

山下 俊英

大阪大学大学院医学系研究科
教授

中枢神経障害後の神経回路再編成と機能回復のメカニズムの解明

§ 1. 研究実施体制

(1) 山下グループ

- ① 研究代表者: 山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目: 中枢神経障害後の神経回路再編成と機能回復のメカニズムの解明
 - ・マウス脳障害後の皮質脊髄路の可塑性制御機構の解明
 - ① 運動神経回路の回路再形成の抑制機構
 - ② 皮質脊髄路の回路再形成の分子メカニズムの解明
 - ③ 不要な軸索枝の刈り込み現象の解明
 - ・脳障害後の神経回路の修復を促進する治療法の開発的研究

(2) 望月グループ

- ① 主たる共同研究者: 望月 秀樹 (大阪大学大学院医学系研究科、教授)
- ② 研究項目: ヒトでの脳障害後の皮質脊髄路の可塑性制御機構の解明
 - ・霊長類での脳障害後の皮質脊髄路の可塑性制御機構の解明
 - ① 急性期脳梗塞、Binswanger型白質脳症、ALS剖検例による脊髄軸索再生阻害因子ならびにその受容体、回路再形成誘導因子の発現解析
 - ② 脊髄interneuronsによる運動神経細胞変性の広がり

(2) 高田グループ

- ① 主たる共同研究者: 高田 昌彦 (京都大学霊長類研究所、教授)
- ② 研究項目: サルモデルによる皮質脊髄路の可塑性制御機構の検討
 - ・霊長類での脳障害後の皮質脊髄路の可塑性制御機構の解明
 - ① サルの片側脳損傷のモデルにおける皮質脊髄路の可塑的変化の解析

§ 2. 研究実施の概要

損傷を受けた中枢神経回路はきわめて再生しにくいと考えられてきた。その原因として、軸索再生を抑制する因子群がグリア系細胞に発現していること、神経細胞の再生力が弱い点などがあげられる。しかしながら中枢神経回路が障害を受けると、ある程度の機能回復が長い期間のうちに自然にもたらされることがある。実際に成体においても代償的な回路網の再編成が起こる。私たちは、片側大脳損傷後に、運動機能を制御する皮質脊髄路が、損傷を免れた軸索から頸髄のレベルで側枝を形成し、**interneurons** に新たな回路を形成することを明らかにした。本研究では、げっ歯類、サルおよびヒトにおいて、脳の障害後に代償性神経回路が形成される分子メカニズムを解明するとともに、神経回路の再編成を促進することによって、失われた神経機能の回復を図る分子標的治療法の開発を行うことを目的としている。

平成25年度においては、げっ歯類の皮質脊髄路障害モデルを用いて、回路再形成の抑制機構および可塑性の誘導機構を明らかにした。特に回路再形成の抑制機構については、軸索再生阻害因子群のシグナル伝達を解明した。そして、これらの因子のブロックにより、アカゲザルの脊髄損傷後の運動機能が改善されることが予備的な実験結果より示唆されている。さらに神経回路の可塑性制御に関わる分子を同定することができた。すなわち、どのように神経細胞どうしが情報伝達を行い、精緻な回路を取り戻すかという疑問に対しては、その分子メカニズムの一部を解明することができた。また神経系以外の生体システムが、中枢神経回路の修復過程に影響を及ぼすことを見だし、報告した。具体的には、炎症に伴って生じる新生血管が **prostacycline** を分泌することで、軸索枝を伸展させ、運動神経回路の修復を促進することを発見した。また免疫反応を担当するミクログリアが、発達段階において皮質脊髄路の神経細胞の生存を維持し、軸索の誘導を助けることを発見し、その分子メカニズムを明らかにした。特に、神経細胞から **fractalkine** のシグナルを受けて活性化されたミクログリアから分泌される **IGF-1** が、神経栄養因子として働くことを示した。またラット脊髄損傷後に **Th1** 細胞を移入すると、運動機能の改善が促進されることも示した。これらの結果は、血管系や免疫系などの細胞が、神経回路の形成や修復を制御するという新たなコンセプトを確立するものである。さらに、本研究により解明された分子を制御することで、中枢神経障害後の機能回復が促進されることを示した。げっ歯類を用いて得られた知見を基盤として、アカゲザルの片側脊髄損傷モデルを用いて、霊長類での制御機構の解析を行っている。アカゲザルの脊髄損傷後に、自然経過でもたらされる皮質脊髄路の修復現象を解析し、げっ歯類と同様の神経回路修復現象が認められることを明らかにした。一方で、霊長類において特異的に認められる運動回路についても明らかにすることができた。今後は、得られた知見をヒトの治療に応用するためのストラテジーを構築していきたい。

§ 3. 成果発表等

(3-1) 原著論文発表

論文詳細情報

1. Uesugi N, Kimura Y, Yamashita T. (2013) Suppression of the p75 receptor signal attenuates the effect of ephrin-B3 and promotes axonal regeneration of the injured optic nerve. *Cell Death Dis* 4: e557. (DOI: 10.1038/cddis.2013.83)
2. Tanaka T, Fujita Y, Ueno M, Shultz LD, Yamashita T. (2013) Suppression of SHP-1 promotes functional corticospinal tract rewiring after brain injury. *Cell Death Dis* 4: e567. (DOI: 10.1038/cddis.2013.102)
3. Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, Nakamura Y, Kikuta J, Ishii M, Yamashita T. (2013) Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci* 16: 543-551. (DOI: 10.1038/nn.3358)
4. Fujiki R, Sato A, Fujitani M, Yamashita T. (2013) A proapoptotic effect of valproic acid on progenitors of embryonic stem cell-derived glutamatergic neurons. *Cell Death Dis* 4: e677. (DOI: 10.1038/cddis.2013.205.)
5. Onishi M, Fujita Y, Yoshikawa H, Yamashita T. (2013) Inhibition of Rac1 promotes BMP-2-induced osteoblastic differentiation. *Cell Death Dis* 4: e698. (DOI: 10.1038/cddis.2013.226)
6. Ishii H, Tanabe S, Ueno M, Kubo T, Kayama H, Serada S, Fujimoto M, Takeda K, Naka T, Yamashita T. (2013) *ifn-γ*-dependent secretion of IL-10 from Th1 cells and microglia/macrophages contributes to functional recovery after spinal cord injury. *Cell Death Dis* 4: e710. (DOI: 10.1038/cddis.2013.234)
7. Fujita Y, Sato A, Yamashita T. (2013) Brimonidine promotes axon growth after optic nerve injury through Erk phosphorylation. *Cell Death Dis* 4: e763. (DOI: 10.1038/cddis.2013.298)
8. Takahashi C, Muramatsu R, Fujimura H, Mochizuki H, Yamashita T. (2013) Prostacyclin promotes oligodendrocyte precursor recruitment and remyelination after spinal cord demyelination. *Cell Death Dis* 4: e795. (DOI: 10.1038/cddis.2013.335)
9. Kimura Y, Fujita Y, Shibata K, Mori M, Yamashita T. (2013) Sigma-1 receptor enhances neurite elongation of cerebellar granule neurons via TrkB signaling. *PLoS ONE* 8: e75760. (DOI: 10.1371/journal.pone.0075760)
10. Hasebe N, Fujita Y, Ueno M, Yoshimura K, Fujino Y, Yamashita T. (2013) Soluble β -amyloid precursor protein alpha binds to p75 neurotrophin receptor to promote neurite outgrowth. *PLoS ONE* 8: e82321. (DOI: 10.1371/journal.pone.0082321)
11. Hayakawa H, Nagai M, Kawanami A, Nakata Y, Nihira T, Ogino M, Takada M,

Saido T, Takano J, Saegusa M, Mikami T, Hamada J, Nishiyama K, Mochizuki H, Mizuno Y. (2013) Loss of DARPP-32 and calbindin in multiple system atrophy. *J Neural Transm.* 20: 1689-1698. (DOI: 10.1007/s00702-013-1039-4)

12. Itokazu T, Hayano Y, Takahashi R, Yamashita T. (2014) Involvement of Wnt/ β -catenin signaling in the development of neuropathic pain. *Neurosci Res* (in press).