

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06178

研究課題名(和文) 神経回路修復医学の創成

研究課題名(英文) Generation of neural network repair medicine

研究代表者

山下 俊英 (YAMASHITA, Toshihide)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10301269

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 134,600,000円

研究成果の概要(和文)：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んだ。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、中枢神経回路障害における生体の動作原理を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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。研究代表者が得た最近の知見は一流科学誌に掲載され、リーダーシップを発揮して本分野を牽引している。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ており、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。本研究の成果は新たな治療法の創出につながり、難治神経疾患の克服に向けた戦略の雛形になることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Peripheral and central nervous system (CNS) disorders (e.g., cerebrovascular disorders, brain, and spinal cord trauma, neurodegenerative diseases, and higher brain dysfunction) lead to spatial and temporal changes in the nervous system, immune system, vascular system, biological systems composed of various organs, and pathological conditions. I investigated disorders of neural networks in the CNS and the subsequent repair process from the viewpoint of the functional network of biological systems, and comprehensively elucidated the control mechanism underlying a series of processes in the spatiotemporal dynamics of biological systems. I clarified the mechanism of neural networks in the CNS by analyzing disorders of neural networks in the CNS and the functional recovery process, as seen in the dynamics of the whole biological system.

研究分野：神経科学

キーワード：神経疾患 神経再生 神経回路

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害、脳外傷、脊髄損傷などにより、いったん傷害を受けた中枢神経系機能は十分に回復せず、有効な治療法はいまだ存在しない。この重篤な状況を脱するには神経回路の再建、すなわち細胞死を免れた神経細胞の軸索から標的ニューロンへの新たな軸索再生が不可欠であるが、中枢神経系には軸索の再生を阻害する機構が存在している。軸索再生阻害タンパク質と呼ばれる複数の因子が、一連の発生段階を経て出来上がった神経回路の安定性を保つメカニズムの一端を担っている。研究代表者はこれまで損傷した神経回路の再生を負に制御する複数の因子を同定し、その分子メカニズムを明らかにした。更に申請者は「中枢神経軸索再生阻害機序」を制御し、神経症状を改善する作用を有する治療薬の開発を進めている。一方で、中枢神経の不完全損傷の場合には、ある程度の運動機能の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脳および脊髄で代償的な回路網の再形成が起こっている。例えば、脳損傷後に中脳や上部脊髄など様々なレベルで、損傷を免れた軸索から側枝の形成がおり、新たな回路が形成される。研究代表者は、中枢神経障害の病態形成と機能回復の過程には、中枢神経系以外の生体システムが重要な役割を担っていることを見いだした。これらの成果により、「生体システムによる神経回路の障害と修復の制御」の研究では、生体システムが幅広い神経疾患の病態形成に関与していることを明らかにしていた。

2. 研究の目的

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的4次元ダイナミクスがどのように一連の過程を制御しているかという課題に統合的に取り組む（図1）。各臓器が、中枢神経回路障害と機能回復過程をどのように制御しているかを分子レベルで解明し、それらの動作原理を明らかにすることを到達目標とする。本研究終了時には、得られた基礎的知見を土台として、神経回路の脱落を阻止し、その修復を促進する治療法の開発に繋げる。本研究により、「神経回路修復医学」という新たな研究分野を創生し、神経回路の修復を促進する治療法の開発を行うことを最終目標とする。生体システムは、不完全に損傷された神経回路の破壊を進め、その後に新たな神経回路を作り出す、「スクラップ・アンド・ビルド」の戦略をとるのではないかと。中枢神経回路障害を生体システム全体の恒常性の破綻として捉え、遺伝子発現制御解析、*in vitro*でのbiology、そして*in vivo*動物モデルでの検証までの手法を有機的に統合することで、生体システムが神経回路障害を制御する全体像を明らかにする。



図1 本研究目的概要

3. 研究の方法

神経回路と生体システムの連関を全身で網羅的に観察できる最新イメージング技術を取り入れることで、戦略的に研究を進めた。具体的には、全身を俯瞰できる透明化、超高感度MRI、全身連続切片を用いた生体イメージング技術を用いて、神経回路-臓器の連関の解明に資する。免疫系としては helper T 細胞、B 細胞、ミクログリアに焦点を絞り、神経回路の障害と修復を

制御する機構を解明した。これらの細胞は、時空間的に特異的な活性化を示すとともに、各サブセットの役割が異なることにより、複雑な制御機構が働くと考えられる。また慢性炎症によって形成される新生血管が、神経回路との間に形成するシグナルの分子の実態を明らかにした。さらに肝臓、膵臓など各種臓器による神経回路の制御機構を同定した。得られた結果を元に、病態形成と回復期における生体の反応の動作原理を見だし、各細胞群および因子の時間的・空間的な活性化による神経回路の修復機構の解明を行った。

4. 研究成果

免疫系、脈管系および各種臓器が、中枢神経回路障害と機能回復過程をどのように制御しているかについて研究を進めた。本研究で得られた主要な知見について3項目に分類し概説する。

(1) 神経と免疫の双方向性連関の解明

本研究では、生体システム全体の免疫機能を担うBリンパ球が神経回路の形成を促進することを見出した。具体的には、生後に髄膜および脳室に集積するB細胞から産生されるIgMが、oligodendrocyte precursor cells (OPC)の増殖を高めることで、髄鞘化を促進し脳の神経回路の成長に寄与することを明らかにした(Tanabe et al., *Nat. Neurosci.*, 2018)。本知見は神経系から遠く離れて局在するリンパ球が神経回路の形成に寄与することを示した貴重な発見である。リンパ球が病態下で神経回路を破壊する役割を担うことについては広く知られているが、それとは逆に神経回路の形成に寄与することは本論文によって初めて示された。

ミクログリアが神経回路の形成と修復に寄与する知見が複数得られた。たとえば脳の免疫系細胞であるミクログリアが、発達期の皮質脊髄路ニューロンの生存と誘導を支えていることを明らかにしていた(Ueno et al., *Nat. Neurosci.* 2013)。本研究では、神経とミクログリアの双方向シグナルによる生存保護および軸索誘導の機構を解明した。具体的には、皮質脊髄路ニューロンから分泌されるNetrin-G1がミクログリアを集積させ、さらに活性化させることで、ミクログリアからのIGF-1分泌が促進され、神経細胞が保護されることを見出した(Fujita et al., *Cell Rep*, 2020)。本知見は神経—ミクログリア双方向連関のメカニズムを明らかにした点で重要な成果であるとともに、神経疾患、特にALSによる神経症状を改善する有効な治療法の創出にも繋がるものである。また神経回路修復の最終ステップは回路の洗練化であるが、これは「軸索枝の刈り込み」によってなされる。このステップに関わる分子として、neuropilin-1を同定することができた。ミクログリアに発現するneuropilin-1の発現を抑制すると、軸索枝の刈り込みが消失するとともに、運動機能の回復が遅延した(Nakanishi et al., *Cell Death Dis.*, 2019)。精緻な神経回路の形成に必須の過程である軸索枝の刈り込みが、一部はミクログリアによって担われていることを発見した。

上記のようなミクログリアの神経回路再編機能は、諸刃の剣ともなりうる。本研究ではミクログリアが神経回路の異常形成を招くことで、視床痛の原因になりうることを明らかにした。視床出血マウスモデルを確立し、Loss of function studyを行った結果、痛覚神経回路の軸索投射の異常がミクログリアによって惹起され、これにより疼痛過敏症状をきたすことを見出した(Hiraga et al., *JCI Insight*, 2020)。この知見は、運動の回路のみならず感覚の回路の再形成にも免疫系細胞が関わることを示したもので、複数の神経回路が生体システムの影響を受けることを示した点で、コンセプトの一般化を果たした。

また神経障害性疼痛の惹起に関わるミクログリア由来の因子としてFLRT3を同定し、その機能を明らかにした(Yamada et al., *J. Neurosci.*, 2019)。

ミクログリアが進行型多発性硬化症の病態の悪化を抑制することを明らかにした(Tanabe et al., *Glia*, 2019)。さらにミクログリアに発現するRGMを抑制すると、進行型多発性硬化症(Tanabe et al., *Cell Death Dis.*, 2018)および視神経脊髄炎(Harada et al., *Sci. Rep.*, 2018)の病態の改善が見られた。一方で、ミクログリアを抑制すると好中球の活性化が阻止され、組織障害が軽減した。以上、多発性硬化症病態下におけるミクログリアと神経回路の連関を空間的・時間的に解明した。

さらにパーキンソンモデルマウスにおいて、RGMがミクログリアの集積を促進することで、黒質ニューロンの細胞死を惹起することを見出した。MPTP誘発性パーキンソンモデルマウスでは、黒質にミクログリアが集積し、ドーパミンニューロンの細胞死が見られる。このドーパミンニューロンにはGPIアンカータンパクであるRGMが発現しており、このRGMの機能抑制によって、ミクログリアの集積およびニューロンの細胞死が減少することを報告した(Oda et al., *Cell Death Dis.*, 2021)。この知見は、RGMがパーキンソン病に対する分子標的である可能性を示唆するものである。

多発性硬化症の病態下では、脳脊髄にT細胞の侵入が見られるが、本研究ではニューロンがT細胞の侵入を促進することを見出した(Nakazato et al., *Sci Rep*, 2020)。脳脊髄炎マウスモデルにおいて、DREADDシステムを用いて興奮性ニューロンの活動性を抑制すると、マウスの運動機能の改善およびT細胞の侵入が減少した。この現象はニューロンに発現するCCL2に依存しており、神経細胞による免疫系の制御機構を示す成果になった。

また脊髄損傷後の機能回復を抑制する因子については多くの研究があるが、本研究ではependymal cellsの役割を見出した。マウス脊髄損傷後に、IL17Aがependymal cellsに働き、ependymal cellsからのneurotrophic factorsの分泌を抑制することを示した。ependymal cellsのIL17RAをKOすると、脊髄損傷後の機能回復が促進された(Miyajima et al., *Cell Death Dis.*, 2021)。免疫系とependymal cellsのクロストークを明らかにした成果である。

(2) 各種臓器と神経回路の双方向性連関の解明

本研究においては臓器連関に関する新たな知見を得ることができた。脳傷害（脳挫傷モデルおよび脱髄モデル）後に、肝臓と膵臓から分泌されるFGF-21が血液脳関門の破綻箇所より中枢神経内に浸透し、OPCの増殖を促進し、再髄鞘化を高めることを明らかにした(Kuroda et al., *J. Clin. Invest.*, 2017)。FGF-21は機能回復に必須であり、肝臓や膵臓などの臓器が脳の機能回復に寄与することがわかった。また、脳脊髄炎病態下で血小板由来のTGF- β 1 (Hamaguchi et al., *eLife*, 2019) やLeptin (Matoba et al., *Sci. Rep.*, 2017)が血液脳関門を超えて病変部周囲に浸透し、髄鞘化を高めることを見いだした。神経回路の修復過程において、髄鞘の修復は重要なステップとなる。また、本研究では、さまざまな臓器から分泌されるアペリンとオリゴデンドロサイトに発現するAPJ受容体の発現が老化と共に低下することを観察した。マウス脳脊髄炎モデル(EAE)を用いて、アペリンが髄鞘修復を高める作用をもつこと、加齢とともにこれらの分子の発現低下がおこり、修復機能が低下することを報告した(Ito et al., *Nature Aging*, 2021)。本知見は、加齢とともにレジリエンス機能がなぜ低下するのかという疑問に対するひとつの解答を提示するものである。発達期において、RGMが海馬の神経幹細胞の分裂を抑制し、成体での神経新生を抑制することを報告した(Isaksen et al., *Stem Cell Rep*, 2020)。RGMの発現を抑制

すると、新生したニューロンの数は多くなるものの、その後適切な場所への移動ができずに死滅することもわかった。神経の新生と再生の過程で、多段階のプロセスが時間的・空間的に制御される必要があることが示唆された。以上の知見は、当初の想定を超えた大規模な生体システムの貢献を示すものである。

これまでは生体システムが神経回路に与える影響に注目してきたが、これとは逆方向の作用についても新たな知見が得られた。たとえば脳損傷モデルで障害を受けた神経細胞からLDLが漏出し、それが契機となって血管内皮細胞の増殖が促進されることを見いだした(Lin et al., *EBiomedicine*, 2018)。これは神経細胞が脈管系に影響を及ぼすという知見であり、当初の予想(一方向性の反応のみを想定)を超えて、双方向性の制御が病態形成をもたらすという結果を得ることができた。

脊髄損傷動物モデルを用いてexpression profileを取得した。成体では中枢神経系損傷後の機能回復は極めて限定的であるのに対し、新生児では機能回復が見られる。その要因として、新生児では軸索発芽による代償的な神経回路を形成する能力が高いこと、軸索再生を阻害するグリア瘢痕が形成されないために軸索再生能が高いことがあげられる。前者の基盤となる分子機構を解明するため、延髄錐体切断3日後の遺伝子発現プロファイルを生児と成体で比較したところ、最も顕著な発現変動を示す遺伝子が*Etnppl*であることを発見した(Tsujioka et al., *BMC Genomics*, 2019)。*Etnppl*は新生児ではほとんど発現が見られず、成体では延髄錐体切断後にわずかに発現低下が見られ、発現量が軸索伸長と逆相関すること、成体アストロサイトの核に特異的に局在することから、*Etnppl*は神経回路を安定化する成熟アストロサイトの遺伝子の発現を制御している可能性がある。

(3) 応用研究につながる生体システム連関の基礎研究成果

これまでにhelper T細胞に発現するRGMが神経・軸索変性を誘導することを見出し、有効な治療法がない脊髄損傷や進行型多発性硬化症の分子標的であることを示した。霊長類脊髄損傷モデルを用いて、RGMが神経回路の修復を阻止する機能をもつことを示した(Nakagawa et al., *Cereb. Cortex*, 2019)。さらに本研究では、RGMが海馬の神経幹細胞の分裂を抑制することを示した(Isaksen et al., *Stem Cell Rep.*, 2020)。この知見は、RGMが脳高次機能を担う神経回路の再編にも関わる可能性を示唆するもので、臨床応用の観点からのブレークスルーになりうる。

またCornelia de Lange症候群の原因遺伝子であるCohesinの機能解析を行い、Cohesinがinterferonの発現を制御することでシナプス成熟に寄与すること、Cohesinの減少によりシナプス成熟障害および不安障害症状をきたすことを見出した(Fujita et al., *J. Exp. Med.*, 2018)。さらに発達障害をきたす16p13.11 microduplicationの原因となる遺伝子としてprotocadherin-19を同定し、同因子の過剰発現により神経回路の形成異常が起りうることを発見した(Fujitani et al., *Mol. Psychiatry*, 2017)。これらの知見は、神経—生体システム連関が脳の高次機能にも寄与することを示した点で独創的な成果と考える。

神経回路の修復過程には神経系以外の生体システムが重要な役割を演じるという新たなコンセプトを確立するとともに、その全体像の解明を進めることができた。なかでもBリンパ球や血小板などを含み、全身の多彩な臓器が神経回路の修復を制御するというエビデンスを得ることができたこと、生体システムと神経系の双方向性連関のメカニズムの一部を解明できたこと、また脳高次機能と生体システムの連関を見いだすことができたことが特筆すべき成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 31件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Ito Masumi, Muramatsu Rieko, Kato Yuki, Sharma Bikram, Uyeda Akiko, Tanabe Shogo, Fujimura Harutoshi, Kidoya Hiroyasu, Takakura Nobuyuki, Kawahara Yukio, Takao Masaki, Mochizuki Hideki, Fukamizu Akiyoshi, Yamashita Toshihide	4. 巻 1
2. 論文標題 Age-dependent decline in remyelination capacity is mediated by apelin APJ signaling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Aging	6. 最初と最後の頁 284 ~ 294
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s43587-021-00041-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oda Wakana, Fujita Yuki, Baba Kousuke, Mochizuki Hideki, Niwa Hitoshi, Yamashita Toshihide	4. 巻 12
2. 論文標題 Inhibition of repulsive guidance molecule-a protects dopaminergic neurons in a mouse model of Parkinson's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-03469-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matoba Ken, Yamashita Shinya, Isaksen Toke Jost, Yamashita Toshihide	4. 巻 170
2. 論文標題 Proton-sensing receptor GPR132 facilitates migration of astrocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 106 ~ 113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2020.10.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yuki, Nakanishi Toru, Ueno Masaki, Itohara Shigeyoshi, Yamashita Toshihide	4. 巻 31
2. 論文標題 Netrin-G1 Regulates Microglial Accumulation along Axons and Supports the Survival of Layer V Neurons in the Postnatal Mouse Brain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 107580 ~ 107580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2020.107580	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraga Shin-ichiro, Itokazu Takahide, Hoshiko Maki, Takaya Hironobu, Nishibe Mariko, Yamashita Toshihide	4. 巻 5
2. 論文標題 Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates mechanical allodynia and suppresses aberrant axonal sprouting	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e131801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.131801	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Isaksen Toke Jost, Fujita Yuki, Yamashita Toshihide	4. 巻 14
2. 論文標題 Repulsive Guidance Molecule A Suppresses Adult Neurogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Stem Cell Reports	6. 最初と最後の頁 677 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.stemcr.2020.03.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sada Naoki, Fujita Yuki, Mizuta Nanano, Ueno Masaki, Furukawa Takahisa, Yamashita Toshihide	4. 巻 11
2. 論文標題 Inhibition of HDAC increases BDNF expression and promotes neuronal rewiring and functional recovery after brain injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 655-655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-020-02897-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakazato Yuki, Fujita Yuki, Nakazato Masamitsu, Yamashita Toshihide	4. 巻 10
2. 論文標題 Neurons promote encephalitogenic CD4+ lymphocyte infiltration in experimental autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-64363-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yuki, Yamashita Toshihide	4. 巻 1
2. 論文標題 Protocol for Co-culture of Microglia with Axons	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100111 ~ 100111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamaguchi Machika, Muramatsu Rieko, Fujimura Harutoshi, Mochizuki Hideki, Kataoka Hirotochi, Yamashita Toshihide	4. 巻 8
2. 論文標題 Circulating transforming growth factor- 1 facilitates remyelination in the adult central nervous system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e41869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.41869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Moe, Fujita Yuki, Hayano Yasufumi, Hayakawa Hideki, Baba Kousuke, Mochizuki Hideki, Yamashita Toshihide	4. 巻 39
2. 論文標題 Increased Expression of Fibronectin Leucine-Rich Transmembrane Protein 3 in the Dorsal Root Ganglion Induces Neuropathic Pain in Rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 7615 ~ 7627
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0295-19.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Shogo, Saitoh Shohei, Miyajima Hisao, Itokazu Takahide, Yamashita Toshihide	4. 巻 67
2. 論文標題 Microglia suppress the secondary progression of autoimmune encephalomyelitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glia	6. 最初と最後の頁 1694-1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/glia.23640	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsujioka Hiroshi、Yamashita Toshihide	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparison of gene expression profile of the spinal cord of sprouting-capable neonatal and sprouting-incapable adult mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Genomics	6. 最初と最後の頁 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12864-019-5974-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Toru、Fujita Yuki、Tanaka Takashi、Yamashita Toshihide	4. 巻 709
2. 論文標題 Anti-repulsive guidance molecule-a antibody treatment and repetitive transcranial magnetic stimulation have synergistic effects on motor recovery after spinal cord injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134329 ~ 134329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134329	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Shogo、Yamashita Toshihide	4. 巻 21
2. 論文標題 B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Neuroscience	6. 最初と最後の頁 506 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41593-018-0106-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Zhang Suxiang、Fujita Yuki、Matsuzaki Rieko、Yamashita Toshihide	4. 巻 9
2. 論文標題 Class I histone deacetylase (HDAC) inhibitor CI-994 promotes functional recovery following spinal cord injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-0543-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tanabe Shogo, Fujita Yuki, Ikuma Kaori, Yamashita Toshihide	4. 巻 9
2. 論文標題 Inhibiting repulsive guidance molecule-a suppresses secondary progression in mouse models of multiple sclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 506-516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-1118-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishibe Mariko, Katsuyama Yu, Yamashita Toshihide	4. 巻 223
2. 論文標題 Developmental abnormality contributes to cortex-dependent motor impairments and higher intracortical current requirement in the reeler homozygous mutants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 2575 ~ 2587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00429-018-1647-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Csoka Balazs, Nemeth Zoltan H., Szabo Ildiko, Davies Daryl., Varga Zoltan V., Paloczi Janos, Falzoni Simonetta, Di Virgilio Francesco, Muramatsu Rieko, Yamashita Toshihide, Pacher Pal, Hasko Gyorgy	4. 巻 3
2. 論文標題 Macrophage P2X4 receptors augment bacterial killing and protect against sepsis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e99431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.99431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakasone Akino, Muramatsu Rieko, Kato Yuki, Kawahara Yukio, Yamashita Toshihide	4. 巻 500
2. 論文標題 Myotube-derived factor promotes oligodendrocyte precursor cell proliferation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 609 ~ 613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.04.118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi Toru, Fujita Yuki, Yamashita Toshihide	4. 巻 10
2. 論文標題 Neuropilin-1-mediated pruning of corticospinal tract fibers is required for motor recovery after spinal cord injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-019-1338-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T.	4. 巻 127
2. 論文標題 Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Clin Invest.	6. 最初と最後の頁 3496-3509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI94337	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Harada Kana, Fujita Yuki, Okuno Tatsusada, Tanabe Shogo, Koyama Yoshihisa, Mochizuki Hideki, Yamashita Toshihide	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibition of RGMa alleviates symptoms in a rat model of neuromyelitis optica	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-18362-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujitani Masashi, Sato Ryohei, Yamashita Toshihide	4. 巻 7
2. 論文標題 Loss of p73 in ependymal cells during the perinatal period leads to aqueductal stenosis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12105-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Yuki, Masuda Koji, Bando Masashige, Nakato Ryuichiro, Katou Yuki, Tanaka Takashi, Nakayama Masahiro, Takao Keizo, Miyakawa Tsuyoshi, Tanaka Tatsunori, Ago Yukio, Hashimoto Hitoshi, Shirahige Katsuhiko, Yamashita Toshihide	4. 巻 214
2. 論文標題 Decreased cohesin in the brain leads to defective synapse development and anxiety-related behavior	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Med.	6. 最初と最後の頁 1431 ~ 1452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20161517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyajima Hisao, Itokazu Takahide, Tanabe Shogo, Yamashita Toshihide	4. 巻 12
2. 論文標題 Interleukin-17A regulates ependymal cell proliferation and functional recovery after spinal cord injury in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 766
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-04064-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Hiroshi, Ninomiya Taihei, Yamashita Toshihide, Takada Masahiko	4. 巻 29
2. 論文標題 Treatment With the Neutralizing Antibody Against Repulsive Guidance Molecule-a Promotes Recovery From Impaired Manual Dexterity in a Primate Model of Spinal Cord Injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	6. 最初と最後の頁 561 ~ 572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cercor/bhx338	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lin Hsiaoyun, Muramatsu Rieko, Maedera Noriko, Tsunematsu Hiroto, Hamaguchi Machika, Koyama Yoshihisa, Kuroda Mariko, Ono Kenji, Sawada Makoto, Yamashita Toshihide	4. 巻 27
2. 論文標題 Extracellular Lactate Dehydrogenase A Release From Damaged Neurons Drives Central Nervous System Angiogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 71 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.10.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 van Battum Eljo Y., Verhagen Marieke G., Vangoor Vamshidhar R., Fujita Yuki, Derijck Alwin A.H.A., O'Duibhir Eoghan, Giuliani Giuliano, de Gunst Thijs, Adolfs Youri, Lelieveld Daphne, Egan David, Schaapveld Roel Q.J., Yamashita Toshihide, Pasterkamp R. Jeroen	4. 巻 38
2. 論文標題 An Image-Based miRNA Screen Identifies miRNA-135s As Regulators of CNS Axon Growth and Regeneration by Targeting Kruppel-like Factor 4	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 613 ~ 630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.0662-17.2017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matoba Ken, Muramatsu Rieko, Yamashita Toshihide	4. 巻 7
2. 論文標題 Leptin sustains spontaneous remyelination in the adult central nervous system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 40397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep40397	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanemitsu Yoshitaka, Fujitani Masashi, Fujita Yuki, Zhang Suxiang, Su You-Qiang, Kawahara Yukio, Yamashita Toshihide	4. 巻 7
2. 論文標題 The RNA-binding protein MARF1 promotes cortical neurogenesis through its RNase activity domain	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-01317-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計39件（うち招待講演 34件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 生体システムの制御による神経回路修復治療薬の開発
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会 / 第98回日本生理学会大会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshihide Yamashita
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 FENS 2020 Virtual Forum (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiraga, S., Itokazu, T., Hoshiko, M., Takaya, H., Nishibe, M., Yamashita, T.
2. 発表標題 Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates pain-like behavior and suppresses aberrant axonal sprouting.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 幸、山下 俊英
2. 発表標題 中枢神経回路形成におけるクロマチンの三次元的な構造変化の役割
3. 学会等名 第96回 日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻岡洋、山下俊英
2. 発表標題 延髄錐体切断後の新生児と成体の遺伝子発現プロファイルの比較
3. 学会等名 第96回日本解剖学会近畿支部学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yamashita, T.
2. 発表標題 RGM protein in neuro-degeneration and neuro-regeneration.
3. 学会等名 American Spinal Injury Association SCI Summit Annual Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita, T.
2. 発表標題 Challenges for finding a cure for patients with the CNS injuries.
3. 学会等名 The 2nd International Symposium of Junior Neuroscience Investigators (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita, T.
2. 発表標題 Development of the drug to target myelin-derived axon growth inhibitors to repair neuronal network for the central nervous system diseases.
3. 学会等名 14th Biennial ISN Satellite Meeting on Myelin Biology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita, T.
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 IBRO (International Brain Research Organization)-MENA Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita, T.
2. 発表標題 Development of therapeutic strategies to repair neuronal network for the central nervous system diseases.
3. 学会等名 The 2nd Osaka University-OIST Symposium
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御するメカニズムと治療法の確立
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復機構と生体システム連関
3. 学会等名 老化メカニズムの解明・制御プロジェクト「老化研究推進・支援拠点」主催研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御するメカニズムと治療法の確立
3. 学会等名 国立病院機構新潟病院 神経可塑性と機能回復に関する医学講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御するメカニズムと治療法の確立
3. 学会等名 Neuro2019 神経化学会理事会企画シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 神経科学と免疫学の融合研究
3. 学会等名 リエゾンラボ炎症シンポジウムー北大、阪大、新潟大、神戸大合同研究発表会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御するメカニズム
3. 学会等名 第2回極みプロジェクトシンポジウム / 第6回イメージング数理研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経の保護と再生のための治療戦略
3. 学会等名 第30回日本緑内障学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復機構の解明と治療薬の開発
3. 学会等名 アステラス病態代謝研究会 設立50周年記念講演(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の障害と修復を制御するメカニズムと治療薬の開発
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御するメカニズムと治療薬の開発
3. 学会等名 第TOKYOニューロサイエンス研究会～病態に対する神経系のレジリエンス(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujita, Y., Yamashita, T.
2. 発表標題 The role of cohesin in the central nervous system. 69th Annual Meeting of Korean Association of Anatomists
3. 学会等名 69th Annual Meeting of Korean Association of Anatomists, JAA-KAA Joint Symposium(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復を制御する生体システム
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会 教育講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復を制御する生体システム
3. 学会等名 第61回日本神経化学会大会・第40回日本生物学的精神医学会 シンポジウム講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経障害と神経 生体システム連関
3. 学会等名 神経発達・再生研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の形成と修復を制御する生体システム
3. 学会等名 第40回神経組織培養研究会 シンポジウム講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の障害と修復を制御するメカニズム
3. 学会等名 第42回日本脳神経外傷学会 特別講演(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 5th IBRO-ARC Neuroscience School (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 Istanbul Technical University Molecular Biology and Genetics International Student Congress '18 (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 Campus Asia Faculty Meeting (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 Biological mechanisms of neural rewiring regulation in the central nervous system
3. 学会等名 Basic Research Forum (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 Microglia control the survival and degeneration of developing cortical neurons.
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会エルゼビア/NSR協賛シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復と再生
3. 学会等名 第16回九州脳・高血圧・循環制御研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の修復のメカニズムと細胞外環境
3. 学会等名 第58回日本組織細胞化学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 中枢神経回路の再編成を制御する手法の構築
3. 学会等名 第10回神経機能回復セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 神経再生機構：Rho-ROCKシグナルを中心に
3. 学会等名 第71回日本臨床眼科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 神経発達障害群の染色体重複による発症の機序
3. 学会等名 日本ADHD学会第9回総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 Challenges for finding a cure for patients with the CNS injuries.
3. 学会等名 2nd IBRO-ARC-ISN School, Neurogenetics from Animal Models to Precision Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 The 7th NIF Winter School on Advanced Immunology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下俊英
2. 発表標題 The spatiotemporal dynamics in the biological systems regulate the neuronal network in the central nervous system.
3. 学会等名 The 2nd Osaka University and Karolinska Institute Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学 http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molneu/index.html
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------