

ニューラルネットワークモデル検証のための神経細胞三次元培養

研究代表者

味岡逸樹 東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター



1. 研究の背景と達成目標

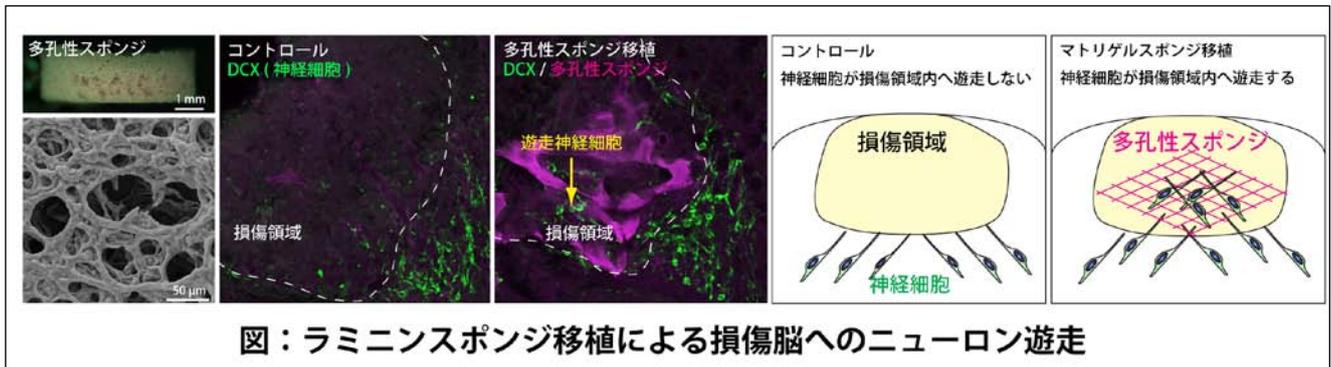
急速な少子高齢化が進む先進国にとって、脳科学研究の発展が社会に与える影響は計り知れない。例えば、精神神経疾患の克服、人工知能ロボットによる労働軽減などの需要の大きい社会問題と直結するため、脳科学研究の最前線にはアカデミアだけでなく産業界も注目をしている。近年、日米欧が、ヒトゲノム計画に匹敵する規模の国家的プロジェクト、「脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト」を開始し、近い将来に神経回路網と神経機能の関連が網羅的に明らかになると予想される。一方で、神経回路網を人為的に操作する技術の発展は、ニューロン（神経細胞）を自由に培養する技術開発が立ち遅れていることもあり、ブレークスルーを産み出す研究が待ち望まれている。本研究では、私たちが独自に見いだした「ニューロンが増殖しうる」という発見を基に (Ajioka et al., *Cell*, 2007)、興奮性ニューロンと抑制性ニューロンを三次元的に培養する技術の開発、および、損傷した生体内の脳にニューロンを配置させる技術の開発に挑む。このような技術が確立できれば、理論研究の枠に収まっていたニューラルネットワークモデル等を実験的に検証することも可能になり、医学研究という枠を超えて、脳科学研究全体の発展に貢献できることが期待される。

2. 主な研究成果と社会、学術へのインパクト

- ・ (研究成果) 興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの細胞株樹立方法を確立した
- ・ (研究成果) 生体内でニューロンを配置させるためのバイオマテリアルを開発した
- ・ (研究成果) 損傷した生体内の脳にニューロンを配置させることに成功した
- ・ (社会へのインパクト) 実現困難と考えられている脳の再生医療実現化への第一歩となった
- ・ (学術へのインパクト) ニューロンを人為的に操作することで神経回路網の機能解明につながる

3. 研究成果

- ① 癌抑制遺伝子 **Rb** とそのファミリー遺伝子 (**p107**, **p130**) を特定のニューロンへ分化する運命決定直後に不活化するシステムを構築し、大脳の興奮性ニューロンおよび抑制性ニューロン由来の細胞株を樹立した。
- ② 細胞外マトリックスであるラミニンを材料とした多孔性スポンジを凍結乾燥法により作製し、損傷脳へ移植した。その解析の結果、ラミニンスポンジ移植群で新生ニューロンが損傷領域内へと遊走し、対照のゼラチンスポンジ移植群では遊走しなかったことから、損傷脳へのニューロン配置にはラミニンを材料とした人工足場移植が有効であると明らかになった(図)。



4. 今後の展開

損傷した脳の再生医療に関する研究への展開を図る一方、ニューラルネットワークモデルの検証にもチャレンジし、学際的な展開を図る。

5. 発表実績

【論文発表】(*責任著者)

1. **Ajioka I***#, Jinnou H#, Okada K, Sawada M, Saitoh S, Sawamoto K* (#equal contributor)
“Enhancement of neuroblast migration into the injured cerebral cortex using laminin-containing porous sponge”
Tissue Eng Part A, 21:193-201, 2015.
2. **Ajioka I*** (review)
“Coordination of proliferation and neuronal differentiation by the retinoblastoma protein family”
Dev Growth Differ 56:324-334, 2014.
3. Oshikawa M, Okada K, Nakajima K, **Ajioka I***
“Cortical excitatory neurons become protected from cell division during neurogenesis in an Rb family-dependent manner”
Development 140:2310-2320, 2013.

【招待講演】

4. **Ajioka I** (シンポジスト)
“Neurobiology and biomaterial engineering for the proliferation of neurons and brain regeneration”
The 38th SBNeC Neuroscience Meeting, Buzios, Brazil, September 10-13, 2014
5. **Ajioka I** (Invited Speaker)
“How does neurons become post-mitotic during development”
SfN Singapore Chapter, Singapore, June 5, 2013
6. **Ajioka I** (Invited Speaker)
“The role of chromatin remodeling factor for retinogenesis and retinoblastoma development”
Gordon Research Conference on Visual System Development. New London, USA, August 19-24, 2012

【特許出願】

7. **味岡逸樹** 「中枢神経系神経細胞に由来する細胞株及びその樹立方法」 特願 2013-269837