

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
 - i. 運動神経回路の回路再形成の抑制機構
 - ii. 皮質脊髄路軸索の標的部位への誘導機構
 - iii. 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
 - i. 損傷、脳血管障害後の機能回復を促進する脳内ネットワーク再構築の誘導

(3) 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
 - ・霊長類での中枢神経障害後の皮質脊髄路の可塑性制御機構の解明
 - i. サルのモデルにおける皮質脊髄路の可塑的变化の解析
 - ii. 片側脊髄損傷のモデルを用いたリハビリテーションの効果の検討

§ 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26年度においては、マウスおよびサル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。回路再形成の抑制機構については、軸索再生阻害因子の抑制により、アカゲザルの脊髄損傷後の運動機能が改善されるという結果を得た。さらに神経回路の可塑性制御に関わる分子として、**VEGF**、**Thromboxan A2** および **Prolyl hydroxylase** を見いだした。前年度までに得られた結果と併せ、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、中枢神経回路の障害と修復過程に影響を及ぼすことを見いだしてきた。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、また免疫反応を担当するマイクログリアが、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明らかにしていた。平成26年度は、マウス脳脊髄炎病態下で、**Th17** 細胞が軸索再生阻害因子である **RGM** を介して神経細胞および軸索の変性を直接誘導することを明らかにした。さらに **RGM** 中和抗体がこの過程を抑制し、その後の修復過程を加速することを示した。これらの結果により、免疫系による神経軸索の変性機構を明らかにすることができた。以上の結果は、血管系や免疫系などの細胞が、神経回路の障害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。また、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ている。得られた知見をヒトの治療に応用するための戦略を構築している。さらに、大脳皮質活動をほぼリアルタイムに被検者に提示することでフィードバック学習の原理に基づき随意的に脳活動を制御する“ニューロフィードバック”と呼ばれる技術を用いて、直接脳内のネットワーク再構築を促進させる治療介入が、脳損傷後の機能回復促進をもたらす可能性を検証しているところである。

原著論文

1. Tanabe S, Yamashita T. (2014) Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17-cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. *Cell Reports*. 9: 1459-1470. (DOI: 10.1016/j.celrep.2014.10.038)
2. Miyake S, Muramatsu R, Hamaguchi M, Yamashita T. (2014) Prolyl hydroxylase regulates axonal rewiring and motor recovery after traumatic brain injury. *Cell Death Dis*. 6: e1638. (DOI:10.1038/cddis.2015.5)
3. Zhang S, Kanemitsu Y, Fujitani M, Yamashita T. (2014) The newly identified migration inhibitory protein regulates the radial migration in the developing neocortex. *Sci Reports*. 4: e5984. (DOI: 10.1038/srep05984)