

二国間交流事業 共同研究報告書

令和6年4月1日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[日本側代表者所属機関・部局]

同志社大学・脳科学研究科

[職・氏名]

教授・金子奈穂子

[課題番号]

JPJSBP 120229939

1. 事業名 相手国: スペイン (振興会対応機関: OP) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 傷害脳内でニューロン新生の場を創出する新生ニューロンと組織の空間的相互作用

(英文) Spatial interaction between new neurons and microenvironment for neurogenic niche construction in the injured brain

3. 共同研究実施期間 2022年4月1日～2024年3月31日(2年0ヶ月)【延長前】 年 月 日～年 月 日(年 月 日)

4. 相手国側代表者(所属機関名・職名・氏名【全て英文】)

Universidad de Valencia, Professor, Jose Manuel Garcia-Verdugo

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		3,900,000 円
内訳	1年度目執行経費	1,900,000 円
	2年度目執行経費	2,000,000 円
	3年度目執行経費	- 円

6. 共同研究実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	9名
相手国側参加者等	2名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	0	0	0 (0)
2年度目	3	0	0 (0)
3年度目			0 (0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣:委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入:相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流の概要・成果等

(1)研究交流概要(全期間を通じた研究交流の目的・実施状況)

本研究の目的は、成体脳に内在する神経幹細胞の特徴的な形態や周囲組織との接触様式を電子顕微鏡レベルで解明した第一人者である Garcia-Verdugo 博士らと強固な共同研究の基盤を形成し、我々が研究してきた新生ニューロンの挙動制御機構において、周囲組織との空間的相互作用を明らかにすることである。

本研究採択後、研究代表者が同志社大学で研究室を開設することになり、研究の実施に必要な環境の整備に時間を要したため、2022 年度は国内(名古屋市立大学・同志社大学)で脳梗塞モデルマウスの光学顕微鏡・電子顕微鏡解析を行い、Garcia-Verdugo 博士、Herranz-Perez 博士と電子メールや web 会議でディスカッションを行った。2023 年度は 2 回にわたりスペインのバレンシア大学を訪問し、Garcia-Verdugo 博士の研究室で電子顕微鏡サンプルの作製や、電子顕微鏡施設での画像観察・解析について詳細なアドバイスを受けた。また、同志社大学・バレンシア大学の大学院生同志の交流や、英語での研究発表、ディスカッションを通して、今後の共同研究の更なる発展の基盤を作ることができた。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

日本側研究者らは、成熟脳内で生まれる新生ニューロンの挙動や再生への関与について、光学顕微鏡を用いた組織解析、ライブイメージング、シングルセル遺伝子発現解析などを行ってきたが、本研究交流で電子顕微鏡解析のエキスパートである Garcia-Verdugo 博士、Herranz-Perez 博士と繰り返し議論を行い、生後脳の発達・再生過程における新生ニューロンの挙動を支持する微小環境・細胞間相互作用について新たな知見や観点を見出すことができた。

Garcia-Verdugo 博士は、魚類からヒトを含む霊長類まで幅広い動物種を研究対象としており、進化生物学にも精通している。本研究交流により、動物種間のニューロン新生・再生能力の差異を裏打ちする脳組織の微細構造について理解を深めることができた。これらの知見は、ニューロンの再生を促進する新たなアプローチの創出に不可欠である。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

脳室下帯の細胞構築解析のエキスパートである Garcia-Verdugo 博士、Herranz-Perez 博士との共同研究によって、傷害脳内を移動する新生ニューロンと周囲の細胞の空間的相互作用、遺伝子改変マウスの脳室下帯の微細構造の変化、高次脳構造をもつモデル動物であるミニブタの脳室下帯の生後発達における細胞構築の変化等、新たな知見が得られた。これらの成果は、以下のように論文として発表、または発表準備を行なっている。

- 1) 傷害脳内を移動する新生ニューロンとバイオマテリアルの相互作用 (Ohno Y. et. al., Biomaterial, 2023)
- 2) 血管に付着するアストロサイトと新生ニューロンの空間的関係の解析 (Ishimaru T. et. al., 投稿準備中)
- 3) 生後発達期のミニ豚における脳室下帯の細胞構築の変化と新生ニューロンの移動 (Kojima D. et. al., 投稿準備中)
- 4) 遺伝子改変マウスの脳室下帯における神経幹細胞・上皮下細胞の微細構造の変化 (Nishijima M. et. al., 口頭準備中)

また、参加者全員がこれらの研究に関して学会等で研究発表を行った。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

本研究で行った新生ニューロンの周囲組織との空間的相互作用の詳細な解析は、新生ニューロンの移動や成熟を操作・促進する新たな介入法、バイオマテリアルの開発に非常に有用な知見となり得る。成体脳内で生まれる新生ニューロンの挙動を操作することができれば、脳梗塞以外にも、神経変性疾患、認知症性疾患など、高齢化社会で大きな問題となっている様々な難治性の脳疾患の治療開発にもつながる。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取組、成果)

本研究において、大学院生・学部研究生が電子顕微鏡解析法を学び、サンプル作製法を習得した。また、海外の研究者とのメールのやり取りや英語を用いた自身の研究内容の発表、海外の最先端の研究施設での実験・解析を経験することができた。電子顕微鏡のエキスパートとのディスカッションを通して、大学院生の国際的な視野を広げ、今後の海外での研究活動のきっかけにもなる貴重な経験になったものと思われる。

今回得られたデータを含めて 2024 年 3 月 9 日に第 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でポスター発表を行い、うち 1 名が Young Investigator Award を受賞した。

(6)将来発展可能性(本事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

研究期間における持続的な交流によって、若手研究者も含めて強固な共同研究基盤を構築することができた。本研究終了後も共同研究やディスカッションを通して更に交流を発展させて、研究者を志す大学生や大学院生が早期に海外での研究活動に触れる場として、相互に活用したいと考えており、大学間協定の締結等も視野に入れている。

Garcia-Verdugo 博士は世界で初めて脳室下帯の細胞構築を電子顕微鏡を用いて解析し、細胞の分類法を提唱した研究者であり、この分類は現在世界的に受け入れられている。彼らが用いている電子顕微鏡法は古典的なものではあるが、長年の動物種差や発達・加齢変化・病態研究に裏打ちされた Garcia-Verdugo 博士、Herranz-Perez 博士の深い洞察は非常に示唆に富んでいる。彼らの洞察を学び、最新の研究手法と融合させることにより、脳の可塑性・再生能力の理解と操作に新たな展開が生まれることが期待される。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記載してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞など

西島邑咲紀. 脳室下帯の細胞構築形成における ERM 蛋白質 Ezrin の役割.

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 (ポスター)

Young Investigator Award 受賞 (2024 年 3 月 9 日)