

【基盤研究(S)】

大区分 I



研究課題名 新生児脳におけるニューロン新生とその病態：先端分析技術による統合的理解

名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授

さわもと かずのぶ

澤本 和延

研究課題番号： 20H05700 研究者番号：90282350

キーワード： 新生児脳、ニューロン新生、神経発達、脳疾患、早産

【研究の背景・目的】

我が国では少子高齢化が急速に進み、高齢者では脳血管疾患や認知症の患者数が増加している。一方、周産期医療の発達により未熟な早産児の生存が可能になったが、脳機能に障害のある新生児の割合は増加している。これら脳疾患の根本的な治療方法は未だ確立されていない。

近年、ヒト新生児期の脳でも新しいニューロンが神経幹細胞から継続的につくられていることが明らかになり、これらが正常な脳発達や疾患の病態に関わっていると考えられる。この現象を治療に結びつけるためには、脳細胞の産生すなわち「ニューロン新生」のメカニズム解明が必要である。ニューロン新生のメカニズムは、活発なニューロン新生が起こっている新生児やそのモデルで研究することが重要である。

我々は、長年にわたって生後脳の「脳室下帯」で幹細胞から産生される新生ニューロンの移動・再生の制御機構を研究してきた。正常脳と傷害脳を比較しながら解析することで、新生ニューロンが周囲の細胞と相互作用して移動する様々なメカニズムを見出された。本研究では、新生児脳におけるニューロン新生のメカニズムとその病態について、従来の枠組みを超えた統合的・包括的な研究を行い、その全貌の理解に近づくことを目的とする。

【研究の方法】

本研究では、最近我々が確立した複数の先端解析技術を駆使し、新生児期に移動・成熟する脳細胞と周囲の細胞の相互作用を解明する。三次元電子顕微鏡技術(SBF-SEM)により、幹細胞や新生ニューロンと、周囲の細胞の微細形態を明らかにする。生体微小組織のメタボローム解析法(PESI-MS/MS)やプロテオ

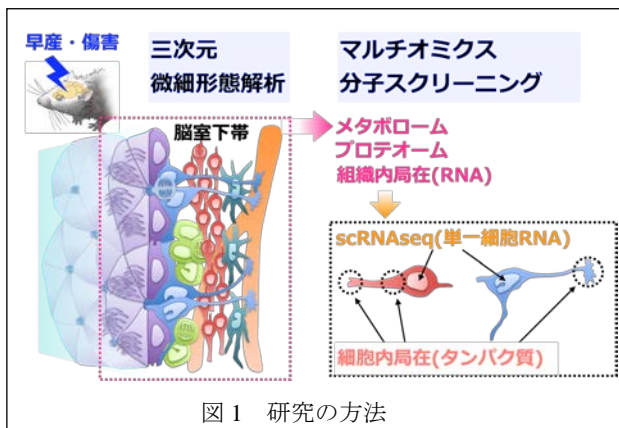


図1 研究の方法

ーム、シングルセル RNA-seq を組み合わせたマルチオミクス解析により、細胞間相互作用を担う分子機構を解明する。AI 技術と数理モデルを用いてこれらのデータを統合する (図1)。

これらを実施するため、4名の研究分担者が参画する。齋藤伸治教授(名古屋市立大学)は早産モデルの評価や小児科医としての臨床医学的助言、木村幸太郎教授(名古屋市立大学)はAI技術による細胞移動パターンと電子顕微鏡画像の解析、財津桂准教授(名古屋大学)はPESI-MS/MSによるメタボローム解析を担当する。

【期待される成果と意義】

本研究によって、周産期・発達期や老化の過程における、脳室下帯の細胞構築と各細胞の微細形態学的特徴の変化を捉えるとともに、そのメカニズムと意義を遺伝子・タンパク質・代謝産物のレベルで包括的に理解することが可能になる。また、この研究の成果は、神経科学の範囲を超え、発生生物学や幹細胞生物学など他の医学・生物学分野にも波及する可能性がある。さらに、早産などによって生じる発達障害の原因解明や予防・治療法の開発にもつながるほか、成人脳の低い再生能力を理解する手がかりを得て、脳梗塞などの難治性神経疾患の新たな治療法の開発に貢献することも期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Jinnou H, Sawada M, Kawase K, ..., Ajioka I, Saitoh S, Sawamoto K. Radial glial fibers promote neuronal migration and functional recovery after neonatal brain injury. *Cell Stem Cell* 22: 128-137 (2018)
- ・ Kaneko N, Herranz-Pérez V, Otsuka T, ..., Kawaguchi Y, García-Verdugo JM, Sawamoto K. New neurons use Slit-Robo signaling to migrate through the glial meshwork and approach a lesion for functional regeneration. *Sci Adv* 4: eaav0618 (2018)
- ・ Sawada M, Ohno N, Kawaguchi M, ..., Nakagawa H, Uemura A, Sawamoto K. PlexinD1 signaling controls morphological changes and migration termination in newborn neurons. *EMBO J* 37: e97404 (2018)

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 119,900千円

【ホームページ等】

<http://k-sawamoto.com/>
sawamoto@med.nagoya-cu.ac.jp