

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221309

研究課題名(和文) 中枢神経回路の障害と修復を制御する生体システムの統合的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study of the disorders of neural networks in the central nervous system and the biological systems that regulate their restoration

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) 137,300,000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的ダイナミクスによる一連の過程の制御機構の解明に取り組んだ。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、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ことができた。

研究成果の概要(英文)：Disorders of the central nervous system, such as cerebrovascular diseases, cerebrospinal trauma, and encephalomyelitis, often cause spatiotemporal changes in the nervous system and in various biological systems, such as the immune system and vascular system. In this study, we analyzed disorders of the neural networks in the central nervous system and the subsequent restoration process from the perspective of the functional network of biological systems. Further, we analyzed the mechanism by which the spatiotemporal dynamics in those biological systems control a series of processes. Additionally, we elucidated the principles involved in the operation of living organisms with neural network disorders within the central nervous system by observing such disorders and their functional recovery process with respect to the dynamics of the entire biological system and by conducting a comprehensive analysis of the association between each system.

研究分野：神経科学

キーワード：神経科学 神経回路 神経疾患

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害、脳・脊髄の外傷、脳脊髄炎などにより、いったん損なわれ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。グリア細胞に発現している軸索再生阻害タンパク質と呼ばれている複数の因子が、成体の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ことが明らかになってきた。研究代表者はこれまで損傷した神経回路の再生を阻害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「中枢神経軸索再生阻害機序」を制御する複数の分子標的治療法を確立し、神経症状を改善する作用を有する治療薬の開発を製薬企業と連携して進めており、当該分野の研究は実用化に向けた応用研究の段階に至っている。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ことが示されている。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こり、新たな回路が形成される。研究代表者は、中枢神経損傷動物モデルを用いて、この代償性神経回路を特異的に切断すると、神経機能が悪化することを見だし、代償性神経回路の形成現象を明らかにした(Brain, 2012)。これまでの一連の研究は、神経系を独立した臓器として捉え、神経細胞-グリア細胞、あるいは神経細胞-神経細胞などの連関に着目したものである。しかしながら、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と考えられるが、それに関する知見は極めて乏しい。

2. 研究の目的

本研究においては、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取り組む。具体的には、特に免疫系および脈管系が、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。免疫系としては helper T 細胞、マクロファージ、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する。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って、両方向性の複雑な制御機構が働くものと考えられる。また脳脊髄の炎症によって誘導される新生血管

が、どのような機序で神経回路修復に寄与するかについて、その分子の実態を明らかにする。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の解明を行い、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う。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 (イメージングを含む) までの手法を有機的に統合することで、生体システムが病態を制御する全体像を明らかにする。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、神経疾患の新たな研究分野を開拓し、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。

3. 研究の方法

(1) 神経回路障害と修復の制御に関わる生体システムの空間的・時間的解析 (平成 25 年度)

担当：山下俊英、藤谷昌司、金雪梅、張素香
研究方法：マウスの片側大脳皮質の挫傷、脊髄損傷および局所脳脊髄炎(EAE)における、様々な細胞群の空間的・時間的な変動と遺伝子発現について解析し、基盤的情報を得た。当項目は予定通りに 25 年度で完了した。

(2) 免疫系細胞による神経回路障害と修復の制御機構の解明 (平成 25～28 年度)

担当：山下俊英、藤田幸、石井宏史、糸数隆秀、早野泰史、田辺章悟、藤原慧、森万純、中西徹

研究方法：中枢神経回路の損傷および修復の過程で、免疫系細胞がどのような役割を担っているかを明らかにすることを目的とする。藤田、糸数、藤原、早野はミクログリアの役割の解析を行い、石井および田辺は helper T cells の機能を明らかにした。石井および田辺は免疫実験の手法に習熟しており、迅速に研究を進捗させることができた。森、中西はそれぞれ、マクロファージ、好中球について研究を進めた。得られた成果についての具体的な記載は、「研究成果」に記載。大阪大学の熊ノ郷淳教授、石井優教授らの研究協力を得て、神経科学と本格的な免疫研究との融合を図ることができた。特に、脳脊髄炎における神経・軸索変性のメカニズムの解明 (田辺担当)、発達期における B リンパ球の髄鞘形成への寄与 (田辺担当)、RGM シグナルの解明 (藤田担当) は、進行型多発性硬化症の治療薬開発に向けた応用研究への発展に繋がった。糸数、森、中西は、ミクログリアの神経回路修復制御機能を明らかにするととも

に、ミクログリア-好中球連関を解明するなど神経-生体システムの解明を行い、本研究の目標達成に貢献した。

(3) 脈管系細胞による神経回路障害と修復の制御機構の解明 (平成25～28年度)

担当：山下俊英、村松里衣子、藤木亮輔、西部真理子、萩原芽子、原田佳奈、尾崎友彦、黒田真里子

研究方法：神経回路の修復の場面で新生血管が担う役割を明らかにすることが当初目標である。具体的には、①神経回路の修復を促す脈管系細胞由来の因子の同定、②その分子メカニズムと機能の解明、そして③脈管系細胞の髄鞘の再形成への関与について研究を進めることとしていた。本研究においては、「研究成果」に詳細を記載の成果を得て、目的の分子の同定とそのメカニズムの解明を果たし、所期の到達目標を果たした。さらに当初は想定していなかった肝臓や脾臓などの臓器が脳の機能回復に寄与することを見いだした(黒田担当)。また障害を受けた神経が新生血管を制御するという双方向性の機構を見出した(村松担当)。これらの知見は、当初の想定を超えた大規模な生体システムの関与を示すものであり、本項目の研究は当初の予測よりも大きく発展することとなった。

4. 研究成果

免疫系および脈管系が、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、以下の結果を得た

免疫系の関与について検討するにあたり、RGM という分子に着目して研究を進めた。脊髄損傷後には、RGM は主として損傷周囲に集積してくるミクログリアに発現し、軸索の再生阻害に関わっている。RGM は樹状細胞にも発現しており、T細胞の活性化を高める役割を持っていることを見いだした。自己免疫性脳脊髄炎マウスに、RGM 中和抗体を投与すると、脳脊髄炎の発症と増悪を抑制することができた(Nat. Med., 2012)。RGM は多発性硬化症の分子標的として期待される。本研究において、マウス脳脊髄炎病態下で、Th17細胞が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。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(Cell Rep., 2014)。本知見は helper T細胞による神経・軸索変性のメカニズムを初めて明らかにしたものである。以上により、RGM 機能阻害抗体は多発性硬化症の各病期に対する症状緩和に寄与し、いまだ治療法のない進行型多発性硬化症に対する治療薬として有望であることが示唆された。これらの知見は、神経系以外の生体システムが神経回路の障害と修復に重要な役割を演じているという新たなコンセプトの確立に寄与するものである(図1)。一方で RGM の受容体である neogenin によ

る神経細胞内シグナル伝達の解明を進め、細胞膜で neogenin に結合する Lrig2 を同定した。Lrig2 は受容体複合体として軸索再生阻害シグナルを送るために必須のコンポーネントであり、Lrig2 が neogenin 受容体複合体から離れると、ADAM17 による neogenin の ectodomain shedding が誘導され、細胞内シグナルが消失することを示した (Dev. Cell, 2015)。以上の知見は細胞膜受容体レベルでの制御メカニズムの発見であり、神経回路修復のための分子標的の同定でもある点で重要な成果である。

さらに免疫系の関与として、ミクログリアの機能に関する研究を進めた。まず発達期の皮質脊髄路ニューロンの生存と誘導を脳の免疫系細胞であるミクログリアが支えていることを明らかにした (Nat. Neurosci., 2013)。皮質脊髄路神経細胞は、軸索を脊髄に伸ばす際に fractalkine を分泌し、軸索の経路に集積したミクログリアを活性化させる。活性化されたミクログリアは IGF-1 を分泌し、皮質脊髄路神経細胞の生存と軸索の伸長を支える。本研究から、免疫細胞-神経細胞の相互作用による新たな神経回路・細胞の維持機構が明らかになった。この研究を土台として、さらにミクログリアが軸索の経路に集積するメカニズムの解析を進め、候補分子を絞り込むことに成功した(未発表データ)。以上の知見は発達期の神経回路の形成機構であるが、ALS など運動神経回路(軸索)が特異的に脱落する変性疾患においても、同様のメカニズムが存在する可能性を示す成果を得ている(未発表データ)。

一方で病態下でのミクログリアは神経回路の再形成阻止にも働く。片側大脳損傷後に、非損傷側の皮質脊髄路が、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ていた (Brain, 2012)。このモデルでミクログリアを選択的に抑制 (PLX3397 を投与) すると、側枝の形成が顕著に高まり、運動機能の回復が促進されることが明らかになった(未発表データ)。これらはミクログリアが放出する複数のサイトカインによる効果であることがわかってきており、神経回路形成阻害の分子機構を同定することができた。さらに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。これらは生体システムの空間的・時間的な制御に関する新たな知見である。

また発達期において B1a リンパ球が髄膜に局在し、oligodendrocyte の成熟を促進することを見出した (Nat. Neurosci., 2018)。

さらに免疫系の関与として、helper T cell のうち Th1 cells をマウス脊髄損傷後に移入すると、運動機能の回復が高まることを見いだした (Cell Death Dis., 2013)。Th1 cells は Il10 を発現することで、直接に、またミクログリアを介して神経回路の修復(軸索の伸展促進)を高めていることが明らかになった。

helper T cell は細胞傷害の役割を担うと考えられてきたが、両方向の効果を持つことが示された。現在までに他のタイプの helper T cell の機能を明らかにしており、空間的・時間的な制御が行われることが示唆されている (未発表データ)。

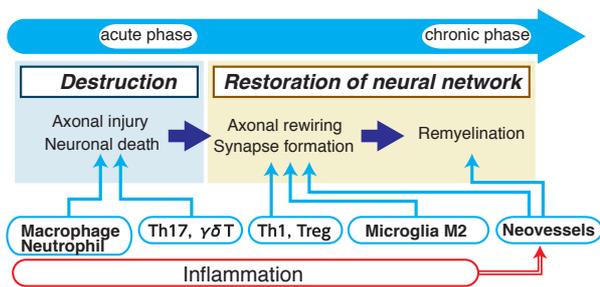
本研究では、脈管系が中枢神経回路障害と機能回復過程をどのように制御するかについても検証している。中枢神経を傷害する様々な疾患によって炎症が惹起され、この炎症に伴い、新生血管が生成される。この新生血管が、皮質脊髄路の軸索枝形成の速度を速め、運動機能の回復を促進していることを、局所脊髄炎モデルを用いて突き止めていた (Nat. Med., 2012)。本研究ではさらに、新生血管から分泌される prostacyclin が oligodendrocyte precursor cells の移動を促進することで、再髄鞘化を促進する効果をもつこと (Cell Death Dis, 2013)、pericyte loss を抑制することを明らかにした (J. Biol. Chem., 2015)。また新生血管に関連する因子として、VEGF (BBRC, 2014)、Thoromboxan A2 (Brain Res., 2014) および Prolyl hydroxylase (Cell Death Dis., 2015) を見いだした。脈管系から分泌される VEGF と Thoromboxan A2 は、大脳皮質神経細胞の突起の伸展を促進する作用を有しており、それらの分子メカニズムを明らかにした。さらに oxygen sensor としての役割をもつ Prolyl hydroxylase が大脳皮質損傷後の皮質脊髄路の可塑性を促進する因子として働くことを明らかにした。一方で、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 (EBiomed., 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。

申請段階では、免疫系と脈管系の関与を想定していたが、本研究においてはさらなる臓器連関のエビデンス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、肝臓と脾臓から分泌される FGF-21 が血液脳関門の破綻箇所より中枢神経内に浸透し、oligodendrocyte precursor cells の増殖を促進し、再髄鞘化を高めることを明らかにした (J. Clin. Invest., 2017)。FGF-21 は機能回復に必須であり、肝臓や脾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。本知見は、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。

以上の発見によって、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てい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順調に進めることができています。なかでも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、ま

た進行型多発性硬化症の分子標的を見いだすことができたことが特筆すべき成果である。

図 1



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 53 件)

(すべて査読あり)

1. Tanabe, S. and *Yamashita, T. (2018) B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. **Nat. Neurosci.** 21, 506-516. doi: 10.1038/s41593-018-0106-4
2. Lin, H., Muramatsu, R., Maedera, N., Tsunematsu, H., Hamaguchi, M., Koyama, Y., Kuroda, M., Ono, K., Sawada, M. and *Yamashita, T. (2018) Extracellular lactate dehydrogenase A release from damaged neurons drives central nervous system angiogenesis. **EBiomed.** 27, 71-85. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.10.033
3. 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. doi: 10.1038/mp.2016.106
4. Kuroda, M., Muramatsu, R., Maedera, N., Koyama, Y., Hamaguchi, M., Fujishima, H., Yoshida, M., Konishi, M., Itoh, N., Mochizuki, H. and *Yamashita, T. (2017) Promotion of central nervous system remyelination by peripheral FGF21. **J. Clin. Invest.** 127, 3496-3509. doi: 10.1172/JCI94337
5. 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. doi: 10.1186/s41232-017-0037-6
6. Siebold, C., Yamashita, T., Monnier, P., Mueller, B.K. and Pasterkamp, R.J. (2017) RGMs: Structural Insights, Molecular Regulation and Downstream Signaling.

- Trends Cell Biol.** 27, 365-378. doi: 10.1016/j.tcb.2016.11.009
7. Matoba, K., Muramatsu, R. and ***Yamashita, T.** (2017) Leptin sustains spontaneous remyelination in the adult central nervous system. **Sci. Rep.** 7, 40397. doi: 10.1038/srep40397
 8. Kanemitsu, Y., Fujitani, M., Fujita, Y., Zhang, S., Su, Y.Q., Kawahara, Y. and ***Yamashita, T.** (2017) The RNA-binding protein MARF1 promotes cortical neurogenesis through its RNase activity domain. **Sci. Rep.** 7, 1155. doi: 10.1038/s41598-017-01317-y
 9. Fujitani, M., Sato, R. and ***Yamashita, T.** (2017) Loss of p73 in ependymal cells during the perinatal period leads to aqueductal stenosis. **Sci. Rep.** 7, 12007. doi:10.1038/s41598-017-12105-z
 10. 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. doi: 10.1084/jem.20160877
 11. Fujiwara, K., Fujita, Y., Kasai, A., Onaka, Y., Hashimoto, H., Okada, H. and ***Yamashita, T.** (2016) Deletion of JMJD2B in neurons leads to defective spine maturation, hyperactive behavior, and memory deficits in mouse. **Transl. Psychiatry** 6, e766. doi: 10.1038/tp.2016.31
 12. Ozaki, T., Muramatsu, R., Fujinaka, T., Yoshimine, T. and ***Yamashita, T.** (2016) P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. **Sci. Rep.** 6, 25893. doi: 10.1038/srep25893
 13. van Erp, S., van den Heuvel, D.M.A., Fujita, Y., Robinson, R.A., Hellemons, A.J., Adolfs, Y., Van Battum, E.Y., Blokhuis, A.M., Kuijpers, M., Demmers, J., Hedman, H., Hoogenraad, C.C., Siebold, C., **Yamashita, T.** and Pasterkamp, R.J. (2015) Lrig2 negatively regulates ectodomain shedding of axon guidance receptors by ADAM proteases. **Dev. Cell** 35, 537-552. doi: 10.1016/j.devcel.2015.11.008
 14. Arima, Y., **Yamashita, T.**, 他 2 0 名 (1 8 番 目) (2015) Pain-mediated sympathetic activation induces relapse via microglia accumulation in a multiple sclerosis model. **eLIFE** 4, e08733. doi: 10.7554/eLife.08733
 15. Muramatsu, R., Kuroda, M., Matoba, K., Hsiaoyun, L., Takahashi, C., Koyama, Y. and ***Yamashita, T.** (2015) Prostacyclin prevents pericyte loss and demyelination induced by lysophosphatidylcholine in the central nervous system. **J. Biol. Chem.** 290, 11515-11525. doi: 10.1074/jbc.M114.587253
 16. Miyake, S., Muramatsu, R., Hamaguchi, M. and ***Yamashita, T.** (2015) Prolyl hydroxylase regulates axonal rewiring and motor recovery after traumatic brain injury. **Cell Death Dis.** 6, e1638. doi: 10.1038/cddis.2015.5
 17. Tanabe, S. and ***Yamashita, T.** (2014) Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17 cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. **Cell Rep.** 9, 1459-1470. doi: 10.1016/j.celrep.2014.10.038
 18. Ueno, M., Fujiki, R. and ***Yamashita, T.** (2014) A selector orchestrates cortical function. **Nat. Neurosci.** 17, 1016-1017. doi: 10.1038/nn.3765
 19. Hayano, Y., Sasaki, K., Ohmura, N., Takemoto, M., Maeda, Y., **Yamashita, T.**, Hata, Y., Kitada, K. and Yamamoto, N. (2014) Netrin-4 regulates thalamocortical axon branching in an activity-dependent fashion. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 111, 15226-15231. doi: 10.1073/pnas.1402095111
 20. Ueno, M. and ***Yamashita, T.** (2014) Bidirectional tuning of microglia in the developing brain: From neurogenesis to neural circuit formation. **Curr. Opin. Neurobiol.** 27C, 8-15. doi: 10.1016/j.conb.2014.02.004
 21. Lee, S., Toda, T., Kiyama, H. and **Yamashita, T.** (2014) Weakened rate-dependent depression of Hoffmann's reflex and increased motoneuron hyperactivity after motor cortical infarction in mice. **Cell Death Dis.** 5, e1007. doi: 10.1038/cddis.2013.544
 22. Ishii, H., Tanabe, S., Ueno, M., Kubo, T., Kayama, H., Serada, S., Fujimoto, M., Takeda, K., Naka, T. and ***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
 23. Fujita, Y., Sato, A. and ***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
 24. Takahashi, C., Muramatsu, R., Fujimura, H., Mochizuki, H. and ***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
- [学会発表] (計 77 件)
- 【招待講演】
1. 山下俊英(2017) 中枢神経回路の修復のメカニズムと治療法の確立、第 9 4 回日本生理学会大会 他学会連携委

- 員会企画シンポジウム、浜松 (2017.3.30)
2. 山下俊英(2017) 視神経保護と再生の分子治療戦略: グリアとニューロンの相互作用、第121回日本眼科学会総会 シンポジウム 講演、東京 (2017.4.7)
 3. Fujita, Y., **Yamashita, T.** (2016) Role of bamacan in the development of central nervous system. The 3rd International symposium on glyco-neuroscience, Awajishima (2016.1.15)
 4. **Yamashita, T.** (2016) Mechanisms of neural network reorganization under neurodegenerative disorders. 2016 Golden Helix Symposium, Mansoura, Egypt (2016.1.15).
 5. **Yamashita, T.** (2016) RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. The 1st RGM international symposium, Session Talk, Awajishima, Japan (2016.4.3).
 6. **Yamashita, T.** (2016) Challenges for finding a cure for patients with the CNS injuries. British Biophysical Society (BBS) 2016 Biennial Meeting, Plenary lecture, Liverpool, UK (2016.7.7).
 7. **Yamashita, T.** (2016) Neural network reorganization and functional recovery after central nervous system injury. Molecular Neuroscience Forum at Weizmann Institute of Science (Guest seminar), Rehovot, Israel (2016.9.25).
 8. 山下俊英(2016) 中枢神経回路の障害と修復を制御する分子機構、第89回日本薬理学会年会 特別講演、横浜 (2016.3.9)
 9. 山下俊英(2016) 神経再生の最前線、第39回日本顔面神経学会 特別講演、大阪 (2016.5.25)
 10. 山下俊英 (2016) Molecular mechanisms of neural network reorganization after the central nervous system injury、第39回日本神経科学大会 企画シンポジウム、横浜 (2016.7.20)
 11. 山下俊英(2016) 視神経保護と再生の分子治療戦略、第27回日本緑内障学会シンポジウム 講演、横浜 (2016.9.19)
 12. 山下俊英 (2016) 中枢神経回路の修復を促進する治療戦略、第59回日本脳循環代謝学会 基調講演、徳島 (2016.11.11)
 13. 山下俊英(2016) 中枢神経回路の障害と修復を制御する分子機構、第89回日本薬理学会年会 特別講演、横浜 (2016.3.9) #
 14. **Yamashita, T.** (2015) RGMa regulates T cell responses and neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. Sendai Conference 2015, Sendai, Japan (2015.7.11).
 15. **Yamashita, T.** (2015) Biological mechanisms of neural rewiring regulation in the central nervous system. The 1st Asia-Oceanian Congress for NeuroRehabilitation, Seoul, Korea (2015.9.4).
 16. **Yamashita, T.** (2015) Biological mechanisms of neural rewiring regulation in the central nervous system. Special Seminar at Shriners Hospitals Pediatric Research Center, Temple University School of Medicine, Philadelphia, USA (2015.11.13).
 17. 山下俊英(2015) 軸索変性を正と負に制御する分子機構、第34回日本認知症学会学術集会、青森(2015.10.3)
 18. 山下俊英 (2015) Biological mechanisms of neural rewiring regulation in the central nervous system、第38回日本神経科学大会 シンポジウム、神戸 (2015.7.29)
 19. 山下俊英(2015) 脳脊髄炎と血管新生を制御する因子、第36回日本炎症・再生医学学会 シンポジウム、東京 (2015.7.22)
 20. 山下俊英 (2015) Multiple sclerosis; neuroscience “Molecular mechanism of neurodegeneration induced by encephalomyelitis”, 第56回日本神経学会学術大会 Neuroscience Frontier Symposium, 新潟
 21. 山下俊英(2015) RGMa modulates T cell responses and is involved in Th17 cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis、第120回日本解剖学会総会・全国学術集会・第92回日本生理学会大会合同大会 シンポジウム、神戸 (2015.3.22)
 22. **Yamashita, T.** (2014) Mechanisms of neural network reorganization and functional recovery after the central nervous system injury. International Symposium on Glyco-Neuroscience, Awaji, Japan (2014.1.10)
 23. **Yamashita, T.** (2014) RGMa modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. Sendai Conference 2014, Sendai, Japan (2014.7.12)
 24. 山下俊英 (2014) 「中枢神経再生」の神経科学的基盤、第55回日本神経学会学術大会、福岡 (2014. 5. 22)
- [その他]
ホームページ等
<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molneu/index.html>
6. 研究組織
(1) 研究代表者
山下 俊英 (YAMASHITA, Toshihide)
大阪大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10301269