

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2023

課題番号：18K15372

研究課題名（和文）細胞外マトリックス制御による脳梗塞後の内在性神経再生能の促進

研究課題名（英文）Regulation of extracellular matrix promotes endogenous neural regeneration after cerebral infarction

研究代表者

藤岡 哲平（Fujioka, Teppei）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：50805885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000円

研究成果の概要（和文）：脳梗塞後には、脳室下帯に存在する神経幹細胞から多数の新生ニューロンが産生され、梗塞巣へと向かって移動し、その一部が成熟ニューロンとなる。この内在する神経再生の機序を明らかにし賦活することができれば、脳梗塞再生治療の基礎的知見となりうる。我々は細胞接着分子であるNカドヘリンに着目し、Nカドヘリンの細胞外領域を組み込んだ特殊なバイオマテリアルを開発し、マウス脳傷害モデルの脳内に注入し、傷害部周囲の新生ニューロンの数が増えること、運動機能の回復が促進されうること明らかにした。これはNカドヘリン制御による脳梗塞治療の可能性を示すものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究はNカドヘリンが脳傷害後の新生ニューロンの移動に重要な役割を担っていることを明らかにし、さらにバイオマテリアル技術と組み合わせ、マウス脳傷害モデルにおいて、神経再生が促進されうること明らかにした。これは脳梗塞治療において新たな再生治療の分子機序的基盤となる知見であり、将来的な臨床応用も目指しうるものと期待している。

研究成果の概要（英文）：After cerebral infarction, neuroblasts generated in a neurogenic niche, the ventricular-subventricular zone, migrate toward the infarcted area, where they differentiate into mature neurons. The promotion of this intrinsic neuronal regeneration process could provide a new therapeutic approach for cerebral infarction.

We focused on N-cadherin, a cell adhesion molecule, and developed a special biomaterial that incorporates the extracellular region of N-cadherin. We injected it into the brain of a mouse brain injury model, and the number of neuroblasts around the injury area increased. It has been shown that recovery of motor function can be promoted. These findings indicate the possibility of cerebral infarction treatment through N-cadherin regulation.

研究分野：神経再生

キーワード：内在性神経再生 バイオマテリアル Nカドヘリン 脳梗塞 細胞接着分子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳梗塞後には、脳室下帯に存在する神経幹細胞から多数の新生ニューロンが産生され、梗塞巣へと向かって移動し、その一部が成熟ニューロンとなり、既存の神経回路とシナプスを形成する。しかし、脳梗塞後に生じる成熟ニューロンはごくわずかであり、脳梗塞により失われた組織を再生するには至らない。この内在性の神経再生機構を解明し、神経再生を促進することができれば、細胞移植等の治療に比べて侵襲性の低い理想的な脳梗塞治療となる可能性がある。

### 2. 研究の目的

我々は、細胞外マトリックスや細胞接着分子に着目し、脳傷害モデルを用いて、内在する神経再生の分子機序にかかわる研究を行ってきた。本研究の目的は、内在性神経再生における細胞外マトリックスや細胞接着分子の新たな役割を明らかにし、その制御により神経再生を賦活することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウス脳梗塞モデルの組織解析

本研究では、共同研究者が開発した特殊なバイオマテリアル[ (RADA)3-(RADG) ](以下 mRADA)を用いた。mRADA は、マウス脳内に注入した後自己集合しゲル化するため、より低侵襲に、新生ニューロンの挙動に影響しうる足場構造を作成することができる。mRADA に新生ニューロンに発現する細胞接着分子である N カドヘリンの細胞外領域を組み込んだ Ncad-mRADA を作成し、マウス脳梗塞モデル(中大脳動脈閉塞モデル)の脳内に注入し、新生ニューロンの挙動、Ncad-mRADA の周辺組織にあたる影響を、免疫組織化学染色法、透過型電子顕微鏡等の手法を用いて解析した。

#### (2) 脳傷害モデルマウスの運動機能解析

マウス脳傷害モデル(成体中大脳動脈閉塞モデル、新生児凍傷モデル)を用い、Ncad-mRADA を注入することで、運動機能障害の回復が促進されうるかを明らかにするため、運動機能解析(tail suspension test、foot-fault test、CATWALK による歩行分析)を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) マウス脳梗塞モデルの組織解析

Ncad-mRADA を注入することで、脳傷害部周辺へ、より多くの新生ニューロンが移動することを明らかにした。また透過型電子顕微鏡像にて、新生ニューロンは Ncad-mRADA に直接接触していることを見出した。これは新生ニューロンが、Ncad-mRADA を移動の足場としていることを示している。Ncad-mRADA は、周囲への炎症を惹起せず、また一定期間その構造が保持され、移動の足場構造として役割を担っていた。

( 2 )

新生児凍傷モデルにおいて、foot-fault test, CATWALK による歩行機能解析において、Ncad-mRADA を注入した群において、傷害後の機能回復が促進されることを明らかにした。

本研究により、N カドヘリンが脳傷害後の新生ニューロンの傷害部周辺への移動に、移動の足場として働いていること、またその制御により移動が促進されうることを明らかにした。この知見は、N カドヘリンシグナル制御による新たな脳梗塞の再生治療の可能性を示す基礎的知見となるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuya Ohno, Chikako Nakajima, Itsuki Ajioka, Takahiro Muraoka, Atsuya Yaguchi, Teppei Fujioka, Saori Akimoto, Misaki Matsuo, Ahmed Lotfy, Sayuri Nakamura, Vicente Herranz-Perez, Jose Manuel Garcia-Verdugo, Noriyuki Matsukawa, Naoko Kaneko, Kazunobu Sawamoto.	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 大野雄也、藤岡哲平、澤本和延	4. 巻 648
2. 論文標題 内在性神経再生機構による脳梗塞再生治療にむけて	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical science digest	6. 最初と最後の頁 274-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

1. 著者名 Fujioka Teppei, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu	4. 巻 126
2. 論文標題 Blood vessels as a scaffold for neuronal migration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochemistry International	6. 最初と最後の頁 69 ~ 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.03.001	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大野 雄也、味岡 逸樹、村岡 貴博、藤岡 哲平、松川 則之、金子 奈穂子、澤本 和延
2. 発表標題 自己集合性バイオマテリアルを用いた脳傷害再生過程における新生ニューロンの移動促進
3. 学会等名 第21回日本再生医療学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Fujioka, N. Kaneko, I. Ajioka, K. Nakaguchi, T. Omata, H. Ohba, R. Faessler, J. M. Gardia-Verdugo, K. Sekiguchi, N. Matsukawa, K. Sawamoto.
2. 発表標題 beta1 integrin signaling promotes neuronal migration along vascular scaffolds in the post-stroke brain
3. 学会等名 Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔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