

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

【研究目的】

近年、胎児や新生児だけでなく、大人の脳においても新しい神経の細胞がつくられていることがわかってきた。脳は一度傷つくと治らないと考えられてきたが、動物を使った実験によって、高い再生能力があることが明らかになった。本研究課題は、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た。本研究によって脳が元来持つ修復能力を利用した再生誘導が可能になれば、より安全で治療効果の高い再生医療が期待できる。この目的の達成のため、以下3項目の研究テーマを設定し、各年度について以下を目標とした。

- 1) 脳室下帯神経幹細胞による神経再生過程の観察
 - ・虚血性脳傷害モデルの作成の準備 (H22)
 - ・虚血性脳傷害モデル動物における再生過程の解析 (H23)
 - ・二光子顕微鏡を用いた嗅球ニューロン再生過程の観察 (H23)
 - ・ゼブラフィッシュ脳傷害モデルにおける再生過程の解析 (H23)
 - ・脳室下帯で産生されて移動する前駆細胞と周囲の構造物との関係の解明 (H24)
- 2) 神経再生機構の探索
 - ・Girdin 相互作用蛋白質の検索 (H22-23)
 - ・前駆細胞の移動を制御する分子機構の解明 (H24)
 - ・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とした解析 (H25)
- 3) 神経再生機構の操作
 - ・再生促進効果が期待できる薬剤または遺伝子をマウス虚血モデルへ投与する方法を検討 (H23)
 - ・脳室下帯由来の前駆細胞の移動または分化を促進することにより再生を誘導できるかどうかを検討 (H24)
 - ・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の検討 (H25)

【総合評価】	
<input type="radio"/>	特に優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>本研究計画は以下の3項目を目標に設定して、成熟後の脳内における神経細胞の再生機構の記述、分子機構の同定、再生機構の操作を目指したものである。</p> <p>項目1. 脳室下帯神経幹細胞による神経再生過程の観察 項目2. 神経再生に関与する分子機構の探索 項目3. 神経再生機構の操作技術の開発</p> <p>これら3項目において、本研究では予定された計画に従って実験が効率的に行われ、また得られた成果も当初の計画どおり、あるいはそれを上回るものである。更に研究計画立案時には予想していなかった成果も得られていることから、特に優れた成果が得られたと考える。具体的には</p> <p>○項目1に関連して、生きた脳での神経細胞の新生過程を二光子顕微鏡により観察し、感覚刺激により細胞が死んだ場所に同じ種類の新しい細胞が加わることを発見した。また、脳梗塞や脳室周囲白質軟化症のモデルマウスを作製し、脳室下帯で作られる細胞がどのようにして脳内の傷害を受けた部分に移動し、成熟していくかの観察に成功したこと、などが挙げられる。</p> <p>○項目2に関連して、神経細胞の移動に関与する分子である Girdin に結合する蛋白質の検索から、GMIP を同定し、その機能は移動中の神経細胞の移動を調整するためのブレーキとして働いていることを発見したことなどが挙げられる。</p> <p>○項目3に関連して、脳室周囲白質軟化症のモデルマウスでは、脳室下帯で細胞の増殖が起き、その細胞が傷害部へ移動することを発見したが、これらの細胞の成熟はオリゴデンドロサイトの成熟を促進することが知られていた薬剤の投与によって促進されることを見出したこと、などが挙げられる。</p>	

② 目的の達成状況	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 所期の目的が (<input checked="" type="checkbox"/> 全て達成された <input type="checkbox"/> 一部達成された <input type="checkbox"/> 達成されなかった) 	
<p>研究は全体として非常に順調に進捗し、所期の目的はほぼ全て達成された。</p>	

③ 研究の成果	
<ul style="list-style-type: none"> ・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (<input checked="" type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない) 	

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input checked="" type="checkbox"/>創出された ・ <input type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)
<p>研究項目 1 に関連して、生きた脳での神経細胞の新生過程を二光子顕微鏡を用いて継時的に観察する技術を確立したことは、生体内での神経再生の観察・評価の方法論という意味で重要な研究であり、優位性が認められる。またその方法によって得られた感覚刺激により細胞が死んだ場所に同じ種類の新しい細胞が加わることという発見はブレイクスルーと呼ぶべき重要な発見と思われる。</p> <p>当初の目的の他に得られた成果として、ゼブラフィッシュ脳内での新生神経細胞の解析技術を基盤として、ゼブラフィッシュの脳室下帯での発現が左右で異なる分子をスクリーニングし、Myt1 分子の発現に左右差があり、このような分子発現の非対称性が左右の嗅球の機能的差異を生み出していることを示唆する知見を得たことが挙げられる。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>本研究課題によって生み出された成果は、関連する研究分野の進展に大きく寄与すると考えられる。また、神経系の疾患に対する治療方策として、脳に内在する神経幹細胞を再賦活化して、機能的な神経回路の再構成を行うという戦略は魅力的なものであり、移植医療の研究と並行して推進すべきである。本研究課題は、脳室下帯に存在する神経幹細胞の分化成熟過程に関する基礎的研究を通じて、このような分野の発展、更に臨床応用へとつながる事が期待でき、社会的課題の解決への貢献が見込まれる。</p>

<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input checked="" type="checkbox"/>行われた ・ <input type="checkbox"/>行われなかった)
<p>当初の研究計画は多岐にわたっており、中間時点で指摘事項に目的を絞るべきとあったが、計画からいくつかの項目を整理することで適切な対応がなされており、実際に平成 24 年度までの研究進捗状況を見てもそれぞれの項目において順調な研究の進展が見られた。</p> <p>研究実施体制としては、助教 2 名、特任助教 2 名によるチーム体制が取られており、研究を効率良く推進することができたように思える。</p> <p>研究マネジメントにおいては、各研究項目について、機器の効率的な活用、他研究室との連携体制の構築など、適切な対応がなされた。</p>

助成金の研究機器の購入、消耗品の購入、人件費などに対する使用に特に問題はない。購入されたレーザー走査顕微鏡などの高額機器も有効に活用された。査読のある学術誌への論文掲載は 22 件と活発になされており、学会発表数も十分である。国民との科学技術対話に関しては、新聞やテレビへの研究内容の紹介も多くなされており、適切な情報発信がなされている。