

池内 与志穂 准教授
Yoshiho IKEUCHI

研究分野: 神経科学、組織工学

研究内容: ヒトのiPS細胞から脳の神経細胞を育て、いろいろな操作をして観察することで、脳の仕組みの解明に取り組んでいます。体の外で脳のパーツを作って神経回路を組み立てる研究や、神経細胞の中でタンパク質を作る仕組みの研究をしています。

東京大学生産技術研究所 准教授。2007年に東京大学大学院工学系研究科 化学生命工学専攻にて博士号を取得後、アメリカに渡りハーバード大学医学部とワシントン大学（セントルイス）医学部で神経の発生や疾患を司る分子機構を研究しました。2014年から現所属にて研究室を主催しています。

幹細胞から神経組織を作ってつなげる

背景

脳の中では、近くの神経細胞同士が繋がり合い、そしてさらに遠くの領域同士で繋がって記憶や意識などの機能を発揮します。体を動かす時には、大脳から発せられた指令は脊髄の運動神経に伝えられ、さらに筋肉に送られます。このように、神経細胞は遠近の細胞とうまく繋がりがあって回路を形成し、協調して働きます。しかし、その回路がどのように作られ、どのように働いているかについてはわからないことがたくさん残っています。これを調べるためには、一般的にはヒトを含む生き物の脳や神経を解析し、神経系の成り立ちや働き方を調べる研究が行われますが、その一方で、体の外で脳（のような組織）を作り出すことによる研究も盛り上がりを見せています。ヒトiPS細胞などの幹細胞の研究が発展し、オルガノイドと呼ばれる臓器のタネのような三次元組織を作ることができるようになってきているためです。幹細胞自身が持つ能力を引き出すことによって、細胞同士を集まらせて球状の三次元組織を作り、脳の発生に似た過程を経て脳オルガノイドを作ることができます。これによって体の外で脳や神経のでき方や働く仕組みを調べることができるようになり、病気の原因や治療法を探る有効な手段になってきています。しかし現状では、細胞が持つ能力に任せて組織を作らせるだけでは、遠い細胞同士が繋がりがあって大きな回路を作る様子を再現できません。そこで私たちの研究室では神経が長く遠くまで伸ばす軸索という突起に注目して、軸索が集まってできる神経組織を作成したり、脳オルガノイド同士を多数の軸索でつなぎ合わせたりすることで脳と神経の働きを理解するための研究を行なっています。

束状神経組織の構築

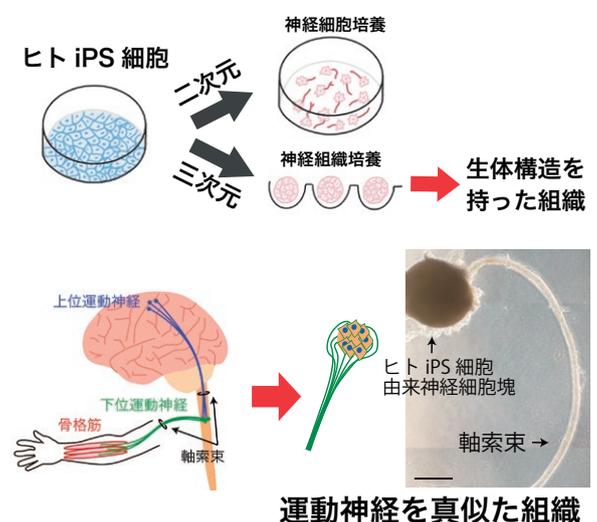
脊髄と筋肉の間は多数の運動神経の軸索によって繋がっており、軸索がバラバラではなく束状に集まって組織として存在しています。この三次元状の束状組織を試験管内で構築するために、私たちは運動神経のような束状の神経組織を作製する手法を開発しました。ヒトiPS細胞を運動神経に分化させ、約1万個の神経からなる球状の組織を作製し、独自に開発したマイクロデバイス（微小装置）内に球状組織を移して、培養します。マイクロデバイスはシリコンゴム（PDMS）できており、デバイスの構造は球状組織を受け入れる円形のチャンバーと微小な通路から構成されています。球状組織内の運動神経は最初にそれぞれが多数の軸索を放射状に伸ばしますが、他に行き場がないためどの軸索も円形のチャンバーの壁に沿

て進展し最終的には通路内へ伸びていきます。すると、当初は流路内でバラバラに進展していた軸索が、並走していた軸索同士が自発的に接着し、束状の組織が作製されます（図1）。この手法により、効率良く運動神経の束状組織を作り出すことができます。このデバイスでは軸索を誘引する物質などを必要としないことから、神経細胞が軸索を伸ばそうとする性質と、軸索同士がくっつき合う性質が、神経細胞が自発的に束状神経組織を形成する原動力になっていると示唆されます。本技術を応用することによって、運動神経の束状組織を体外で作製し、評価することができるようになりました。これにより、現在治療法がほとんど存在しないALSなどの運動神経を蝕む疾患の発症機構の解明や、治療薬の探索が促進されると期待されます。

神経組織をつなげる

運動神経組織の構築と同じ培養デバイスを用いて、大脳のような組織をつなぎ合わせ、回路を作る研究を行なっています。この研究により、大脳の右半球と左半球をつなぐ脳梁や、大脳内部で様々な領域が繋がっている様子を簡素化して再現し、脳ができる仕組みと働く仕組みを調べることができるようになると考えています。

図1 束状の神経組織を作製する手法



運動神経を真似た組織

上: ヒトiPSを三次元的に培養し、生体の構造に近づける工夫をして神経組織を作っています。
下: 脊髄から骨格筋へ伸びて運動を司る運動神経を真似た組織を作る方法を開発しました。