

## 【基盤研究(S)】 大区分 I



### 研究課題名 臓器間ネットワークによる糖代謝恒常性維持機構の解明と糖尿病治療戦略の開発

東北大学・大学院医学系研究科・教授  
かたぎり ひでき  
片桐 秀樹

研究課題番号： 20H05694 研究者番号：00344664  
キーワード： 臓器間ネットワーク、糖代謝、糖尿病

#### 【研究の背景・目的】

ヒトを初めとする多臓器生物では、血糖値や体重は、一つの臓器だけで決まるものではなく、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう連携するシステムが必要であり、そのためには、臓器間の代謝情報のやり取りが欠かせない。研究代表者らは、液性因子に加え、自律神経を中心とした神経ネットワークがこの臓器間の代謝情報のやり取りに重要な役割を果たしていることを明らかとした(図)。特に肝臓からの神経シグナルは、基礎代謝や適応熱産生を制御することでエネルギー代謝を調節するのみならず、膵β細胞の量を制御することで糖代謝の制御にも関与していることが明らかとなっている。これまでに見出したものは、主に肥満状態で慢性的に活性化され、血圧上昇や高中性脂肪血症、高インスリン血症などのメタリックシンドロームの病態発症にも関与しているものであった。

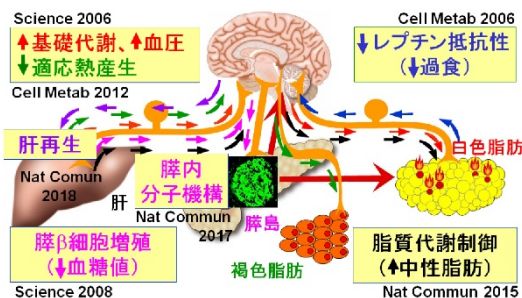


図 代謝に関わる臓器間神経ネットワーク機構

一方で、血糖値の調節を考えると、血糖値を100mg/dLとした場合、成人の全血液量は約5Lであることから、全血液中のブドウ糖量は5g程度と計算できる。これは、食事による大量のブドウ糖流入(一食100g以上)、脳や筋を含めた全身の細胞でのグルコース使用量(数百g/日)を考えると、微々たる量であり、時々刻々極めて精密に調節するメカニズムが存在していることを意味するが、その機構は明らかではない。特に、絶食時の低血糖抑制メカニズムは生体にとって極めて重要なものである。まず肝におけるグリコーゲン分解がその任を担うが、マウスでは数時間で枯渇し日々の明期の半日絶食では糖新生が血糖維持の中心となる。糖利用に比して糖新生が低下する状況はたとえ短時間であったとしても防がねばならないと想定され、全身の糖利用に相当する量の糖新生が、時々刻々、過不足なく行われる精緻な臓器間メカニズムの存在を考える必要がある。本研究では、最新のバイオテクノロジーを活用し、全身の

臓器が協調して糖新生を制御するメカニズムの解明を試みる。

#### 【研究の方法】

糖新生を担うのは、主として肝・腎・小腸と考えられている。そこでこれらの臓器に選択的に誘導性に糖新生律速酵素を欠損させるマウスモデルを作製し、血糖値はもちろん、全身各臓器・組織への影響を検討する。さらに臓器/組織選択的に自律神経を活性化あるいは不活化させる手法を用い、肝と他臓器とをつなぐ臓器間ネットワークについて解明する。さらに、絶食、運動、SGLT2阻害薬投与といった糖新生を亢進させた状況において、全身の糖利用の要求量をどのように肝が認識するのかについて、これらのマウスモデルを用いて解明を進める。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、個体レベルでの糖代謝恒常性維持機構に対し、論理的に想定される臓器間ネットワークに基づく制御機構を発見し、そのメカニズムを解明することを目指している。特に空腹時に低血糖にならず、体の各臓器が消費するブドウ糖量と過不足なくグリコーゲン分解や糖新生が行われるという多臓器生物の生命維持にかかわる根源的なメカニズムの解明につなげたい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Uno K et al. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-9, 2006
- Imai J et al. Regulation of Pancreatic β cell Mass by Neuronal Signals from the Liver. *Science* 322: 1250-4, 2008
- Yamamoto J et al. Neuronal signals regulate obesity induced β-cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nat Commun.* 8: 1930, 2017
- Izumi T et al. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nat Commun.* 9: 5300, 2018
- 

#### 【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 150,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 造血幹細胞体外増幅系を用いた幹細胞性・加齢・発癌機構の解析

東京大学・医科学研究所・特任教授

なかうち ひろみつ

中内 啓光

研究課題番号： 20H05695 研究者番号：40175485

キーワード： 造血幹細胞、ex vivo 増幅、クローナル造血、CRISPRgRNA スクリーニング、マルチオミックス解析

### 【研究の背景・目的】

造血幹細胞は古くから良く研究されていて、多分化能、自己複製、ニッチなど幹細胞生物学の旗艦モデルシステムとして多くの概念を生み出してきた。しかし幹細胞生物学の根幹の原理である分化と自己複製の制御機構の詳細は依然として不明である。ごく最近、我々は血液学の長年の夢であったマウス造血幹細胞を *in vitro* で長期培養して幹細胞としての機能を維持したまま 4 週間で 900 倍以上に増殖させる手法を開発し報告した (Wilkinson et al. Nature 2019)。この手法は世界的に注目され、多くの研究室ですでに追試されている。本研究では我々が開発した造血幹細胞の長期培養増殖法を用いて、これまで得られる数が少なかったため難しかった造血幹細胞を対象とした遺伝子スクリーニングや長期培養後のゲノム変異解析を試み、造血幹細胞の分化と自己複製機構ならびに加齢による血液腫瘍の発症機構の解明に迫る。さらにヒト造血幹細胞の *ex vivo* の増殖を可能にする培養法を確立し、血液学の Holy Grail を達成することを目指す。

### 【研究の方法】

我々が開発したマウス造血幹細胞の *ex vivo* 増幅系においてもでも、長期培養に伴い機能的な幹細胞の純度は漸減する。まずは FACS と移植実験を駆使して、増幅された幹細胞を純化できる表面マーカーを同定する。

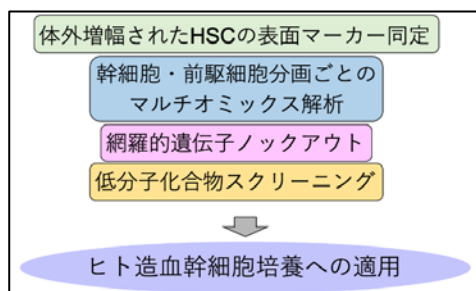


図1 研究のストラテジー

この結果をもとに、真の幹細胞分画を分離し、大量のサンプルが必要なマルチオミックス解析を実施する。同時に、CRISPR/Cas9 ゲノム編集ライブラリーで網羅的に遺伝子ノックアウトを行い、幹細胞性の維持に必要なシグナルを同定する。同定されたシグナルを中心に、低分子化合物等のスクリーニングも実施する。そして得られた知見をヒト造血幹細胞の培養系に適用することで、マウスとの共通点、あるいは相違点から、造血幹細胞の自己複製の本態と、ヒト造血幹細胞増幅に必要な条件の解明を目指す。

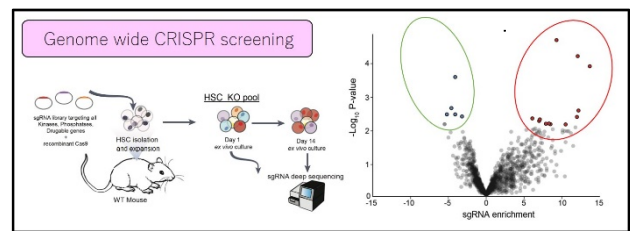


図2 CRISPR ゲノムライブラリーによる網羅的解析

### 【期待される成果と意義】

造血幹細胞は 50 年以上前から骨髄移植という形で造血器悪性腫瘍や遺伝性血液疾患に対する確立した治療法として臨床応用されているが、HLA がマッチしたドナーを得ること、数を増やすことが困難という問題を抱えている。さらに、加齢に伴う血液腫瘍の増加が遺伝子変異の蓄積と強く関連していること、高齢者の骨髄中には前白血病状態と考えられているクローン性の増殖が高頻度で見られることなどが示されているものの、変異集積から発症に至るメカニズムは不明である。申請者らが開発したマウス造血幹細胞の培養増殖系が可能にした multi-omics 解析を行うことによりこれらの血液学の長年の課題を一挙に解決することが期待できる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Wilkinson AC, Igarashi KJ, Nakauchi H. (2020). Haematopoietic stem cell self-renewal in vivo and ex vivo. *Nat Rev Genet.* 21(9):541-554. "PMID": 32467607.
2. Wilkinson AC, Ishida R, Kikuchi M, Sudo K, Morita M, Crisostomo RV, Yamamoto R, Loh KM, Nakamura Y, Watanabe M, Nakauchi H\*, Yamazaki S\*. (2019). Long-term ex vivo haematopoietic-stem-cell expansion allows nonconditioned transplantation. *Nature.* 571(7763):117-121. "PMID": 31142833.
3. Yamamoto R, Wilkinson AC, Oeohara J, Lan X, Lai CY, Nakauchi Y, Pritchard JK, Nakauchi H. (2018). Large-Scale Clonal Analysis Resolves Aging of the Mouse Hematopoietic Stem Cell Compartment. *Cell Stem Cell.* 22(4):600-607 e604. "PMID": 29625072.

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 152,600 千円

### 【ホームページ等】

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/sct/nakauchi@g.ecc.u-tokyo.ac.jp>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 関節組織を繋ぐ要：腱・靭帯ホメオスタシスの分子メカニズムの解明

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

あさはら ひろし

浅原 弘嗣

研究課題番号： 20H05696 研究者番号：70294460

キーワード： 腱・靭帯、Mkx、運動機能、遺伝子発現

### 【研究の背景・目的】

腱は筋肉から骨へ力を伝達し、靭帯は関節の適切な可動性と安定性を維持する機能を有している。腱・靭帯は老化とともに組織の恒常性が失われ、その機能が低下する他、その損傷においては、再生能力に乏しいため、完全な機能回復が困難であり、アスリートはもちろん、一般人の日常生活における運動能力の低下の原因となることが多い。また、腱・靭帯の機能低下は、長期的に変形性膝関節症などの運動器疾患を引き起こすことも知られている。

近年、我々を含む複数の研究者によって、転写因子 Mkx が腱・靭帯に特異的に発現し、腱・靭帯の発生に重要な機能をもつことが示されてきた。

これらの知見に基づき、本研究計画においては、腱・靭帯の恒常性維持や再生メカニズムの解明のため、この転写因子 Mkx に注目し、複数の遺伝子改変マウス・ラット作製による研究と一細胞レベルの分子生物学的解析を有機的に組み合わせることで、Mkx を起点とした腱・靭帯における遺伝子発現ネットワークとその生理学的意義を明らかにする。

### 【研究の方法】

腱・靭帯組織に存在する細胞集団を同定するため、マウスアキレス腱を用いた、1細胞レベルでのトランスクリプトーム解析を行い、腱・靭帯を構成する、それぞれの細胞群を抽出、それぞれの細胞群の機能の特異的な遺伝子発現パターンより検討する。

特に腱組織の恒常性維持を担う腱細胞分画を抽出し、その細胞群において、Mkx を標的としたクロマチン免疫沈降-シーケンシング解析、および Mkx 遺伝子のコンディショナルなノックダウンによるトランスクリプトーム解析などを行い、腱細胞における Mkx の遺伝子発現ネットワークを詳細に解析する。

個体レベルでは、腱・靭帯の成熟後の Mkx の機能をコンディショナル Mkx ノックアウトマウス・ラットを用いることで、分子生物学的、組織学的、生理学的に解析する。

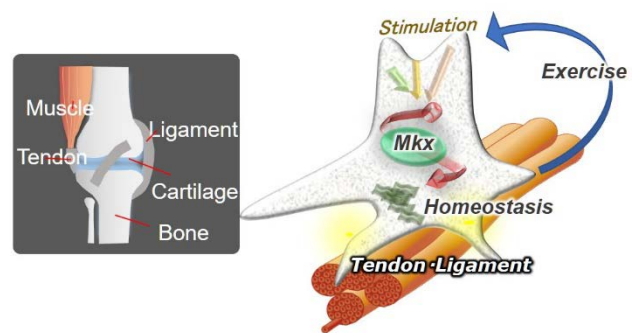
さらに、Mkx の遺伝子発現を強めるカスケードを探索し、その不活化による腱・靭帯の恒常性維持および組織再生の検討を行う。

### 【期待される成果と意義】

腱・靭帯の損傷の修復に重要な分子機構の解明は、将来的な再建・再生医療への足掛かりとなる可能性がある。

また、適切な運動刺激が運動器の機能向上に及ぼすメカニズムの解明は、動物の運動機能の生理学的な意義に重要な知見をもたらすと思われる。

以上、腱・靭帯の遺伝子・分子レベルでの解析は、運動を司る組織の統合的な理解に寄与し、ヒトの健康寿命の亢進に貢献することが期待される。



### 関節を構成する腱・靭帯の分子基盤の解明

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nakamichi R, Ito Y, Inui M, Onizuka N, Kayama T, Kataoka K, Suzuki H, Mori M, Inagawa M, Ichinose S, Lotz M, Sakai D, Masuda K, Ozaki T, Asahara H. Mohawk promotes the maintenance and regeneration of the outer annulus fibrosus of intervertebral discs. *Nat Commun.* 7:12503. 2016
- ・ Suzuki H, Ito Y, Shinohara M, Yamashita S, Ichinose S, Kishida A, Oyaizu T, Kayama T, Nakamichi R, Koda N, Yagishita K, Lotz M, Okawa A, Asahara H. Gene targeting of the transcription factor Mohawk in rats causes heterotopic ossification of Achilles tendon via failed tenogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 113(28):7840-5. 2016

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度－6年度 145,000千円

### 【ホームページ等】

<https://www.tmdusystemsbiomedicine.com/>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 皮膚における多様な免疫応答の誘導機序と他臓器との免疫学的連関の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授

かばしま けんじ

梶島 健治

研究課題番号： 20H05697 研究者番号：00362484

キーワード： 免疫学、皮膚科学、アレルギー学

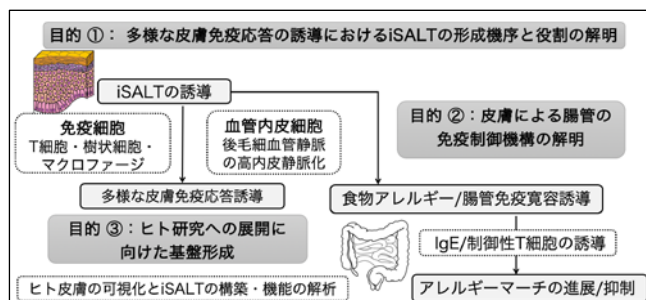
### 【研究の背景・目的】

外的侵襲に対する皮膚免疫応答機構の解明は、アトピー性皮膚炎をはじめとする皮膚疾患の発症機序の理解のみならず、他臓器での免疫応答の理解に繋がる。申請者は、外的侵襲に対して、皮膚内にリンパ様組織構築(SALT)が誘導される事を見出し、iSALTと命名した。現在、iSALTの皮膚および全身免疫応答における生理的役割の解明が期待されている。

本研究では、①iSALTの誘導機序と皮膚免疫応答の多様性誘導におけるiSALTの役割を解明。②iSALTが全身免疫に及ぼす影響を理解。③マウスで得られた知見をヒト研究へと展開し、炎症性皮膚疾患の病態解明と全身免疫制御の起点としての皮膚の役割の解明を目指す。

### 【研究の方法】

これまでに申請者はTh1型免疫応答(接触皮膚炎モデル)においてiSALTを見だし、その形成に血管周囲マクロファージやそこから産生されるCXCL2などが必要であること、後毛細血管静脈領域に生じること、後毛細血管静脈領域には高内皮細静脈(HEV)が誘導されることなど、iSALT形成機序の一端を既に解明してきた。しかし、血管周囲マクロファージのどのサブセットが関与するのか、それらの活性化機構、CXCL2以外の形成因子の関与、HEVの誘導機構など未だ不明な点が多い。特にHEVは、定常状態の皮膚では見られない構造であり、リンパ節での機能と同様に、ナイーブT細胞、セントラルメモリーT細胞などの組織浸潤経路となっている可能性がある。



従って、まず定常状態と接触皮膚炎の状態から皮膚血管周囲マクロファージ、血管内皮細胞を分離し、単一細胞 RNA シークエンス法を用いて解析し、iSALT形成過程におけるそれら細胞種のサブセット・機能のプロファイリングを行う。そこで得られた結

果をもとに血管周囲マクロファージ活性化誘導因子、iSALT形成候補因子、HEV形成候補因子を選定する。候補因子の阻害を特異的阻害薬やそれら因子のコンディショナル欠損マウスなどを用い、iSALT、HEV形成因子の新規同定を試みる。さらに、各種形成因子の産生細胞について候補細胞の欠損マウスを用いて同定し、iSALT形成メカニズムの全貌を解明する。

### 【期待される成果と意義】

本研究では、独自に見出した新たな二次リンパ様構築であるiSALTを切口として、皮膚免疫応答の多様性獲得機序の解明や、アレルギーマーチといった皮膚からの全身性アレルギー進展機構に切り込む。さらに、皮膚生体イメージング技術、単一細胞RNAシークエンス法、質量サイトメトリー解析法などの最先端技術を有機的に組み合わせ、細胞動態の時空間的ダイナミズムや多彩な免疫応答の誘導機序を解明する。

本研究により皮膚からの皮膚免疫・全身免疫制御機構が明らかとされれば、皮膚免疫制御を通じて皮膚疾患のみならず、他臓器での免疫疾患の制御に繋がるのが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Kabashima K, Honda T, Ginhoux F, Egawa G. 2019. The immunological anatomy of the skin. *Nat Rev Immunol* 19: 19-30
- ・ Dainichi T, Kitoh A, Otsuka A, Nakajima S, Nomura T, Kaplan DH, Kabashima K. 2018. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Immunol* 19: 1286-98

### 【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,000千円

### 【ホームページ等】

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/index.html>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 腫瘍血管によるがんの悪性変化の解明とその制御

大阪大学・微生物病研究所・教授

たかくら のぶゆき

高倉 伸幸

研究課題番号： 20H05698 研究者番号： 80291954

キーワード： 腫瘍、血管形成

#### 【研究の背景・目的】

VEGF という血管形成に必須といわれてきた分子の阻害だけでは抗腫瘍効果は現定的であることが判明し、従来考えられてきた腫瘍血管形成の機序である、既存の血管から新しい血管が発芽して伸長する、いわゆる発芽的血管新生の概念から脱却した腫瘍血管形成の分子機序の原理を解明し(図1)、その機序に立脚した新しい腫瘍環境の整備法を見出すための概念を創出することを本研究の目的とする。そして、このような新しい血管形成の分子機序の理解の上で、腫瘍環境の変化と同時に生じる、がん細胞の上皮間葉転換などの悪性化の誘導、あるいはその抑制の機序を解明し(図2)、腫瘍生物学における新しい研究分野の創出につなげる。

また、本研究では、幹細胞生物学の解析法を採用し、腫瘍血管形成における幹細胞制御の重要性を証明する。

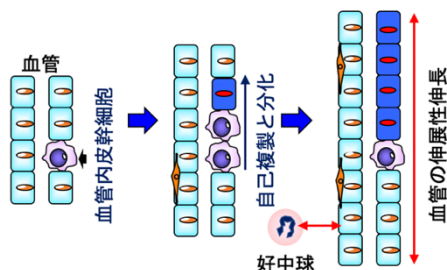


図1 腫瘍における伸展性の血管新生の分子機序解明

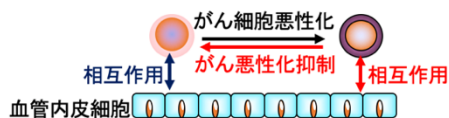


図2 がん悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明

#### 【研究の方法】

本研究では、新規腫瘍血管形成メカニズム「血管の伸展による血管新生」の分子機序の解明(図1)と、がんの悪性化に関わるアンジオクライン機構の解明(図2)の2項目に分けて遂行する。研究項目1では、VEGFシグナル系阻害剤に抵抗性を示す担がんマウスモデルを用いて、腫瘍内の血管と腫瘍環境に存在する血液細胞の質的および量的変化を解析し、いわゆる発芽的血管新生に依存しない血管形成において観察される血管変化と、それを誘導する血液細胞との相互作用を解明する。本研究では、2光子顕微鏡を用いたin vivoイメージングにより、

組織変化を4次元的に捉え、血管形成に関わる新しい分子候補に関し、血管の伸展性に与える影響を解析する。さらに、既存の血管内に存在する血管内皮幹細胞様細胞の腫瘍内での分化・増殖に関する機序にも言及する。研究項目2では、腫瘍血管内皮細胞から分泌される分子の中で、すでにかん細胞の悪性化を誘導すること、逆に悪性化を抑制することが判明しつつある候補分子に関して、遺伝子改変マウスの解析による生理的機能を含め、がん細胞及び微小環境に与える影響を詳細にする。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、血管とがん細胞との相互作用を、血管形成によりもたらされる腫瘍微小環境から解明していく研究である。血管形成単独、がん細胞の悪性化を単独のイベントとして解析する研究は国内外でも行われているが、我々は、血管形成の詳細な分子機序の解明を切り口にして、がん細胞の悪性化進展を解析する。がん細胞と血管系細胞との相互作用を分断させることで、がんの悪性化を抑制するような新しい治療法の開発に資する研究成果が創出することが予想される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Naito H, Iba T, (他 11 名) and Takakura N. TAK1 Prevents Endothelial Apoptosis and Maintains Vascular Integrity. *Dev Cell* 48, 151-166 (2019).
- ・ Kidoya H, Muramatsu F, (他 11 名) and Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis. *Nat Commun.* 10, 1072 (2019).
- ・ Wakabayashi T, Naito H, (他 14 名) and Takakura N. CD157 Marks Tissue-Resident Endothelial Stem Cells with Homeostatic and Regenerative Properties. *Cell Stem Cell* 22, 384-397 (2018).

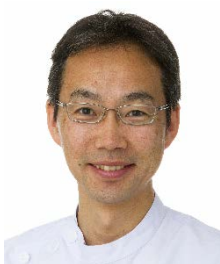
#### 【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 151,300千円

#### 【ホームページ等】

<http://st.biken.osaka-u.ac.jp/>

研究課題名 白血病難治性の分子機構解明と新規治療法の開発



九州大学・大学院医学研究院・教授

まえだ たかひろ

前田 高宏

研究課題番号: 20H05699 研究者番号: 00791972

キーワード: 急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術

【研究の背景・目的】

成人急性白血病の治療成績は、化学療法、分子標的療法、造血幹細胞移植法の進歩にも関わらず、長期生存率は 40%に満たず、新規治療法の開発が急務である。近年の白血病ゲノム解析により、白血病難治性の背景には、細胞および個体レベルでの遺伝子異常があることが明らかとなった。

細胞レベルでの難治性を規定する遺伝子異常として、急性骨髄性白血病 (AML: acute myeloid leukemia) においては、TP53 遺伝子の機能欠失型変異が代表的である。一方、個体レベルでの難治性を規定する要因として、患者個体内での白血病クローンの多様性が挙げられる。遺伝子異常のプロファイルが異なる多種のクローンが個体内に存在することで、治療抵抗性クローンの出現頻度が高まると考えられる。従って、細胞、個体両レベルにおける白血病難治性を克服するためには、各クローンの遺伝子背景に則した薬剤選択、多種のクローンをもれなく駆逐するための、薬剤併用療法のデザインが必要である。

本研究の目的は、CRISPR/Cas9 遺伝子改変技術を用いたスクリーニング法を用いて、白血病難治性の分子メカニズムを解明し、新規治療標的、併用療法の開発に向けた知見を創出することである。

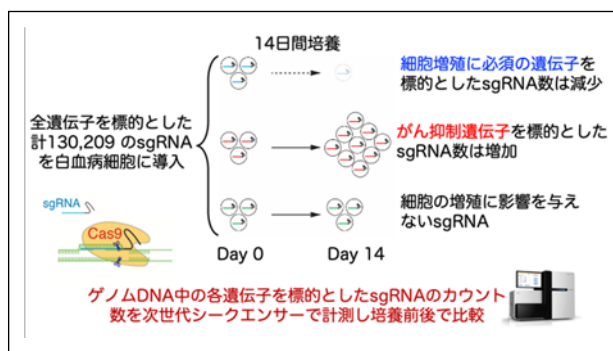


図1 CRISPR/Cas9 スクリーニング

【研究の方法】

特定の遺伝子変異をもつ白血病細胞に特異的な治療標的分子、薬剤耐性因子を網羅的に同定することは、ごく最近まで不可能であったが、CRISPR/Cas9 遺伝子編集技術を応用することで、白血病細胞の生存に関連した遺伝子の合成致死関係、薬剤耐性遺伝子、薬剤併用療法の標的遺伝子を網羅的、かつ機能的に同定することが可能になった (図1)。本研究では、白血病難治性を規定する遺伝子異常を有する白血病

細胞株を用い、各種の白血病治療薬存在下・非存在下で、タンパクをコードする全遺伝子を標的に、CRISPR/Cas9 スクリーニングを行い、新規治療標的、併用療法の候補分子を同定するとともに、難治性の分子メカニズムを解明する。さらに、同定した分子を治療標的とする dTAG 化合物を用いたデグロンによる標的タンパク分解システムを利用し、新規治療法開発に向けた proof of concept (POC) 創出する (図2)。

【期待される成果と意義】

本研究により、難治性白血病に対する新規治療標的の同定、薬剤併用療法法の開発、白血病細胞の増殖、生存、薬剤耐性獲得に関わる分子機構の解明につながる事が期待される。さらに、固形がんを含めた、がん治療全般に応用可能な知見が得られる可能性がある。

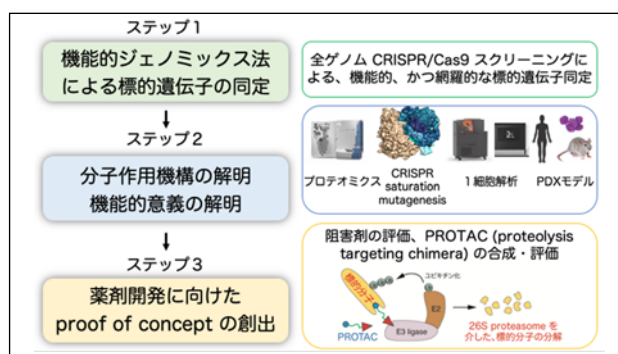


図2 研究の概要

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Masuda T et al. Transcription factors LRF and BCL11A independently repress expression of fetal hemoglobin. *Science*. 2016 Jan 15;351(6270):285-9.
- ・ Yamauchi T et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies leukemia-specific dependence on a pre-mRNA metabolic pathway regulated by DCPS enzyme. *Cancer Cell*. 2018 Mar 12;33(3):386-400.

【研究期間と研究経費】

令和2年度～6年度 151,300 千円

【ホームページ等】

[https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/precision/t\\_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp](https://www.lab.med.kyushu-u.ac.jp/precision/t_maeda@cancer.med.kyushu-u.ac.jp)

## 【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

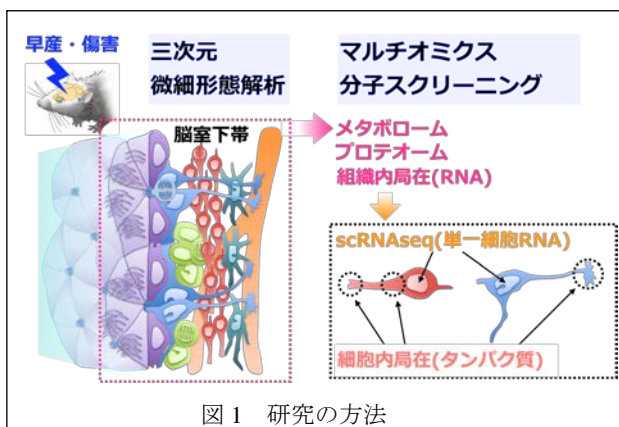


図1 研究の方法

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](mailto:sawamoto@med.nagoya-cu.ac.jp)