



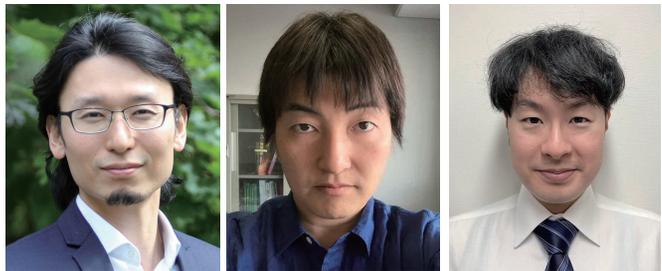
第31回（2024年度）研究助成

3月2日、ホテルオークラ神戸において2024年度、第31回研究助成授与式を行います。

昨年令和6年8月20日より10月15日までの約2か月間にご申請いただいた研究課題より、右3名の先生方の研究課題を採択させていただきました。選考については、7名の選考委員が公正かつ公平に審査し、各々の評価を選考委員長が選考規程にそってまとめた結果です。その結果を受け、今年1月22日、理事会において各々100万円を助成金として授与することに決めました。

研究助成事業は、当財団の要の事業であり、設立後翌年1994年度より現在まで毎年公募を行ってきました。公募による研究助成は、この度2024年度で31回目、初回からの申請数は738件、うち贈呈数が118件、助成金の総額は1億430万円になります。

当財団の助成は、当財団賛助会員の会費とご寄付が原資です。財団設立時より毎年、会費を納めてくださっている方、ご寄付を送り続けてくださっている方、病気の原因解明のための研究に、とご遺贈くださる方、そのような方々お一人お一人のおかげによりまして、現在まで継続して行うことができました。



(写真左より / 敬称略)

難波 隆志 (なんば たかし)
藤田医科大学医学部発生学講座 教授

鈴木 匠 (すずき たくみ)
茨城大学基礎自然科学野生理学 / 発生学教室 准教授

内上 寛一 (うちがみ ひろかず)
国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部
リサーチフェロー

ヒト脳形成に対する脳脊髄液の役割を解明し、 脳形成障害の病因を解明する

難波 隆志

この度は第31回（2024年度）研究助成に採択いただき、財団関係者と賛助会員の皆様に厚く御礼申し上げます。皆様のサポートのおかげで、本研究課題を進められることに深く感謝するとともに、二分脊椎症・水頭症をはじめとした脳形成障害の病因解明へ向けて奮励努力していくとの決意を新たにしています。

私は順天堂大学医学部解剖学教室で神経発生の研究を行い、それを基に早稲田大学で学位を取得し、その後紆余曲折を得ながら縁あってフィンランドのヘルシンキ大学で研究室を主宰することになりました。2024年からは藤田医科大学医学部発生学講座を主宰させていただくことになりました。日本、ドイツ、フィンランドと渡り歩いてきましたが、一貫して神経・脳発生の研究に従事し、最近ではヒト脳の進化と脳形成障害を含む神経発達障害に着目して研究を行っています。

「脳」というと一般的にはニューロンやグリア細胞が存在する脳実質のイメージを持たれることが多いかと思われます。しかしながら、脳の別の構成要素である脳脊髄液に関してはあまり注目されておらず、研究が進んでおりません。本研究課題は脳脊髄液の脳新皮質の発生をどのように制御しているのかを解明することを目的としています。ヒトの脳新皮質はほかの哺乳類と比較して非常に大きいことが知られています。このような大きな脳新皮質はヒトがその進化の過程で獲得してきたと考えられます。ですので、ヒトの脳新皮質の発生には他の動物にはない「ヒトならではの」要素があると考えられ、その要素の一つにヒト神経幹細胞に特徴的な細胞内代謝による幹細胞増殖・分化の制御があるということをお我々は世界に先駆けて示してきました。適切な細胞内代謝活動を維持するためには、細胞外から必要な代謝産物（糖やアミノ酸など）を取り込む必要があります。そこで、私は細胞外の代謝産物供給源としての役割が脳脊髄液にあるという仮説を立てました。それでは脳脊髄液はどのようにしてヒ

ト神経幹細胞の脳新皮質の発育しているのか？脳脊髄液はヒト脳の中にある脳室と呼ばれる空間を満たしており、その脳室の壁には神経幹細胞が並んでいます。すなわち脳脊髄液は

神経幹細胞に直接働きかけることができると考えられます。予備実験として、脳脊髄液をヒト中絶胎児とマウスなどの他の哺乳類の胎児から採取し、質量分析計を用いたメタボロミクスによってヒト胎児脳脊髄液に特徴的に含まれている代謝産物を複数同定しました。このデータを基に、本研究課題では同定した代謝産物の神経幹細胞への影響を観察していこうと考えています。具体的にはヒト神経幹細胞をそれらの代謝産物の存在下で培養し、細胞増殖及び分化能を免疫染色法などを用いて観察することにより、神経幹細胞の増殖・分化に与える代謝産物を同定します。

一般的に、二分脊椎症・水頭症をはじめとした脳形成障害は根本的な治療が難しいと言われていています。ただし二分脊椎症に対する葉酸の予防的効果や、フェニルケトン尿症に対する低フェニルアラニン食など細胞内代謝を標的にした戦略が存在することからもわかるように、細胞内代謝は二分脊椎症・水頭症をはじめとした脳形成障害の新規治療・診断戦略開発に結びつく可能性が高いと考えます。本研究課題で着目する脳脊髄液中の代謝産物が新たな治療・診断戦略の開発に結びつき、最終的に患者様とご家族の生活の質が向上することを目指して研究を進めていきたいと考えています。



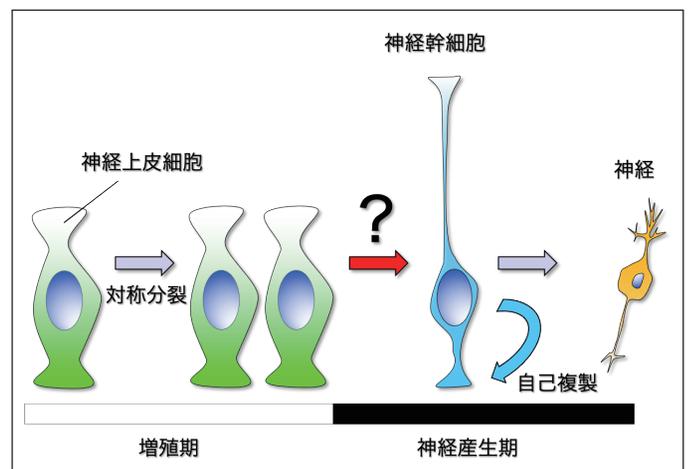
二分脊椎・水頭症を始めとした脳形成障害の病因解明と新規診断・治療法の開発へ

神経上皮細胞から神経幹細胞への分化 タイミングを決定する分子機構の理解

鈴木 匠

この度は、日本二分脊椎・水頭症研究振興財団の第31回（2024年度）研究助成に採択いただき、財団関係者の皆様、賛助会員の皆様、貴重なご寄付を賜りました皆様に心から御礼申し上げます。

私は、動物が成長していく過程で、どのようにして機能的な脳神経系が出来上がっていくのか？という問題に取り組んでいます。脳神経系の機能は、神経幹細胞が多種多様な神経細胞を大量に生み出し、それらの神経細胞が連絡し合って回



路を形成することによって実現されています。このように正常に機能する神経回路の構築には、適正な数の神経細胞が必要とされており、神経細胞が過剰に存在しても不足していても異常な回路が形成されてしまい、脳神経系における情報処理に不具合が生じてしまいます。では、どのようにして適正量の神経が供給されているのでしょうか？この問いかけに答えるため、私の研究室では、神経幹細胞に注目しています。

哺乳類では、胎児期に、神経上皮細胞と呼ばれる細胞が対称分裂によって十分な量にまで増殖し、やがて、神経幹細胞に分化して神経の供給を開始します。神経上皮細胞の数は神経幹細胞の数として反映され、最終的な神経の供給量を決めることから、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化時期は厳密に制御されていると考えられます。ごく最近、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化時期が異常になると胎児期水頭症を発症することが報告され、この疾患における知的障害の原因は、神経幹細胞の不足による神経細胞の供給不全であるという考え方が提案されました。このような重篤な疾病と密接に関係することから、正しい時期に神経上皮細胞を神経幹細胞へと分化させるメカニズムの重要性が認識され始めています。

従来、脳神経系の発生メカニズム研究にはマウスが用いられてきました。しかし、胎児期のマウスには複数種の神経幹細胞が存在することが判明し、神経上皮細胞の時点で不均一の集団である可能性があり、効率のよい解析が困難だと考えられました。そこで、別の解析モデルとして、ショウジョウ

バエ視覚中枢神経系に注目しました。このハエ視覚中枢では、神経上皮細胞は対称分裂により増殖し、やがて分裂を停止して神経幹細胞に分化します。この分化は、視覚中枢の基部側から側方側に向かって、順に一細胞列ごとに同調し、波状に進行するため「分化の波」と呼ばれ、ほとんどの神経上皮細胞において観察されることが知られています。このため、ハエ視覚中枢は、神経上皮細胞から幹細胞への分化時期を決定する分子機構の研究に適した理想的な解析モデルであると言えます。

私たちの研究グループは、神経上皮細胞で機能している遺伝子を網羅的に探索し、ピット・ホブキンス症候群の原因遺伝子として知られる TCF4 が、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化を正しく完了させる役割を持つことを報告してきました。これまでの研究の中で、分化の波の通過前後で、細胞内における核膜孔複合体タンパク質（NPC タンパク質）の局在が変化することを発見しています。NPC タンパク質の一種は、神経上皮細胞では核膜上に観察されますが、神経幹細胞では、核の中心付近で観察されます。NPC タンパク質は、遺伝子発現変化に関与することが知られており、神経上皮細胞から神経幹細胞への分化に関与している可能性が予測されます。本研究では、この NPC タンパク質に注目し、機能抑制実験により神経幹細胞分化への影響を調べ、また、NPC タンパク質によって影響を受ける遺伝子群を網羅的に同定し、実際に神経幹細胞への分化を誘導する遺伝子の候補の特定を目標とします。

正常圧水頭症とタウオパチーはなぜ併発するか？ 脈絡叢機能異常を介した病態連関の解明

内上 寛一

この度は、日本二分脊椎・水頭症研究振興財団の第31回（2024年度）の研究助成に採択いただき、財団の皆様、賛助会員の皆様に心より御礼申し上げます。

私は、2015年に東京大学を卒業後、臨床医として脳神経内科診療に従事し、その後アルツハイマー病（以降ADと表記します）の剖検例から病因タンパク質を精製抽出し、その性質の多様性をオミクス解析やモデルマウスと組み合わせる研究により学位を取得しました。一方、臨床医としての研鑽の中で、特発性正常圧水頭症（以降iNPHと表記します）のハイボリュームセンターである東京共済病院に赴任し、iNPHと神経変性疾患の併発例を多く診療したことを契機として、iNPHの発症機序、そして今回の研究テーマである「なぜiNPHと神経変性疾患はしばしば併発するのか？」に強く関心を抱いてきました。これまで、両疾患の共通リスクである血管リスク因子とiNPHのシャント反応性との関連性、さらに神経変性疾患の一つである進行性核上性麻痺（以降PSPと表記します）とiNPHとの併発例の臨床像及び術後経過について研究を進めてまいりました。

今回の研究テーマは、iNPHとタウオパチーの併発メカニズムの解明です。上述のように、iNPHは神経変性疾患、とくに神経細胞における異常なタウタンパク質の蓄積を特徴とする「タウオパチー」（ADやPSPなど）をしばしば併発し、両者の病態連関が示唆されますが、そのメカニズムは依然不明です。近年の研究により、脈絡叢上皮細胞に発現する分子

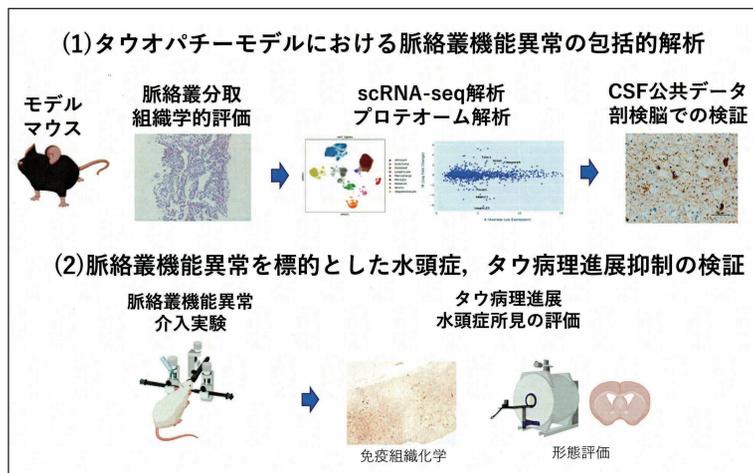
の遺伝子変異が交通性水頭症の発症に関与すること、さらに*GWAS解析からiNPHとPSPに共通の遺伝学的リスクとして脈絡叢における経上皮輸送に関わるSLCO1A2が同定されたことから、両疾患の病態における脈絡叢機能異常の重要性が考えられます。これらの知見に基づき、本研究では「タウ病理が脈絡叢機能異常、さらに脳室拡大を引き起こす一方で、脈絡叢機能異常がタウ病理や脳室拡大を悪化させる」という双方向的な病態連関仮説を立て、その検証に取り組みます。

研究内容ですが、第一段階として、タウ蓄積に伴い脳室拡大を呈するタウオパチーモデルマウス(PS19)を用いて、まず脈絡叢における経時的な組織形態学的な変化を解析します。続けて、当研究室で確立した脈絡叢分取技術を用いて、PS19マウスの脈絡叢に対し*シングルセルRNA-seq解析及びプロテオミクス解析を実施し、タウ蓄積に伴う脈絡叢機能異常を細胞種・分子レベルで包括的に同定します。特に脳脊髄液循環動態に寄与し得るイオントランスポーターなどの分子群の変化や相互作用に着目します。さらに、ADやPSP、iNPHの脳脊髄液プロテオミクスの公共データや剖検脳組織を用いて、同定した分子変化のヒトでの妥当性を検証します。

第二段階として、上記解析で同定した脈絡叢機能異常のキーとなる分子に対し、*AAVベクターによる遺伝子操作や薬理的阻害による介入実験を行います。これらの介入を行

なったモデルマウスにおいて、脳室サイズ、脳間質液・脊髄液中タウ濃度、タウ病理進展の経時的変化を詳細に追跡します。本研究を通じ、脈絡叢機能異常とタウ病理の相互作用を分子レベルで解明し、同定した分子の治療標的としての可能性を検証します。

本研究は、脈絡叢機能異常という新たな視点から水頭症と神経変性疾患の病態連関の解明を目指すものです。得られる知見は、両疾患に対する新たな創薬ターゲットに繋がる可能性があります。引き続きのご支援を賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



* 編者註

- ゲノムワイド関連解析 (GWAS) は、特定の疾患や体質などに関連する遺伝的な特徴を網羅的に調べるために用いられる手法及びその研究のこと。
- シングルセル RNA-seq 解析は、個々の細胞が保持している mRNA 全体を質的、量的に網羅的に調べる方法。
- プロテオミクス解析とは、細胞内のタンパク質の構造や機能を網羅的に解析すること。
- AAV ベクターとは、AAV はアデノ随伴ウイルス、ベクターは遺伝子の運び屋のこと。

事務局からの おたより

今年の立春は2月3日でした。立春の前日が節分です。立春は春の始まり、1年の始まりとされる日です。国立天文台の観測によって「太陽黄経が315度になった瞬間が属する日」を立春としているそうです。春の始まりといっても、その日を境に豪雪に見舞われたところがあり、海が近い須磨も雪が舞っていました。

日差しは日に日に明るくなり、綱敷社社の梅の木には春を告げる鳥、メジロがとまっています。寒暖を繰り返しながら春になっていきます。

第31回研究助成金を受賞された先生方

3月2日、日曜日、ホテルオークラ神戸で、第31回研究助成金授与式を行います。その際、受賞された3名の先生より研究の内容についてのプレゼンテーションをしていただく予定ですが、先立って、機関誌にご寄稿いただきました。

言葉一つとりましても馴染みのない単語ですので、ましてや内容を理解することは難しいです。しかしながらなんとか分かりやすいようにと、苦心して下さっています。研究内容にももちろん興味はありますが、先生方がどのような場所で、どのように研究を続けてこられたのか、もしかしたら、そのようなお話も授与式でお聴きすることができるかもしれません。楽しみです。

表紙の写真：姫路城 白鷺城

世界文化遺産、国宝姫路城です。長嶋会長が姫路城を訪ねて撮られた写真です。編者が「良い写真がほしい、機関誌に載せる写真…」と顔を見る度に呟くものですから、「先日、家内と姫路城に行って撮ってきました」と、カレンダーになりそうな綺麗な写真を撮ってきてくれました。

姫路城にはいろいろな伝説があります。榊原騒動、桜井源兵衛棟梁の死、お菊井戸、姥が石、宮本武蔵の妖怪退治、井原西鶴、近松門左衛門の小説や戯曲にもなった、お夏と清十郎の悲劇など盛沢山です。

姫路城は400年の歴史の中で、当時の戦にも、近代の戦災にも遭うことがなかった類まれなお城です。それ故、天守や櫓、門などの保存状態が良く、遺構も多いと言われてます。要塞としての機能性も複雑で巧妙。3重の螺旋式縄張の防御で、江戸城と姫路城にしかない形式だそうです。

白漆喰塗籠造の外装で、シラサギが羽を広げたような優美な姿から「白鷺城」というニックネームがついていますが、5年をかけた平成の大修理で白漆喰が際立って、「白すぎ城」と一時は言われていました。今はその白さにもすっかり慣れました。

次号機関誌で、授与式の様子をお知らせ致します。

九十九そのえ (2/14)

Contents 第31回 (2024年度) 研究助成

Brain and Spinal Cord "B & C" Vol. 31-5

発行日：2025年2月20日

発行者：長嶋 達也

編集者：九十九 そのえ

公益財団法人 日本二分脊椎・水頭症研究振興財団

〒654-0047 神戸市須磨区磯馴町 4-1-6

Tel : 078-739-1993 Fax : 078-732-7350

E-mail : jsatoshi@xa2.so-net.ne.jp

https://spinabifida-research.com