

# 新生神経細胞の病的凝縮に対する移動能向上の効果

松下勝義<sup>1</sup>, 松本真実<sup>2</sup>, 澤本和延<sup>2</sup>, 藤本仰一<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 広島大学 統合生命科学研究科, <sup>2</sup> 名古屋市立大学 医学研究科

## 概要

成人脳においても、深部領域では新たなニューロン（新生ニューロン）が誕生する。しかしこれらの新生ニューロンは脳損傷部位への侵入が難しく、自然には損傷修復に寄与できない。最近、松本らはニューロン侵入の障害がニューロンの凝集に起因することを発見した[1]。さらに、分子的な接着強化によりニューロン間の強い接着が生じると実証した。この凝集を解決することが脳損傷の修復に寄与する可能性がある。本論文では、簡便な解決策として、ニューロン移動能を促進する治療法を検証した。我々の結果は、移動促進治療の可能性を示唆する。さらに松本らが提案した接着強化の直接的解決策との併用が効果的である。

## Effects of Motility Enhancement on Pathological Aggregation of New Neuron

Katsuyoshi Matsushita<sup>1</sup>, Mami Matsumoto<sup>2</sup>, Kazunobu Sawamoto<sup>2</sup>, Koichi Fujimoto<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University,

<sup>2</sup>Graduate School of Medicine, Nagoya City University

## Abstract

New neurons are born in a deep region, even in the adult brain. The new neurons hardly invade the brain-injured region and, therefore, they cannot spontaneously repair the injury. Recently, Matsumoto *et al.* found that the invasion dysfunction of these neurons originates from neuron aggregation [1]. Furthermore, they demonstrated that pathological adhesion of neurons occurs due to the strengthening of molecular adhesion. Solving this aggregation may contribute to the repair of brain injury. In the present paper, as a simple solution, we examine the treatment that enhances neuron motility. Our results imply that the treatment is possible. Furthermore, it suggests that the treatment, combined with a direct solution of adhesion strengthening discussed by Matumoto *et al.*, is effective.

## 1 導入

ニューロンは、高度に機能化された脳の自己組織化を可能にするほど優れた移動能を有する。出生後のヒトの脳でも、新しいニューロン（新生ニューロン）が誕生し、脳損傷を修復する潜在能力があると考えられている[2]。この新生ニューロンは脳の深部領域で生まれるため、損傷領域へのニューロンの供給には長距離を踏破する移動能が不可欠となる。実際に新生ニューロンは高い長距離移動能を有することが知られている[3]。そのため、近年、その移動能

を利用した損傷部位へのニューロン供給の研究が盛んに行われている[4, 5]。

これまでの研究で新生ニューロンは損傷領域への侵入障害を示すことが報告されている。例えば松本らは、損傷部位付近での新生ニューロンの凝集が侵入障害を引き起こすことを発見した[1]。さらに、この研究で接着分子PSA-NCAM[6]が、その接着が強まることで機能不全に陥ることを示した[7]。この発見は接着の強化は既に遊走障害の起源として知られていたことと符合する[8]。実際、治療によって接着

を弱めると損傷部位への新生ニューロンの侵入する。

ニューロンの凝集に対する簡便な解決策として、ニューロンの移動能を高める治療法が考えられる。実際に近年、ニューロンの移動を促進、誘導する様々な治療法が著しく進歩し、成果を上げている [9, 10]。治療への応用を検討するため、モデルに基づいて移動能が凝集状態に及ぼす効果を調べた。

## 2 手法

本研究で我々は二次元セルラーポツツ模型 [11–13] を利用し新生ニューロンの移動のシミュレーションを行う。図 1 にその模型でのシミュレーションのスナップショットを示している。この模型は、脳内のグリア細胞が作るパイプを通る新生ニューロンの鎖状移動 (chain migration) を模したものである。パイプは図の  $x$  軸方向に延びており、周期境界条件が課している。 $y$  軸側の境界にはランダムなグリア細胞を模した障害物が配置され、新生ニューロンはこの障害を通過できない状況である。この状況は実際のマウス脳内での観察に基づいて作られた [4]。

これらの新生ニューロンは図 1 中の矢印で示される移動能ベクトルを有している。この移動能ベクトルはニューロンの持つ成長円錐側がベクトルの向く先、細胞体側が逆側になるようにしている [5]。ニューロン同士は互いに接触したとき、その接触により移動能ベクトルの向きに進む。このような移動機構は、ニューロン同士の機械的接触を介した相互認識を反映する。そのため、実際に移動するニューロンは図 1(a) に示すように互いに機械的接触を保つ移動方向に延びた鎖を形成する。

この移動機構では細胞間の接着が機械的接触を制御することから、移動と接着が密接に相互に影響する。この影響により接着の強化による図 1(b) のような凝集はニューロンの凝集は移動の乱れを引き起こしてしまう。逆に、ニューロンの移動能の向上は、集団移動における凝集効果を解消する可能性がある。本研究は、このような効果の存在を確認した。

## 3 結果

本研究では、新生ニューロンの移動能の向上がニューロン凝集に及ぼす影響について検討した。結果としては期待された通り移動能の向上は、接着強化で凝集の下においてもニューロン移動の秩序化を促進できた。その移動能の範囲には上限と下限が存在し比較的小さいので、その点は応用上の注意が必要

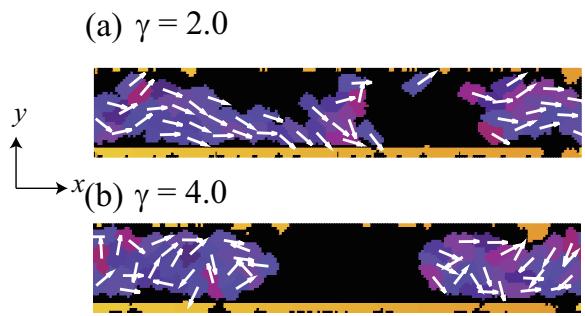


Fig. 1: シミュレーションで得られた移動中の典型的なニューロン配置で (a) 正常な接着の場合と (b) 接着が異常に強い場合に対応する ( $\gamma$  は接着の強さに対応する数値)。新生ニューロン、グリア細胞、細胞間マトリクスがそれぞれ紫のドメイン、黄色のドメイン、黒のドメインで表現されている。各ニューロンの矢印はそれらのニューロンの成長円錐の向きを表している。

となる。

集団速度への影響は接着強化が抑制された方が大きな効果が出る。また接着が抑制できた方が移動能が比較的小さくとも移動が秩序化する。そのためニューロン凝集の問題に対する解決策は、移動能の向上とともに接着の正常化を同時にすることが望ましい。このような正常化法は先行研究で既に報告されており [1]、その方法の重要性は本研究からも支持される。

## References

- [1] M. Matsumoto *et al.*, EMBO Mol. Med. **16**, 1228 (2024).
- [2] K. Obernier and A. Alvarez-Buylla, Development **146**, dev156059 (2019).
- [3] C. Lois and A. Alvarez-Buylla, Science **264**, 1145 (1994).
- [4] M. Sawada and K. Sawamoto, The Keio Journal of Medicine **62**, 13 (2013).
- [5] N. Kaneko, M. Sawada, and K. Sawamoto, J. Neurochem. **141**, 835 (2017).
- [6] U. Rutishauser, Nat. Rev. Neurosci. **9**, 26 (2008).
- [7] F. Doetsch, J. M. García-Verdugo, and A. Alvarez-Buylla, J. Neurosci. **17**, 5046 (1997).
- [8] C. P. Johnson and D. E. L. I. Fujimoto, U. Rutishauser, J. Biol. Chem. **280**, 137 (2005).
- [9] I. Ajioka *et al.*, Tissue Engineering Part A **21**, 193 (2015).
- [10] T. Fujioka *et al.*, EBioMedicine **16**, 195 (2017).
- [11] F. Graner and J. A. Glazier, Phys. Rev. Lett. **69**, 2013 (1992).
- [12] K. Matsushita, Phys. Rev. E **95**, 032415 (2017).
- [13] K. Matsushita, T. Arakaki, and K. Fujimoto, J. Phys. Soc. Jpn. **93**, 114801 (2024).