

PRESS RELEASE

令和6年3月11日

公立大学法人 名古屋市立大学

自然科学研究機構 生理学研究所

株式会社京都医療設計

日本毛織株式会社

文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、
名古屋教育医療記者会、岡崎市政記者会他と同時発

移動する神経細胞のアクセル・ブレーキを司る構造を発見
—アクセルを強めることで脳傷害後の神経再生に成功—

科学誌「Nature Communications (ネイチャーコミュニケーションズ)」電子版、
公開日時(英国時間 2024年3月9日10時および日本時間3月9日19時)

研究成果の概要

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所の澤本和延教授(生理学研究所兼任)、中嶋智佳子(同特任助教)、および澤田雅人(同講師)らの研究グループは、新潟大学、京都大学、日本毛織(株)、(株)ニッケ・メディカル(現(株)京都医療設計)、などの研究者と共同で、マウスを用いた実験により、**未熟な神経細胞(ニューロン)が移動する際に、進行方向に伸ばした1本の突起の先端がアンテナ兼司令塔としてはたらくこと**を発見しました。さらに、**突起の先端の機能を増強してニューロン移動を促進させることで、傷害脳における神経再生や機能回復に成功**しました。

脳梗塞や脳外傷が生じると、**コンドロイチン硫酸^{*1}**をはじめとする神経再生阻害物質が傷害部位に蓄積し、神経の再生を阻害することが知られています。一方で、生後の脳では神経幹細胞から新しいニューロンが産生され、一本の突起を伸ばしただけの未熟なかたちを保って傷害部位へ向かいますが、十分に移動できず、結果として、脳傷害で失われたニューロンの再生は困難と考えられてきました。

同グループは、移動を終えたニューロンが軸索と呼ばれる突起を伸ばす際に先端に形成する「**成長円錐^{*2}**」という人の手のような構造物が、移動中のニューロンが伸ばす一本の突起の先端にも存在することを発見しました。移動するニューロンの成長円錐は、軸索の成長円錐と同様に、コンドロイチン硫酸の阻害効果を検知すると移動を停止することが分かりました。また、コンドロイチン硫酸のニューロン移動阻害効果を打ち消す**ヘパラン硫酸^{*3}**があると、コンドロイチン硫酸が存在していても移動能力を保てることが分かりました。さらに、コンドロイチン硫酸が蓄積する脳傷害部に、ヘパラン硫酸を含有させた**ゼラチン不織布^{*4}**と呼ばれるバイオマテリアルを移植することにより、ニューロンの移動と再生を促進し、障害された歩行機能を回復させることに成功しました。

本成果は、阻害効果を打ち消すバイオマテリアルの利用によって、脳傷害で失われたニューロン自体を再生できることを示しており、難治性脳疾患に対する画期的な神経再生法の開発につながると期待されます。

本成果は、英国時間 2024 年 3 月 9 日 10 時に、英国科学誌「Nature Communications（ネイチャーコミュニケーションズ）」に掲載されます（日本時間 3 月 9 日 19 時）。

【研究のポイント】

- ・傷害脳で失われたニューロン自体を再生させる方法は現在のところ存在しません。
- ・傷害を受けた脳では、神経幹細胞からつくられた新しいニューロンは、未熟なかたちを保持して傷害部位へ向かいますが、傷害部位に神経再生阻害物質が蓄積しているためうまく移動できず、神経再生や機能回復には至りません。
- ・本研究では、新生ニューロンの突起の先端には成長円錐という構造物があり、移動のアンテナ・司令塔としてはたらくことを発見しました。
- ・ニューロンの成長円錐が阻害物質コンドロイチン硫酸を感知すると移動がとまり、ヘパラン硫酸を感知するとコンドロイチン硫酸が存在していても移動能力を保持していることを見いだしました。
- ・移動促進効果があるヘパラン硫酸を含ませたゼラチン不織布をマウス脳の傷害部位に移植することで、脳内での新生ニューロンの移動・再生を促進し、障害された歩行機能を回復させることに成功しました。
- ・ゼラチン不織布を使って神経再生を促進することに成功した世界初の研究であり、他のタンパク質を含ませることで、応用の拡大が期待できます。

【用語解説】

*1 コンドロイチン硫酸：細胞の周囲にある組織を構成する成分である細胞外マトリックスの一種。周囲の細胞の形態制御や分化制御など生理学的機能をもつほか、神経再生を阻害することが知られている。移動を終えた、成熟中のニューロンでは、コンドロイチン硫酸は軸索先端にある成長円錐(*2 参照)の動きを止めることで、軸索の伸長を止めることが知られている。

*2 成長円錐：移動を終えたニューロンの細胞体から伸びる突起（軸索）の先端にあるアメーバ状の構造物。成長円錐は周囲の分子との相互作用を通じて、軸索の先導役として働き、伸長方向を決定する。成熟ニューロンが神経ネットワークを形成するときに標的に向かって突起を伸ばす過程で重要な構造物である。

*3 ヘパラン硫酸：細胞外マトリックスの一種である。コンドロイチン硫酸(*1 参照)の軸索の成長円錐に対する阻害効果を打ち消すことが可能。

*4 ゼラチン不織布：ゼラチンファイバーからなる不織布。生体適合性および生体分解能にすぐれているバイオマテリアル（生体材料）。移植された組織と相互作用した後分解される。日本毛織（株）および（株）ニッケ・メディカルが開発。

【背景】

脳損傷などの傷害が起こると、神経幹細胞からつくられた未熟なニューロンは、進行方向に一本の突起を伸ばした未熟な形態で傷害部位へ移動し、失われたニューロンを補うことで脳を再生しようとします。しかし、傷害部ではニューロンは移動しにくいと、神経機能の回復には至りません。同グループはこれまでに、傷害部におけるニューロンの移動メカニズムを解明してきました。さらに、ニューロンの移動を促進することにより神経機能が回復することを明らかにしてきました。ニューロンが移動するしくみを理解することは、新しい神経再生法の開発のために非常に重要です。

移動を終えたニューロンは、軸索と呼ばれる長い突起を伸長させて他のニューロンと接続することによって回路を形成します。軸索の先端にある成長円錐は、その伸長方向を決定しながら軸索を牽引する重要な働きをしています。移動する未熟なニューロンが伸ばす一本の突起の先端にも、軸索の成長円錐とよく似た構造があることは古くから知られていましたが、そのかたちや動き方、機能については解明されていませんでした。

【研究の成果】

本研究ではまず、生後の脳でつくられる未熟なニューロンの突起の先端部分を、成熟中のニューロンが伸長する軸索の成長円錐と比較しました。顕微鏡を用いたライブイメージングによる観察や分子発現の解析から、両者はよく似たかたちと動き方を示し、共にコンドロイチン硫酸・ヘパラン硫酸の受容体である PTP シグマを発現することがわかりました。以上の結果から、移動する未熟なニューロンの先端には、軸索の先端と同様に成長円錐が存在することがわかりました。

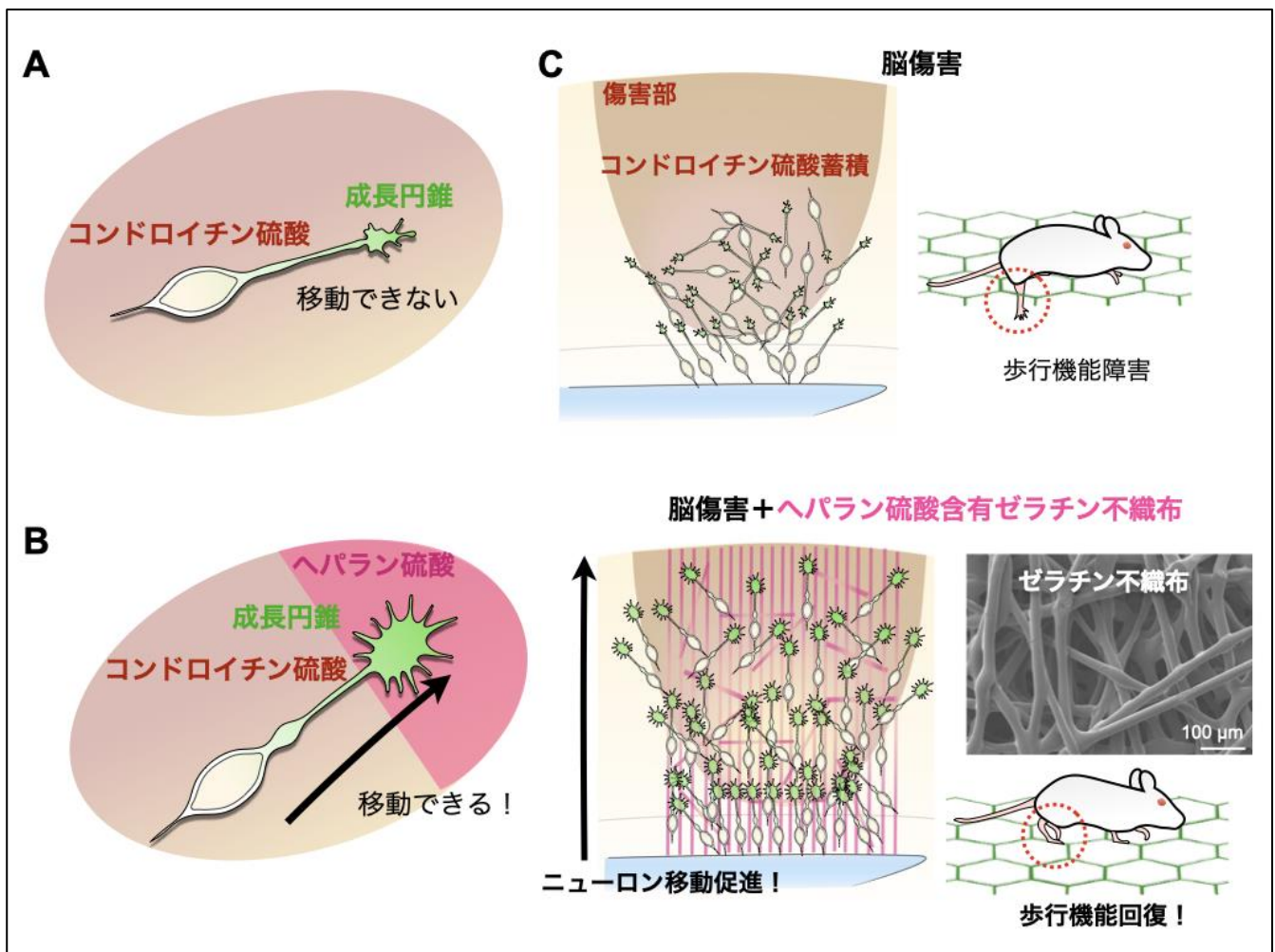
次に、移動するニューロンにおける成長円錐の機能を調べました。成長円錐は、コンドロイチン硫酸に触れると縮み、ニューロンの移動も止まることが判明し、このしくみが脳傷害部位におけるニューロン移動の抑制に関わっていると考えられました(図 A)。また、コンドロイチン硫酸が成長円錐の PTP シグマに結合することで生じるこのような移動抑制効果は、ヘパラン硫酸が結合することで弱まり、結果として成長円錐が広がるため、ニューロン移動が可能になることもわかりました(図 B)。これらの結果から、移動するニューロンの成長円錐は、ニューロン移動のための分子を認識するアンテナとしてはたらくと共に、移動を制御する司令塔として機能していることが明らかになりました。

最後に、コンドロイチン硫酸が蓄積したマウスの脳傷害部に、ヘパラン硫酸を含有させたゼラチン不織布を移植して、脳内でのニューロンの移動について解析しました。多くのゼラチンファイバーが折り重なってできたゼラチン不織布は、ファイバー間のすきまを保つ構造となっています。新生ニューロンはヘパラン硫酸を含むゼラチンファイバーに沿って移動しつつ、すきまを通り抜けて、脳の表層まで移動することができました。また、移植1ヶ月後のマウス脳では、成熟ニューロンの再生が促進していました。さらに、マウスの歩行機能を評価したところ、正常マウスと同程度まで回復したことが明らかになりました(図 C)。

これらの結果から、移動するニューロンの先端には成長円錐が存在し、脳傷害後のニューロンの移動・再生および歩行機能回復に重要であることがわかりました。また、ニューロン移動に最適なバイオマテリアルを用いることで、傷害脳の機能再生が可能であることが明らかになりました。

【研究の意義と今後の展開や社会的意義など】

脳に内在する幹細胞を用いたニューロン再生方法を開発する上で、生後につられる新しいニューロンについての基礎的な理解は欠かせません。今回、これまで未解明であった、移動する未熟なニューロンの先端構造すなわち成長円錐の機能を明らかにしました。我々が開発に成功した、成長円錐の伸展を促進するゼラチン不織布（バイオマテリアル）の移植によって新生ニューロンの移動と機能回復を促進する技術は、新しい再生医療の基盤となることが期待されます。



図：本研究の成果

© 2024 Nakajima et al. Originally published in Nature Communications

DOI 番号：10.1038/s41467-024-45825-8

- A. 新生ニューロンの先端にある成長円錐（緑色）がコンドロイチン硫酸（茶色）に触れると、成長円錐が退縮し、ニューロンは移動できない。
- B. 新生ニューロンの成長円錐（緑色）がヘパラン硫酸（桃色）に触れると、成長円錐が伸展し、ニューロンが移動できるようになる。
- C. 脳傷害部に移植したバイオマテリアルによる効果の概要図。ヘパラン硫酸を含有させたゼラチン不織布（概要図のピンク線、および走査電子顕微鏡像）を脳傷害部に移植すると、新生ニューロンは成長円錐（緑色）を伸展させて脳の表層部に向かって移動し、マウスの歩行機能を回復させる。治療を施さないマウスは歩行障害を示し、足が網から滑落する（赤点線丸）。

【研究助成】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の再生医療実現拠点ネットワークプログラム「幹細胞・再生医学イノベーション創出プログラム」研究開発事業における「脳細胞の移動・再生促進技術の開発」（研究開発代表者：澤本和延）、革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「ニューロン移動による傷害脳の適応・修復機構とその操作技術」（研究開発代表者：澤本和延）、日本学術振興会研究拠点形成事業 先端拠点形成型 国際ニューロン新生研究拠点（日本側拠点機関／日本側コーディネーター：澤本和延）、文部科学省・日本学術振興会科学研究費補助金、三菱財団、武田科学振興財団、キヤノン財団などによる助成を受けて行われました。

【論文タイトル】

Identification of the growth cone as a driver and probe of neuronal migration in the injured brain

【著者】

中嶋智佳子^{a,1}、澤田雅人^{a,b,1}、梅田恵里香^a、高木佑真^a、中島徳彦^a、久保山和哉^a、金子奈穂子^{a,c}、山本悟暁^a、中村春野^a、島田直樹^d、中村耕一郎^e、松野久美子^{d,f}、上杉昭二^e、Nynke A. Vepřek^g、Florian Küllmer^h、Veselin Nasufović^h、内山博允ⁱ、中田克ⁱ、大塚祐二ⁱ、伊藤泰行^j、Vicente Herranz-Pérez^k、José Manuel García-Verdugo^k、大野伸彦^{l,m}、Hans-Dieter Arndtⁿ、Dirk Trauner^{h,n}、田畑泰彦^f、五十嵐道弘^j、澤本和延^{a,b,2}

a 名古屋市立大学大学院医学研究科 脳神経科学研究科 神経発達・再生医学分野

b 生理学研究所 神経発達・再生機構研究部門

c 同志社大学大学院脳科学研究科 神経再生機構部門

- d 日本毛織（株） 研究開発センター
 - e （株）ニッケ・メディカル 医療機器事業部（現（株）京都医療設計）
 - f 京都大学 ウィルス・再生医科学研究所 再生組織構築研究部門 生体材料学分野
 - g Department of Chemistry, New York University
 - h Institute for Organic Chemistry and Macromolecular, Friedrich Schiller University Jena
 - i （株）東レリサーチセンター 構造化学研究部
 - j 新潟大学 医歯学総合研究科 分子細胞機能学分野
 - k Laboratory of Comparative Neurobiology, Cavanilles Institute, CIBERNED, University of Valencia
 - l 自治医科大学 医学部 解剖学講座 組織学部門
 - m 生理学研究所 超微形態研究部門
 - n Department of Systems Pharmacology and Translational Therapeutics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
- 1 共同筆頭著者 2 責任著者

【掲載学術誌】

学術誌名 Nature Communications（ネイチャーコミュニケーションズ）

DOI 番号：10.1038/s41467-024-45825-8

【研究に関するお問い合わせ】

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経科学研究所 教授 澤本和延

〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

【報道に関するお問い合わせ】

名古屋市立大学 病院管理部経営課

愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL：052-858-7528 FAX：052-858-7537

E-mail：hpkouhou@sec.nagoya-cu.ac.jp

KYOTO MEDICAL PLANNING

NIKKE

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化推進室（広報）

愛知県岡崎市明大寺町字西郷中 3 8

TEL : 0564-55-7722

E-mail: pub-adm@nips.ac.jp

連携できる企業様でご関心をお持ちいただける場合のご連絡につきましては、下記の問い合わせ先にて承ります。

【産学連携・共同研究等に関するお問い合わせ】

名古屋市立大学 教育研究部学術課

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8309 FAX : 052-841-0261

E-mail : ncu-innovation@sec.nagoya-cu.ac.jp

【ゼラチン不織布に関するお問い合わせ】

KYOTO MEDICAL PLANNING

株式会社京都医療設計

取締役 兼 研究開発部長 山田 博一

TEL : 075-594-5598

E-mail : h.yamada@kyoto-mp.co.jp

NIKKE

日本毛織株式会社 研究開発センター

センター長 渡邊 国昭

TEL : 079-431-2105

E-mail : nrdc@nikke.co.jp