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00755-0	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30件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 大好きなことを仕事に！
3. 学会等名 第23回 日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 内在性神経幹細胞を生かした脳の再生促進
3. 学会等名 第23回 日本再生医療学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 蘇武佑里子、金子奈穂子
2. 発表標題 新生ニューロン集団移動の不均一性の解析
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 石丸大誠, 岩田英敏, 松本真実, 大竹杏佳, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia Verdugo, 澤本和延, 金子奈穂子.
2. 発表標題 傷害部へ移動する新生ニューロンの足場形成における血管-アストロサイト相互作用
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 金子奈穂子
2. 発表標題 傷害脳における新生ニューロン-アストロサイト相互作用とその制御
3. 学会等名 生理研研究会「多次元脳形態研究会」(招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 Swarm behaviors of newborn neurons for efficient migration
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳梗塞後のニューロン再生過程における遅延制御
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 内在性の神経再生機構の限界と可能性の探究
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム2023年度 若手技術支援講習会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳の再生能力
3. 学会等名 脳科学夏の学校2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成熟脳内で生まれる新しい神経細胞と精神機能
3. 学会等名 中央区民カレッジ (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳疾患と再生能力
3. 学会等名 中央区民カレッジ (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Naoko Kaneko
2. 発表標題 Migration and maturation of new neurons in the post-stroke brain.
3. 学会等名 The 64th Annual Meeting of Japanese Society for Neurochemistry
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成体脳内で生まれるニューロンの移動制御と傷害脳の再生
3. 学会等名 第五回 三融会・武田神経科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 傷害脳を再生するニューロンの細胞骨格ダイナミクス制御
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成体脳内の神経幹細胞の分化と傷害脳の再生
3. 学会等名 第128回日本解剖学会総会・全国学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳梗塞後のニューロン再生と機能回復
3. 学会等名 第22回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳を知り、再生に挑む
3. 学会等名 世界脳週間京都講演会2022年度（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 潜在する再生能力を活用した傷害脳の再生
3. 学会等名 第14回脳科学若手の会関西西部会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成体脳で生まれる神経細胞の挙動制御と傷害脳の再生
3. 学会等名 地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 脳の再生能力を考える
3. 学会等名 脳科学サテライト教室（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoko Kaneko
2. 発表標題 Interaction between new neurons and astrocyte in the post-stroke brain
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoko Kaneko
2. 発表標題 Heterogeneous movement of chain-forming neurons for efficient migration in the adult brain.
3. 学会等名 The 45th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naoko Kaneko
2. 発表標題 Swarming migration of new neurons in the adult brain for neuronal regeneration.
3. 学会等名 日本発生物学会第55回大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masayasu Okada, Asami Kawasaki, Naoko Kaneko, Motohiro Nozumi, Hiroyuki Yamazaki, Kazunobu Sawamoto, Hayato Fukusumi, Yonehiro Kanemura, Yukihiko Fujii, Michihiro Igarashi.
2. 発表標題 JNK-dependent phosphorylation sites of GAP-43 in the growing axons of rodents and human.
3. 学会等名 Neuro2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成体脳内で生まれるニューロンの状況依存的な移動・分化
3. 学会等名 第18回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 Naoko Kaneko and Kazunobu Sawamoto
2. 発表標題 Adult-born neurons migrate and differentiate in response to the microenvironment in the post-stroke brain.
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoko Kaneko, Mariyam Akter, Vicente Herranz-perez, Hisashi Oishi, Jose Manuel Garcia-verdugo, Kazunobu Sawamoto
2. 発表標題 Neurogenic potential in common marmoset ventricular-subventricular zone during postnatal brain development.
3. 学会等名 International Society for Stem Cell Research 2021 Tokyo (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子奈穂子
2. 発表標題 成熟脳内で生まれるニューロンの移動制御と傷害の再生
3. 学会等名 第11回名古屋市立大学IBSセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子奈穂子, 澤本和延.
2. 発表標題 動的な鎖状細胞塊を形成して脳傷害部へ移動する新生神経細胞
3. 学会等名 日本数理生物学会2021年大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金子奈穂子, 澤本和延
2. 発表標題 脳梗塞切片を移動する生きた神経細胞の挙動を記録するライブイメージング法
3. 学会等名 第11回日本脳血管・認知症学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ヘテロ群知能領域HP https://heteroswarm.org/ 同志社大学大学院脳科学研究科ホームページ部門紹介 https://brainscience.doshisha.ac.jp/introduction/pat/nr.html 学術変革領域(B)ヘテロ群知能 https://heteroswarm.org/ 同志社大学大学院脳科学研究科ホームページ部門紹介 https://brainscience.doshisha.ac.jp/introduction/pat/nr.html 金子研究室ホームページ https://kanekolab.org/</p>
--

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
研究協力者	蘇武 佑里子 (Sobu Yuriko) (80825068)	同志社大学・大学院脳科学研究科・助教 (34310)	

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			
スペイン	バレンシア大学			