

## 神経血管相互作用を利用した大脳オルガノイド構築法

\*<sup>1</sup>横浜国立大学大学院理工学府, \*<sup>2</sup>横浜国立大学先端高等研究院 (IAS)

浅場 智貴\*<sup>1</sup>, 福田 淳二\*<sup>1,2</sup>

Tomoki ASABA, Junji FUKUDA

### 1. 目的

脳は、巨大軸索束でつながれた神経回路によって各々の部位がつながり、機能している。この軸索束が障害されると、神経変性疾患を引き起こし、QOL (quality of life) を大きく損なう。傷ついた脳の治療のためには、軸索再生のメカニズムを理解する必要がある。そこで鍵となるのが神経・血管相互作用である。生体の軸索束は、神経とこれに隣接する血管とで構成されており、特に発生時の形態形成の際に相互に影響し合う。例えば、互いを足場とした細胞移動や軸索伸展の制御である。

本研究では、このような神経と血管の協調性に着目し、試験管内で血管網を備えた大脳神経回路組織の構築に取り組んだ。

### 2. 方法

血管網を備えた大脳神経回路組織の作製には、ヒトiPS細胞 (induced pluripotent stem cell) 由来の大脳オルガノイド、血管内皮細胞、周皮細胞を用いた。中枢神経系における神経軸索の長さが数mm~1cm、および毛細血管の直径が10  $\mu$ m以下であることも考慮し、オルガノイドと血管系細胞の空間配置を制御できるマイクロ流体デバイスを開発した。このデバイスで作製した培養神経回路を組織学的、遺伝学的に評価した (図1A)。

### 3. 結果

ヒトiPS細胞から神経分化誘導を25日間行った大脳オルガノイドでは、大脳神経のマーカーであるFOXP2 (forkhead box G1) +細胞がオルガノイド上皮全体にみられ、その周囲

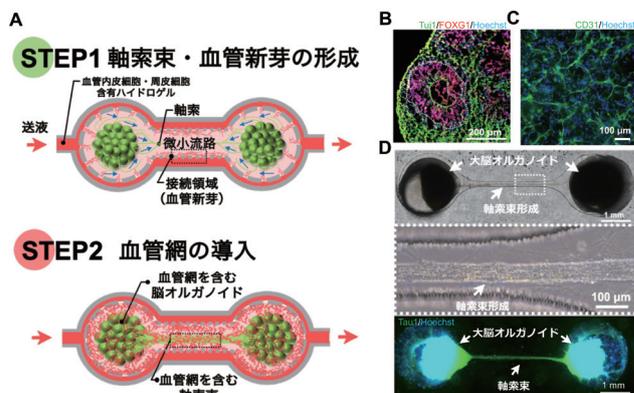


図1 血管網を有する大脳オルガノイドの構築法 (A) と免疫組織化学的評価 (B, C, D)

に神経細胞のマーカーであるTuj1<sup>+</sup>細胞を確認できた (図1B)。同様に、6日間の血管分化誘導を行い、血管内皮細胞マーカーのCD31<sup>+</sup>細胞と周皮細胞マーカーのPDGFR  $\beta$  (platelet derived growth factor receptor  $\beta$ ) +細胞が確認された (図1C)。次に、マイクロデバイスの微小流路の両端に2つのオルガノイドを配置したところ、3週間かけて、それぞれから自発的に直径60  $\mu$ m程度の軸索束が形成されることを確認した (図1D)。2024年5月現在、血管系細胞を含むハイドロゲルをオルガノイド周囲に送液培養することで、オルガノイド、軸索束組織の接続領域で血管新芽が生じる様子を確認している。

### 4. まとめ・独創性

本研究は、「発生過程で脳の領域間をつなぐ役割を担う軸索がどのように形成されるのか」、「血管形成が軸索形成にどのような影響を与えるのか」という問いに迫るモデル開発である。今後はこのモデルを用いて、神経-血管相互作用を介した神経新生をより深く理解し、新たな脳神経治療薬を見出すための基盤技術を確立する。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

#### ■ 著者連絡先

横浜国立大学大学院理工学府化学・生命系理工学専攻  
(〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-5 化工  
安工棟5階)  
Email. asaba-tomoki-zj@ynu.jp