

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学)



研究課題名 神経回路修復医学の創成

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

やました としひで
山下 俊英

研究課題番号：17H06178 研究者番号：10301269

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経科学、脳・神経

【研究の背景・目的】

脳血管障害、脳・脊髄の外傷などの局所中枢神経障害、高次脳機能障害、神経障害性疼痛などの神経疾患においては、神経系のみならず免疫系、脈管系、様々な臓器からなる生体システムに時空間的变化をきたし、病態が形成される。本研究では、中枢神経回路の障害、その後の修復過程を、生体システムの機能ネットワークの観点から解析し、生体システムの時空間ダイナミクスによる一連の過程の制御機構の統合的解明に取り組む。特に、「神経系と各臓器」の連関による制御機構を見いだすことを本研究の到達目標とする(図1)。中枢神経回路障害と機能回復の過程を、生体システム全体のダイナミクスとして捉え、神経系と各システムの連関を統合的に解析することで、中枢神経回路障害における生体の動作原理を明らかにする。



図1 本研究目的の概要

【研究の方法】

生体システムが中枢神経回路障害と修復の過程をどのように制御しているのかについて明らかにし、中枢神経回路障害における生体の動作原理を解明することが、本研究の到達目標である。片側大脳皮質損傷、局所脳脊髄炎(EAE)、およびADHDのモデルマウスを用いる。これらの病態モデルを用いて、各種臓器細胞群の動態と遺伝子発現の時空間的变化を解析する。さらに、免疫系細胞、脈管系細胞、各臓器がどのように神経回路の障害と修復を制御しているか、そのメカニズムの解析を進める。得られた知見とともに、各細胞群の活性化による神経回路修復機構を見いだし、生体の反応の動作原理を解明する(図2)。

【期待される成果と意義】

これまでの研究の潮流は、中枢神経を独立した臓器として捉え、神経系細胞同士の連関を明らかにするものであった。中枢神経系を生体システムにおけ

る1臓器として捉え、生体システム全体が、神経回路の障害と修復にどのように関わるかという観点からの研究は未だ発展途上にある。神経回路の障害とそれに続く修復の過程における生体の反応を、「スクラップ・アンド・ビルド」の戦略と捉え、一連の反応の機構と意義を明らかにする研究を創成しつつあり、生命科学において新たな潮流を作り出すものと期待される。

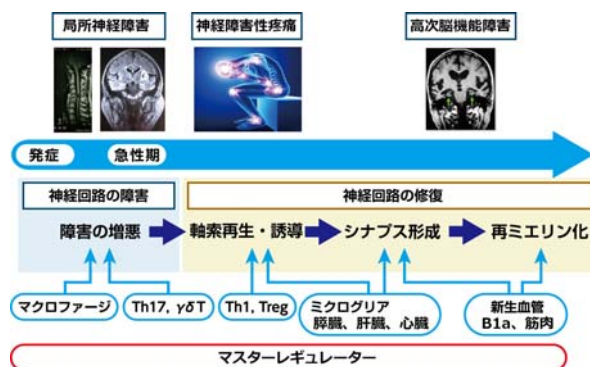


図2 期待される成果

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Fujita, Y., Masuda, K., Nakato, R., Katou, Y., Tanaka, T., Nakayama, M., Takao, K., Miyakawa, T., Shirahige, K. and Yamashita, T. (2017) Cohesin regulates formation of neuronal networks in the brain. *J. Exp. Med.* 214, 1431-1452.
- Fujitani, M., Zhang, S., Fujiki, R., Fujihara, Y. and Yamashita, T. (2017) A chromosome 16p13.11 microduplication causes hyperactivity through dysregulation of miR-484/protocadherin-19 signaling. *Mol. Psychiatry* 22, 364-374.
- Hayano, Y., Takasu, K., Koyama, Y., Ogawa, K., Minami, K., Asaki, T., Kitada, K., Kuwabara, S. and Yamashita, T. (2016) Dorsal horn interneuron-derived Netrin-4 contributes to spinal sensitization in chronic pain via Unc5B. *J. Exp. Med.* 213, 2949-2966.

【研究期間と研究経費】

平成29年度-33年度 158,600千円

【ホームページ等】

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molneu/index.html>