

課題番号	LS104
------	-------

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)  
実施状況報告書(平成25年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	成体脳室下帯に内在する神経再生機構とその操作技術
研究機関・ 部局・職名	名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授
氏名	澤本 和延

1. 当該年度の研究目的

<p>本研究課題においては、成体脳の脳室下帯が有する神経再生機構を解明し、それを操作することによって神経再生を促進することができるかどうかを検討することを目的としている。この目的の達成のため、平成22-24年度においては、神経再生の研究に用いる様々な脳傷害モデルの作成方法を確立し、ニューロンおよびグリア細胞の再生過程を観察した。新生ニューロンの移動に関与する分子 Gmip 等の機能を解明した。さらに、神経再生機構を操作する方法として、除放化製剤やウイルスベクターを検討し、有効であることを示した。これらの成果を踏まえて、最終年度は主に以下の点を目指して研究を行う。</p> <p>1) 神経再生機構の探索 前年度までに見出された分子の作用機構をさらに詳細に解明するため、それらの細胞内におけるシグナル伝達経路を中心に解析する。</p> <p>2) 神経再生機構の操作 前年度までに培養細胞の移動に影響を与えることが確認された分子について、組織・個体レベルでの効果を検討する。</p> <p>3) 国民との科学・技術対話の推進 本課題で得られた成果を国民に伝える。</p>
---

2. 研究の実施状況

<p>1) 神経再生機構の探索</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・魚(ゼブラフィッシュ)の脳が傷害を受けると、脳内に存在する幹細胞から生まれた神経細胞が脳内の血管や細長い細胞を足場にして傷害部位へ移動し、失われた神経細胞を再生させることがわかった。魚類の脳が哺乳類の脳よりも再生しやすい理由を考えるための重要な情報が得られた。</li> <li>・FRET という蛍光を利用した特殊な観察方法を用いて、移動する神経細胞の内部における情報伝達の状況を解析した。神経細胞が隣の細胞に接触しながら移動する際に、停止中の細胞で Rac1 という蛋白質が活性化して、隣の細胞の移動を助けることがわかった。</li> <li>・移動中の神経細胞に移動に適した形を維持させて、移動の停止とともに神経細胞特有の形に変化させる新しいしくみがわかった。</li> </ul> <p>2) 神経再生機構の操作</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・前年度までの研究でニューロンのブレーキとして働くことがわかった蛋白質についてマウスの脳内におけ</li> </ul>
---

様式19 別紙1

る役割を詳しく調べた。このブレーキ蛋白質を働かなくすると、神経細胞の移動が促進されて、停止位置が変化し、それによって神経細胞の形が変化することがわかった。

・前年度までに行なわれた培養細胞を用いた探索によって神経細胞の移動に関わることが確認された遺伝子について、マウスの脳内における機能を詳しく解析した。これらの遺伝子の発現を抑制することによって神経細胞の分布に異常が起こったことから、神経細胞の移動において重要な働きをしている可能性が示された。

・細胞を反発させる働きのある蛋白質を神経細胞に発現させると、脳梗塞後の脳内における移動が促進されて、再生した神経細胞をより傷害部の近くまで到達させることができた。

3) 国民との科学・技術対話の推進

・講演会、日本語解説論文や書籍の出版、新聞への記事の掲載、ホームページ掲載などを通じて、わかりやすく成果を紹介した。

3. 研究発表等

雑誌論文  計 10 件	(掲載済み一査読有り) 計 5 件 1. Takao Hikita, Akihisa Ohno, Masato Sawada, Haruko Ota, Kazunobu Sawamoto. Rac1-mediated indentation of resting neurons promotes the chain migration of new neurons in the rostral migratory stream of postnatal mouse brain. <i>Journal of neurochemistry</i> (ISSN:0022-3042) (2014) 128(6): 790-7 ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.12518/full">http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jnc.12518/full</a> ) 2. Masato Sawada, Mami Matsumoto, Kazunobu Sawamoto. Vascular regulation of adult neurogenesis under physiological and pathological conditions. <i>Frontiers in Neuroscience</i> (ISSN: 1662-453X) (2014) 8: 35 ( <a href="http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnins.2014.00053/full">http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnins.2014.00053/full</a> ) 3. Haruko Ota, Takao Hikita, Tomoki Nishioka, Mami Matsumoto, Jun Ito, Naoya Asai, Atsushi Enomoto, Masahide Takahashi, Kozo Kaibuchi, Kazuya Sobue, Kazunobu Sawamoto. Proteomic analysis of Girdin-interacting proteins in migrating new neurons in the postnatal mouse brain. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> (ISSN:0006-291X) (2013) 442: 16-21 4. Norihito Kishimoto, Kazuhide Asakawa, Romain Madelaine Patrick Blader, Koichi Kawakami, Kazunobu Sawamoto. Interhemispheric asymmetry of olfactory input-dependent neuronal specification in the adult brain. <i>Nature neuroscience</i> (ISSN:1097-6256) (2013) 16(7): 884-8 5. Naoko Kaneko, Eisuke Kako, Kazunobu Sawamoto. Enhancement of ventricular-subventricular zone-derived neurogenesis and oligodendrogenesis by erythropoietin and its derivatives. <i>Frontiers in Cellular Neuroscience</i> (ISSN:1662-5102) (2013) 7: 235 ( <a href="http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fncel.2013.00235/full">http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fncel.2013.00235/full</a> )  (掲載済み一査読無し) 計 4 件 1. 松本真実, 匹田貴夫, 澤本和延. 内在性神経幹細胞を用いた神経再生 (特集: 神経再生の最前線). <i>BIO Clinica</i> (ISSN: 0919-8237) (2013) 28(13): 38-42 2. 藤掛数馬, 匹田貴夫, 祖父江和哉, 澤本和延. 脳修復過程における内在性神経前駆細胞の移動. <i>脳循環代謝</i> (ISSN:0915-9401) (2013) 24: 102-6 3. 藤掛数馬, 匹田貴夫, 祖父江和哉, 澤本和延. 培養脳スライスを用いた新生ニューロンのライブイメージング. <i>Surgery Frontier</i> (ISSN:1340-5594) (2013) 20(3): 93-7 4. 藤岡哲平, 金子奈穂子, 澤本和延. 精神疾患と海馬のニューロン新生. <i>Clinical Neuroscience</i> (ISSN:0289-0585) (2013) 31(12月号 海馬とその周辺): 1446-8  (未掲載) 計 1 件 1. 澤本和延, 松本真実, 澤田雅人. 成体ニューロン新生における血管の役割. <i>生体の科学</i> (ISSN:0370-9531) (2014) 65(3) (印刷中)
--------------------	--

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 27 件</p>	<p>専門家向け 計 26 件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 金子奈穂子, 澤本和延. アストロサイトによる脳傷害部への新生ニューロンの移動制御. 第 87 回日本薬理学会年会 シンポジウム 10「グリア病の薬理学」招待講演 2014.3.19 宮城県 仙台国際センター</li> <li>2. 澤本和延. 脳に内在する再生機構とその操作技 テルモ科学技術振興財団特定研究助成記念講演招待講演 2014.3.18 東京都 東京ステーションホテル</li> <li>3. 澤本和延. 内在性神経幹細胞を用いた再生医療の可能性と課題. 第 39 回日本脳卒中学会総会 シンポジウム 6「脳梗塞の再生医療(基礎と臨床)」招待講演 2014.3.15 大阪府 大阪国際会議場</li> <li>4. 澤本和延. 細胞移動制御による傷害脳組織の再生. 第 13 回日本再生医療学会、シンポジウム 21『細胞動員の制御による体内再生治療のフロンティア』招待講演 2014.3.5 京都府 国立京都国際会館</li> <li>5. 金子奈穂子, 澤本和延. 新生ニューロンの活性化アストロサイトとの相互作用メカニズムとその制御による移動促進法の解析. 第 13 回日本再生医療学会 口演 2014.3.4 京都府 国立京都国際会館</li> <li>6. 松本真実, 太田晴子, 澤田雅人, 匹田貴夫, 澤本和延. 脳室下帯由来新生ニューロンの移動調節因子 Gmp の増殖・分化・嗅球内分布への影響. 成体脳ニューロン新生懇談会 ポスター 2013.11.30 東京都 東京慈恵会医科大学</li> <li>7. 澤本和延. 成体脳におけるニューロン新生のメカニズム. 第4回神経科学と構造生物学の融合研究会招待講演 2013.11.19 愛知県 岡崎コンファレンスセンター</li> <li>8. 味岡逸樹, 神農英雄, 澤田雅人, 澤本和延. 傷害脳再生をめざした多孔性スポンジ型マテリアルの移植. 第 35 回日本バイオマテリアル学会大会 口演 2013.11.26 東京都 タワーホール船堀</li> <li>9. 金子奈穂子, 鄭運順, 夏洪晶, 澤本和延. インターフェロン長期投与によるニューロン新生抑制・抑うつ症状出現のメカニズムの解析. 第 22 回海馬と高次脳機能学会 口演 2013.10.12 石川県 金沢湯涌創作の森</li> <li>10. 岸本憲人, 浅川和秀, Madelaine R, Blader P, 川上浩一, 澤本和延. ゼブラフィッシュの左右脳半球における神経幹細胞ニッチの非対称性. 日本動物学会第 84 回岡山大会 口演 2013.9.27 岡山県 岡山大学津島キャンパス</li> <li>11. Kazunobu Sawamoto. Mechanisms for neuronal migration in the adult brain. Neurogenesis2013 招待講演 2013.9.16-18 宮城県 松島大観荘</li> <li>12. 澤本和延. わかしゃちりサーチセミナー. 脳細胞の再生. 招待講演 2013.7.18 愛知県 ウェスティンナゴヤキャッスル</li> <li>13. 金子奈穂子, 澤本和延. 虚血性脳傷害部位への新生ニューロンの移動における活性化アストロサイトとの相互作用とその制御機構. 第 34 回日本炎症・再生医学会 ポスター 2013.7.2 京都府 国立京都国際会館 <b>【優秀演題賞受賞】</b></li> <li>14. 澤本和延. 脳に内在する再生機構. 浜松医科大学大学院特別講演 招待講演 2013.6.28 静岡県 浜松医科大学</li> <li>15. Kaneko N, Sawamoto K. New neurons regulate Robo signaling in activated astrocytes to clear the path for their migration in the injured striatum after ischemic stroke. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会) 口演 2013.6.22 京都府 国立京都国際会館</li> <li>16. Hikita T, Ohno A, Sawada M, Ota H, Sawamoto K. Rac1-mediated furrow formation in resting neurons is required for efficient collective migration of new neurons in rostral migratory stream of postnatal mouse brain. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会) 口演 2013.6.22 京都府 国立京都国際会館</li> <li>17. Sawada M, Huang S, Hikita T, Uemura A, Sawamoto K. Morphological regulation of migrating new neurons by Sema3E-PlexinD1 signaling determines the final destination layers within the olfactory bulb. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会) 口演 2013.6.22 京都府 国立京都国際会館</li> <li>18. Nakaguchi K, Jinnou H, Kaneko N, Sawada M, Hikita T, Saitoh S, Tabata Y, Sawamoto K. Sustained release of growth factors from gelatin hydrogel microspheres enhances neurogenesis in the adult mouse brain. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会) ポスター 2013.6.21 京都府 国立京都国際会館</li> <li>19. Kishimoto N, Nagai H, Nohira S, Sawamoto K. Role of Sdf1/Cxcr4 signaling in the formation of the rostral migratory stream of new neurons along the blood vessels in the adult zebrafish brain. Neuro2013(第 36 回日本神経科学大会、第 56 回日本神経化学学会大会、第 23 回日本神経回路学会大会合同大会) 口演 2013.6.20 京都府 国立京都国際会館</li> <li>20. 岸本憲人, 浅川和秀, Madelaine R, Blader P, 川上浩一, 澤本和延. 左右脳半球間における神経幹細胞ニッチの非対称性. 第 157 回名古屋市立大学医学会例会 口演, 2013.6.18 愛知県 名古屋市立大学医学研究科研究棟講義室 A</li> </ol>
------------------------	--

様式19 別紙1

	<p>21. 岸本憲人, 澤本和延. 成体神経幹細胞における Sirt1 の役割. 第 36 回日本基礎老化学会大会 口演 2013.6.4 大阪府 大阪大学中之島センター</p> <p>22. 澤本和延. 生後の脳内を移動するニューロンの観察. 光学イメージングによる生体機能解明への挑戦. 招待講演 2013.6.4 東京都 UDX-Gallery Next1, 2</p> <p>23. Kazunobu Sawamoto. Neuronal migration in the adult brain. 2nd Brain Diseases &amp; Molecular Machines Conference 招待講演 2013.5.27 東京都 フランス大使館</p> <p>24. 澤本和延. 脳に内在する再生機構. 第 22 回定位放射線治療学会 招待講演 2013.5.25 三重県 長島温泉ホテル花水木</p> <p>25. 澤本和延. 脳に内在する再生機構の可能性と課題. 第 33 回脳神経外科コンgres 機能再生に向けたニューロサイエンスー再生医療とリハビリテーションー 招待講演 2013.5.12 大阪府 大阪国際会議場</p> <p>26. 澤本和延. 脳に内在する再生機構. 愛知県がんセンター特別招聘セミナー 招待講演 2013.4.10 愛知県がんセンター</p> <p>一般向け 計 1 件</p> <p>1. 澤田雅人, 澤本和延. 成体脳室下帯に内在する神経再生機構とその操作技術. FIRST シンポジウム「科学技術が拓く 2030 年」へのシナリオ(シンポジウム「FIRST EXPO」) ポスター 2014.2.28 東京都ベルサール新宿グランド</p>
<p>図書</p> <p>計 8 件</p>	<p>1. Alice Meunier, Kazunobu Sawamoto, <i>Nathalie Spassky</i>. Chapter 86. Ependyma, Choroid. <i>Developmental Neuroscience: A comprehensive reference</i> (ed A. Alvarez-Buylla, et al.) :Elsevier, In press</p> <p>2. 藤岡哲平・金子奈穂子・松川則之・澤本和延 脳に内在する神経再生機構 『臨床脳卒中学(上)』日本臨床社(印刷中)</p> <p>3. 藤岡哲平・金子奈穂子・澤本和延 脳梗塞. 『再生医療用語ハンドブック』 日本再生医療学会監修(印刷中)</p> <p>4. 金子奈穂子・澤本和延 成体ニューロン新生. 『再生医療用語ハンドブック』 日本再生医療学会監修(印刷中)</p> <p>5. 金子奈穂子, 澤本和延. 脳梗塞モデル動物における神経細胞の再生評価. 『再生医療』(再生医療事業の課題解決のための手引き書 第6部1章6節)技術情報協会(2014)(印刷中)</p> <p>6. 澤本和延. 57 章 損傷を受けた脳の修復. 『カンデル神経科学』 金澤一郎・宮下保司日本語版監修. メディカル・サイエンス・インターナショナル(2014) 22 ページ(pp1258-1279) ISBN 978-4-89592-771-0</p> <p>7. 岸本憲人, 澤本和延. 脳室帯. 『脳科学事典』 <a href="http://bsd.neuroinf.jp/wiki/脳室帯">http://bsd.neuroinf.jp/wiki/脳室帯</a>(2014)</p> <p>8. 澤本和延. 13 章 成体におけるニューロン新生. 『脳の発生学』 宮田卓樹, 山本亘彦編. 化学同人(2013) ISBN 978-4759815078</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 0 件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>成体脳内の神経回路の左右差を作り出す仕組みに関する研究発表について 澤本研究室ホームページ <a href="http://k-sawamoto.com/archives/671">http://k-sawamoto.com/archives/671</a></p>

様式19 別紙1

<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>愛知淑徳高校学園祭Ⅱ年1組の展示(開催日:2013/9/23-24)への協力 2013.8.16 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野研究室 愛知淑徳高校生徒 4名 文化祭のクラステーマ『右と左と人体』における脳についての展示の制作に協力した。取材のため研究室に来訪した担当の生徒に対して、脳の幹細胞や左右差などについて研究の内容を紹介した。</p> <p>星薬科大学学生研修 2013.8.23 名古屋市立大学大学院医学研究科再生医学分野研究室 星薬科大学学生 3名 星薬科大学の学生研修の一部として、研究室見学と研究室で行われている研究内容の紹介を行った。</p> <p>最先端研究開発支援プログラム(FIRST)の公開活動の実施に係る協力 2014.2.28 ベルサール新宿グランド シンポジウム来場者 約300名 FIRSTシンポジウム「科学技術が拓く2030年」へのシナリオに参加し、本課題について一般に向けて分かりやすく発表を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載計20件</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Medical Tribune 紙 Vol.47, No.13 8ページ 平成26年3月27日 「脳傷害後の新生ニューロンの移動に活性化アストロサイトとの相互作用が重要」; 第13回日本再生医療学会総会特集ページにて</li> <li>2. 朝日新聞(朝刊)26ページ 平成25年5月20日 魚に「利き鼻」あった 日仏研究チーム 新生脳細胞、左右を決定</li> <li>3. 中日新聞(朝刊)3ページ 平成25年5月20日「魚の「利き鼻」脳内遺伝子が決定 名市大教授ら特定ヒトの損傷回復に期待」</li> <li>4. 中部経済新聞(朝刊)15ページ 平成25年5月20日「魚の「利き鼻」脳が決定 米科学誌電子版に発表 名市大が解明」</li> <li>5. 大分合同新聞 平成25年5月20日 魚の利き鼻は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>6. 北日本新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>7. 京都新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>8. 高知新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>9. 神戸新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>10. 佐賀新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定/名古屋市立大学が解明</li> <li>11. 山陽新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>12. 信濃毎日新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>13. スポニチ 平成25年5月20日 魚は左鼻が“利き鼻” 名古屋市立大学院研究Gが発表</li> <li>14. 徳島新聞 平成25年5月20日 魚の利き鼻は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>15. 日本経済新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は左脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>16. 西日本新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>17. 北海道新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>18. 山形新聞 平成25年5月20日 魚の「利き鼻」は脳が決定 名古屋市立大が解明</li> <li>19. 朝日新聞デジタル 「魚に「利き鼻」あった 脳内の新生細胞、左右決める」 <a href="http://www.asahi.com/tech_science/update/0519/NGY201305190030.html">http://www.asahi.com/tech_science/update/0519/NGY201305190030.html</a></li> <li>20. 中日新聞 Web 中日メディカルサイト 魚の「利き鼻」脳内遺伝子が決定 名古屋市大教授ら特定 <a href="http://iryuu.chunichi.co.jp/article/detail/20130520162039736">http://iryuu.chunichi.co.jp/article/detail/20130520162039736</a></li> </ol>
<p>その他</p>	<p>なし</p>

4. その他特記事項

なし

## 実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

## 1. 助成金の受領状況(累計) (単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	130,000,000	89,800,000	40,200,000	0	0
間接経費	39,000,000	26,940,000	12,060,000	0	0
合計	169,000,000	116,740,000	52,260,000	0	0

## 2. 当該年度の収支状況 (単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	27,894,095	40,200,000	0	68,094,095	68,094,095	0	0
間接経費	8,114,908	12,060,000	0	20,174,908	20,174,908	0	0
合計	36,009,003	52,260,000	0	88,269,003	88,269,003	0	0

## 3. 当該年度の執行額内訳 (単位:円)

	金額	備考
物品費	45,519,157	実験用試薬、実験用器具等
旅費	611,400	研究打合せ、成果発表旅費等
謝金・人件費等	13,724,984	実験助手人件費等
その他	8,238,554	成果発表費用(投稿、校正、印刷)等
直接経費計	68,094,095	
間接経費計	20,174,908	
合計	88,269,003	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
レーザーマイクロタイセク ションシステム 1式	PALM Micro Beam-DEMO	1	14,935,200	14,935,200	2013/4/16	名古屋市立大学
NL/SI用コンピューター ワークステーション	PC76a(CX9000カメ ラソフトウェアモジュール 付)	1	688,275	688,275	2013/11/26	名古屋市立大学
共焦点顕微鏡用レー ザーチューブ1式	LaserDiode555 10mW/ Laser Diode488 10mW/ DPSS561 10mW with Fiber	1	9,825,900	9,825,900	2013/12/16	名古屋市立大学
共焦点レーザー顕微 鏡LSM5 Pascal用 レーザーチューブ	Hene543 1mw	1	525,000	525,000	2013/12/16	名古屋市立大学
共焦点レーザー顕微 鏡LSM700用レーザ ーチューブ	Laser Diode639 5m	1	1,794,450	1,794,450	2013/12/16	名古屋市立大学
歩行解析システム キャットウォークXT1式	ルダス社	1	9,765,000	9,765,000	2014/1/31	名古屋市立大学