

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 31 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究（S）

研究期間：2007～2011

課題番号：19679007

研究課題名（和文）損傷中枢神経回路の再生と可塑性を制御する分子機構

研究課題名（英文） **Molecular mechanism of regeneration and plasticity of the injured central nervous system**

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

研究成果の概要(和文):本研究の目的は中枢神経回路の修復機構の動作原理を明らかにすることである。研究代表者はこれまで中枢神経の再生阻害機構の解明を行った結果、中枢神経回路の損傷後に代償性回路が形成され、これが機能回復に寄与していることを見いだした。この発見はこれまでの常識に反して、中枢神経が可塑性のポテンシャルを有していることを示唆している。本研究では神経回路の再構成現象およびその分子メカニズムの解明を行った。これにより、中枢神経損傷後の機能回復がなぜ、どのように起こるのかを明らかにした。特に損傷という局所の刺激が空間的に広がり、中枢神経全体に回路の再編をもたらすに至るメカニズムを明らかにした。

研究成果の概要(英文): In the adult mammalian central nervous system (CNS), it is well known that injured axons exhibit very limited regeneration ability. Due to this lack of appropriate axonal regeneration, a traumatic damage to the adult brain and spinal cord frequently causes permanent neuronal deficits such as paralysis. Several axon growth inhibitors in the CNS have been identified in the myelin. These proteins contribute to the lack of regeneration of the injured CNS. However, it is noted that spontaneous functional recovery sometimes occurs following CNS injury. Synaptic plasticity in pre-existing pathways and the formation of new circuits through collateral sprouting of lesioned and unlesioned fibers are important components of this spontaneous recovery process. Our research has focused on regeneration and plasticity of destructed neural network in the CNS. It unveiled the mechanism of plasticity of neural circuit after injury to the adult CNS, although it had been believed that adult CNS does not regenerate if damaged.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	17,500,000	5,250,000	22,750,000
2008年度	16,900,000	5,070,000	21,970,000
2009年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2010年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
2011年度	18,000,000	5,400,000	23,400,000
総計	88,400,000	26,520,000	114,920,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科学臨床医学・脳神経外科学

キーワード:機能脳神経外科学・再生

1. 研究開始当初の背景

本研究の目的は、中枢神経回路の再生と可塑性のメカニズムの統合的解明である。

末梢神経軸索は再生するが、中枢神経軸索は再生しない。脳血管障害、脳損傷、脊髄損傷などにより神経回路網が傷害を受けると、もはや回復は望めない。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。私たちは中枢神経軸索の再生を阻害する機序の解明に取り組み、「中枢神経軸索再生阻害機序」の解明に成功した。特に、軸索伸展とRhoとの関連に注目し、受容体からのシグナルを解明した研究(Yamashita et al., *Neuron*, 1999)はこの分野の先駆けとなり、現在までに数多くの細胞膜上の受容体がRhoの活性を制御していることが報告され、軸索誘導においてRhoはキープレイヤーであると考えられている。さらに一つの受容体が状況によって再生促進にも阻害にも働くこと(Yamashita et al., *J. Cell Biol.* 2002, Higuchi, Yamashita et al., *EMBO J.* 2003)、p75によるRho活性化の詳細なメカニズム(Yamashita and Tohyama, *Nature Neurosci.* 2003, Tanaka, Yamashita et al., *J. Cell Biol.*, 2002)、再生阻害蛋白が神経細胞の状態によって再生促進に働きうること(Hasegawa et al., *J. Neurosci.* 2004)は、神経再生の分野に新たな概念を提示するものであると同時に、有効な再生治療のツールにもなるものと期待される。更に私たちは「中枢神経軸索再生阻害機序」を制御する複数の手法を確立した。これらにより従来まで不可能であった中枢神経軸索の再生を可能とした。しかしながら既知の再生阻害蛋白のシグナルを阻止する手法を用いても十分といえるだけの再生は得られなかった。この事実は未知の再生阻害蛋白が存在することを示唆している。私たちは最近の数年間、新規の軸索再生阻害蛋白を探索し、複数の候補蛋白質を捉えた。特に私たちの見いだした新規の軸索伸展阻害蛋白RGMの機能を阻害することで、*in vivo*において損傷した軸索の再生が見られた(*J. Cell Biol.*, 2006)。こうして中枢神経再生現象を解析することが可能になった。その結果、損傷中枢神経の軸索は広範囲に渡ってダイナミックに回路の再形成を行っていることがわかってきた。特に成体の中枢神経系ではシナプス形成を抑制するメカニズムが存在することが示唆された。以上の基礎研究により、中枢神経系の神経回路の再形成という新たな分野を開拓

するための土台ができた。

2. 研究の目的

これまでの知見をもとに、軸索再生阻害機構の全貌を明らかにし、神経回路の再形成モデルを用いて再形成機構を形態学的、分子生物学的に明らかにすることが本研究の目的である。これまで損傷した中枢神経の軸索は再生しなかったため、神経回路の再形成という問題については、全く未知の分野であった。私たちはRGM抗体あるいはRho阻害剤を用いることにより、中枢神経軸索の伸展を可能にし、運動機能の回復をもたらした。この再生モデルを用いて、中枢神経回路が再形成される過程を解明することで、当該分野のさきがけとなる研究成果をあげることが期待できる。中枢神経の回路網の再形成の状況は神経発生とは明らかに異なっている。例えば、周囲のグリア細胞によって作り上げられる環境、また神経細胞自体の性質も両者では異なっていると予測される。この両者の現象の違いに注目することによって、回路形成の本質的な重要点が浮かび上がってくるであろう。本研究で得られた知見は、再生医学への貢献のみならず、新たな切り口から回路網形成の機構の解明への寄与が期待される。

本研究では未知のタンパク質の単離を含め再生阻害シグナルの全貌を明らかにする。さらに、中枢神経に内在する再生阻害作用を除去したときに、どのように神経ネットワークが再構成されていくのかについて明らかにすることを目標とする。中枢神経は大人でも可塑性のポテンシャルを有しており、それを効率的に誘導してやることで、中枢神経損傷による機能障害はかなりの程度回復が期待できるのではないかと？また中枢神経回路の再構成は、発生時の回路の形成とは大きく異なるものであるだろう。本研究により損傷した回路がいかんして標的ニューロンに至り、適切なシナプスを形成するかを解明することを目的とした。具体的には(1)軸索はどのように再生阻害され、(2)標的部位へ誘導されるのか、そして(3)どのようにシナプスが形成されるのか、の3点について明らかにする。本研究で得られた知見は、再生医学への貢献のみならず、新たな切り口から回路網形成の機構の解明への寄与が期待される。

3. 研究の方法

所期の研究計画に則って、以下の3項目について研究を進めた。

- (1) 新規再生阻害蛋白の同定とシグナル解析
- (2) 中枢神経回路再形成現象の解明—再生と可

塑性

(3) 回路再形成の分子メカニズムの解明

4. 研究成果

(1) 新規再生阻害蛋白の同定とシグナル解析
新規の因子として RGM、BMP-2、Wnt5a を同定し、それらのシグナル伝達解析を行うことによって、再生阻害シグナルの全貌を明らかにすることができた。RGM の惹起するシグナル伝達の解明については、RGM が neogenin 受容体を介して再生阻害効果をもたらすに至るシグナル伝達機構の詳細を明らかにした。RhoA の活性化および Ras の不活性化が鍵となるシグナルであることを見だし、そのシグナル伝達機構を明らかにした。さらに RhoA/Rho-kinase の下流のシグナルを同定し、細胞骨格制御機構についても明らかにした。以下、具体的に得られた結果を列挙する。①RGM 受容体である neogenin と Unc5B が受容体複合体を形成し、Unc5B が RhoA の活性化を担う LARG と結合し、RGM のシグナルを神経細胞に伝えていることを明らかにした (J Cell Biol., 2009; Cell Death Diff., 2009)。② RGM 受容体である neogenin と FAK および p120RasGAP が結合し、Ras の不活性化シグナルを神経細胞に伝えていることを明らかにした (J Neurosci., 2009)。③RGM の軸索再生抑制作用が、RhoA/Rho-kinase の活性化に基づくものであることはこれまでの研究でわかっていたが (J Cell Biol., 2006)、その下流で Myosin IIA が活性化を受けること、また CRMP2 がリン酸化により不活性化を受けることが必要 (J Neurochem., 2008; Cell Death Diff., 2009) であることを明らかにした。④BMP が生体において軸索再生阻害因子として働いていることを証明し、RGM がシグナル伝達に必要であることを明らかにした (J Neurochem., 2008; BBRC, 2009)。さらにキーシグナルとしての LIM kinase の同定を果たした。以上の結果により、RGM および BMP が神経細胞に及ぼす再生阻害シグナルの全貌を明らかにすることができた。さらに本研究では Wnt-5a が軸索再生阻害因子であることを明らかにした。⑤Wnt-5a がアストロサイトに働きかけ、神経回路の再生を強力に抑制していることを突き止めた (J Neurotrauma, 2009)。Wnt によりアストロサイトの Ryk (Wnt 受容体) が刺激されると、アストロサイトの増殖が促され、アストロサイトによる軸索再生阻害作用が高まる。抗 Ryk 中和抗体を脊髄損傷させた動物に投与すると、軸索の再生と運動機能の回復が認められた。以上の研究成果により、損傷した中枢神経回路の再生を抑制するシグナルの全貌を明らかにすることができた。

(2) 中枢神経回路再形成現象の解明—再生と可塑性

これまでの研究により、成体の中枢神経もある程度の可塑性を持ちうるということが明らかになってきたが、実際にどのように損傷された中枢神経回路が修復されるのかについて、まず現象面から明らかにした。この目的のために、マウスの片側大脳皮質の皮質脊髄路をすべて脱落させるモデルが、最もクリアで単純であると考えられた。脳挫傷により損傷側の皮質脊髄路(運動を司る回路)は脱落するが、健常側の皮質脊髄路が頸髄において対側に枝を伸ばし、propriospinal neurons および segmental interneurons を介して motor neurons に至る代償性神経回路を形成していることを明らかにした。この代償性神経回路を特異的に切断すると、運動機能の悪化が認められたことから、当該代償性神経回路が運動機能の回復に寄与したことが証明された。propriospinal neurons は頸髄内に細胞体があり、尾側方向に軸索を伸長させ、motor neurons に直接シナプスを形成している。一方、segmental interneurons は transverse の方向に軸索を伸ばし、同じ髄節内の motor neurons にシナプスを作っている。このような「予備の回路」を利用して、運動機能を回復させていることが明らかになった (Brain, 2012)。すなわち脳の損傷時に、損傷部より遠く離れた頸髄において軸索枝の出芽がおこり、interneurons とのシナプス形成を経て、代償性神経回路が完成することを解明した。この再生モデルをもとに、分子メカニズムの解明へと進むことが可能になった。そして、interneurons に発現する BDNF が、軸索枝の伸長を促進し、機能回復に寄与することを示した。

(3) 回路再形成の分子メカニズムの解明

私たちはこれまで、軸索再生阻害因子として働く MAG、Nogo、OMgp の受容体を同定し、その下流のシグナル伝達機構を明らかにしてきた。本研究では、MAG、Nogo、OMgp の受容体である PIR-B が in vivo で神経回路修復阻害のキープレイヤーとして働いていることを証明した。具体的には、PIR-B ノックアウトマウスに脳挫傷を作成し、その後の運動機能の改善を判定したところ、wild-type マウスに比較して、PIR-B ノックアウトマウスで優位な機能改善が認められた。そして PIR-B ノックアウトマウスにおいては、この代償性神経回路の形成が促進されていることを見いだした (J. Neurosci., 2010; JBC, 2011)。すなわち PIR-B の阻止により、内在性の神経回路の修復能を効果的に引き出すことができることが明らかになった。以上の結果により、PIR-B ノックアウトマウスでの運動機能改善の神経科学的な基盤を確立することができた。

こうして、PIR-B は脳障害による神経脱落状態を改善する薬剤開発において、分子ターゲットになることが示された。さらに私たちは、PIR-B のシグナル伝達機構を明らかにした。

MAG、Nogo が PIR-B に結合すると、PIR-B はニューロトロフィン受容体 Trk と結合し、受容体複合体を形成することを示した (EMBO J, 2011)。さらに PIR-B によってリクルートされた SHP-1/2 が Trk を脱リン酸化し不活性化することで、軸索枝の伸展を阻止し神経回路の可塑性を抑制するという分子メカニズムを解明した。このシグナル伝達を阻止するブロッキングペプチド (SHP-1/2 と Trk との結合を阻止) を開発し (特許出願済み)、これが MAG、Nogo による効果を完全に遮断することを確認した。したがって当該ペプチドは神経回路の修復を促進する機能分子である。以上の成果により、「中枢神経軸索再生阻害機序」を制御することによって神経回路を修復させ、運動機能を改善させる分子標的を見いだすことに成功した。

これらの基礎研究成果より、私たちは「中枢神経回路の可塑性を高めることにより機能回復を誘導する手法」を確立した。さらにこの効果は、代償性神経回路の形成を促進することに基づくものであることも明らかにした。

一方で、私たちは神経回路の修復過程に T 細胞が関与していることを示した。脳挫傷の後 4 日目に、Th1, Th2, あるいは Th17 細胞を腹腔内注入したところ、Th1 細胞移入群で運動機能障害の有意な改善が認められた。したがって Th1 細胞が神経細胞に働きかけ、回路の修復をもたらす因子を分泌している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 54 件)

- Muramatsu, R., Kubo, T., Mori, M., Nakamura, Y., Fujita, Y., Akutsu, T., Okuno, T., Taniguchi, J., Kumanogoh, A., Yoshida, M., Mochizuki, H., Kuwabara, S. and **Yamashita, T.** (2011) RGMA modulates T cell responses and is involved in autoimmune encephalomyelitis. **Nature Medicine** 17, 488-494. (査読有り)
- Fujita, Y., Endo, S., Takai, T. and **Yamashita, T.** (2011) Myelin suppresses axon regeneration by PIR-B/SHP-mediated inhibition of Trk activity. **EMBO J.** 30, 1389-1401. (査読有り)
- Sanuki, R., Onishi, A., Koike, C., Muramatsu, R., Watanabe, S., Muranishi, Y., Irie, S., Ueno, S., Koyasu, T., Matsui, R., Cherasse, Y., Urade, Y., Watanabe, D., Kondo, M., **Yamashita, T.** and Furukawa, T. (2011) *Rncr3*, which encodes miR-124a, is required for hippocampal axon development and retinal cone photoreceptor survival through Lhx2 suppression. **Nature Neurosci.** 14, 1125-1134. (査読有り)
- Yamagishi, S., Hampe1, F., Hata, K., del Toro, D., Schwark, M., Kvachnina, E., Bastmeyer, M., **Yamashita, T.**, Tarabykin, V., Klein, R. and *Egea, J. (2011) FLRT2 and FLRT3 act as repulsive guidance cues for Unc5-positive neurons. **EMBO J.** 30, 2920-2933. (査読有り)
- Lee, S., Ueno, M. and **Yamashita, T.** (2011) Axonal remodeling for motor recovery after traumatic brain injury requires downregulation of γ -aminobutyric acid signaling. **Cell Death Dis.** 2, e133. (査読有り)
- Fujita, Y., Takashima, R., Endo, S., Takai, T. and **Yamashita, T.** (2011) The p75 receptor mediates axon growth inhibition through an association with PIR-B. **Cell Death Dis.** 2, e198. (査読有り)
- Ohara, R., Fujita, Y., Hata, K., Nakagawa, M. and **Yamashita, T.** (2011) Axotomy induces axonogenesis in hippocampal neurons through STAT3. **Cell Death Dis.** 2, e175. (査読有り)
- Imagama, S., Sakamoto, K., Tauchi, R., Shinjo, R., Ohgomori, T., Ito, Z., Zhang, H., Nishida, Y., Asami, N., Takeshita, S., Sugiura, N., Watanabe, H., **Yamashita, T.**, Ishiguro, N., Matsuyama, Y. and Kadomatsu K. (2011) Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. **J. Neurosci.** 31, 17091-17102. (査読有り)
- Nakamura, Y., Fujita, Y., Ueno, M., Takai, T. and **Yamashita, T.** (2011) Paired immunoglobulin-like receptor B knockout does not enhance axonal regeneration or locomotor recovery after spinal cord injury. **J. Biol. Chem.** 286, 1876-1883. (査読有り)
- Hagihara, M., Endo, M., Hata, K., Higuchi, C., Takaoka, K., Yoshikawa, H. and **Yamashita, T.** (2011) Neogenin: A receptor for bone morphogenetic proteins. **J. Biol. Chem.** 286, 5157-5165. (査読有り)
- Omoto, S., Ueno, M., Mochio, S., Takai, T. and **Yamashita, T.** (2010) Genetic deletion of paired immunoglobulin-like receptor B does not promote axonal plasticity or functional recovery after traumatic brain injury. **J. Neurosci.** 30, 13045-13052. (査読有り)
- Ito, Z., Sakamoto, K., Imagama, S., Matsuyama, Y., Zhang, H., Hirano, K., Ando, K., **Yamashita, T.**, Ishiguro, N.

- and Kadomatsu, K. (2010) N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1-deficient mice show better functional recovery after spinal cord injury. **J. Neurosci.** 30, 5937-5947. (査読有り)
13. Shinohara, M., Sato, N., Kurinami, H., Takeuchi, D., Takeda, S., Shimamura, M., Yamashita, T., Uchiyama, Y., Rakugi, H. and Morishita, R. (2010) Reduction of brain A β by Fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, through increase in degradation of APP-CTFs and A β clearance. **J. Biol. Chem.** 285, 22091-22102. (査読有り)
14. Hata, K., Kaibuchi, K., Inagaki, S. and Yamashita, T. (2009) Unc5B associates with LARG to mediate the action of repulsive guidance molecule. **J. Cell Biol.** 184, 737-750. (査読有り)
15. Taniguchi, J., Sawai, S., Mori, M., Kubo, T., Kanai, K., Misawa, S., Iose, S., Yamashita, T. and Kuwabara, S. (2009) CIDP sera inhibit axonal growth of mouse DRG neurons by activation of Rho-kinase. **Ann. Neurol.** 66, 694-697. (査読有り)
16. Endo, M. and Yamashita, T. (2009) Inactivation of Ras by p120GAP via FAK dephosphorylation mediates RGMa-induced growth cone collapse. **J. Neurosci.** 29, 6649-6662. (査読有り)
17. Tanaka, T., Ueno, M. and Yamashita, T. (2009) Engulfment of axon debris by microglia requires p38 MAPK activity. **J. Biol. Chem.** 284, 21626-21636. (査読有り)
18. Taniguchi, J., Fujitani, M., Endo, M., Kubo, T., Fujitani, M., Miller, F.D., Kaplan, D.R. and Yamashita, T. (2008) Rap1 is involved in the signal transduction of myelin-associated glycoprotein. **Cell Death Differ.** 15, 408-419. (査読有り)
19. Fujita, Y., Taniguchi, J., Uchikawa, M., Endo, M., Hata, K., Kubo, T., Mueller, B.K. and Yamashita, T. (2008) Neogenin regulates neuronal survival through DAP-kinase. **Cell Death Differ.** 15, 1593-1608. (査読有り)
20. Ohshima, Y., Kubo, T., Koyama, R., Ueno, M., Nakagawa, M. and Yamashita, T. (2008) Regulation of axonal elongation and pathfinding from the entorhinal cortex to the dentate gyrus in the hippocampus by the chemokine stromal cell-derived factor 1 α . **J. Neurosci.** 28, 8344-8353. (査読有り)
21. Ohnami, S., Endo, M., Hirai, S., Uesaka, N., Hatanaka, Y., Yamashita, T. and Yamamoto, N. (2008) Role of RhoA in Activity-Dependent Cortical Axon Branching. **J. Neurosci.** 28, 9117-9121. (査読有り)
22. Tohyama, D., Yamaguchi, A., and Yamashita, T. (2008) Inhibition of *eIF2B β F11A3.2* during adulthood extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. **FASEB J.** 22, 4327-4337. (査読有り)
- [学会発表] (計 208 件)
- 1) 山下俊英(2012) 中枢神経疾患と免疫制御、大阪大学蛋白研セミナー「神経疾患の克服に向けて」、大阪(2012.3.1-2)
 - 2) 山下俊英(2012) 脳・脊髄障害後の神経回路修復を制御するメカニズム、第8回宮崎サイエンスキャンプ、宮崎(2012.2.18-19)
 - 3) 山下俊英(2011) 脳・脊髄はなぜ再生できないのか?、第29回大阪科学賞受賞記念講演、大阪(2011.11.2)
 - 4) 山下俊英(2011) 視神経の軸索再生阻害の分子機構とその制御による再生誘導、第22回日本緑内障学会総会 シンポジウム、秋田(2011.9.23-25)
 - 5) 山下俊英(2010) Cell signaling cascades regulating restoration of neuronal network following injury to the central nervous system、BMB2010(第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会)、神戸(2010.12.7-10)
 - 6) 山下俊英(2010) 脳・脊髄損傷後の神経回路修復を制御する分子とそのシグナル伝達機構、名古屋大学グローバルCOE系統講義ニューロサイエンスコース、名古屋(2010.12.2)
 - 7) 山下俊英(2010) 脳・脊髄損傷後の神経回路修復のメカニズム、Neuro2010、神戸(2010.9.2-4)
 - 8) 山下俊英(2010) 脳・脊髄損傷後の神経回路修復のメカニズム、第1回Stroke Science Academy特別講演、福岡(2010.6.18)
 - 9) 山下俊英(2010) 中枢神経損傷後の機能回復と神経回路の修復、第540回北里医学会招待学術講演会、神奈川(2010.4.12)
 - 10) 山下俊英(2009) 脊髄損傷後の機能回復と神経回路の修復機構、第19回神経科学の基礎と臨床、大阪(2009.12.19)
 - 11) 山下俊英(2009) 中枢神経損傷後の機能回復と神経回路の修復、第8回Cutting Edge Forum、大阪(2009.11.28)
 - 12) 山下俊英(2009) 中枢神経回路の修復と再生、第62回日本自律神経学会総会 教育講演、和歌山(2009.11.5-6)

- 13) 山下俊英(2009) 中枢神経損傷後の機能回復と神経回路の修復機構、大阪大学蛋白研セミナー「神経回路の形成と修復を司る分子機構」、大阪(2009.10.29-30)
- 14) 山下俊英(2009) 中枢神経損傷後の機能回復と神経回路の修復、第13回日本神経麻酔・集中治療研究会 特別講演、大阪(2009.3.27-28)
- 15) 山下俊英(2008) Convergent signaling regulating axon regeneration after CNS injuries、BMB2008(第31回日本分子生物学会・第81回日本生化学会合同大会)、神戸(2008.12.9-12)
- 16) 山下俊英(2008) 脳損傷後に神経回路はいかにして修復されるか、第51回日本神経化学学会大会、富山(2008.9.11-13)
- 17) 山下俊英(2008) 脳神経回路の修復治療法の展望、第18回脳血管シンポジウム 特別講演、大阪(2008.9.6)
- 18) 山下俊英(2008) 中枢神経回路の修復機構と再生に向けた戦略、第11回オプタルモニューロプロテクション研究会 特別講演、東京(2008.7.26)
- 19) 山下俊英(2008) 脳・脊髄はなぜ再生しないのか—再生阻害の分子機構と創薬への応用—、世界脳週間2008大阪講演会、大阪(2008.6.15)
- 20) 山下俊英(2008) 脳・脊髄はなぜ再生しないのか、第21回日本脳死・脳蘇生学会総会・学術集会、大阪(2008.5.9)
- 21) 山下俊英(2008) 中枢神経系の軸索再生を制御する分子機構、第85回日本生理学会大会、東京(2008.3.26)
- 22) 山下俊英(2008) 中枢神経損傷後の機能回復と神経回路の修復機構、第7回日本再生医療学会総会、名古屋(2008.3.14)
- 23) 山下俊英(2008) 損傷中枢神経回路の再生とRhoキナーゼ、第9回脳血管疾患治療研究会、東京(2008.3.1)

[図書](計 24 件)

- 1) 山下俊英: Repulsive guidance molecule (RGM)—自己免疫性脊髄炎・多発性硬化症の新たな治療標的、リウマチ科、2012
- 2) 山下俊英: 視神経の軸索再生阻害の分子機構とその制御による再生誘導、Frontiers in Graucoma、43: 64-65, 2012
- 3) 山下俊英: 中枢神経の軸索再生を制御する分子機構、脳21、14: 108-113, 2011
- 4) 山下俊英: 中枢神経障害による神経症状を改善する治療薬の開発の現状と今

後、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、42: 858-862, 2011

- 5) 山下俊英: 中枢神経回路の修復と再生、自律神経、47: 80-81, 2010
- 6) 山下俊英: 軸索伸展阻害因子と中枢神経の再生、分子脳血管病、8: 45-50, 2009
- 7) 山下俊英: 脊髄の軸索再生を制御する分子群、臨床整形外科、44: 378-380, 2009
- 8) 村松里衣子、山下俊英: 中枢神経回路の再編、日本薬理学会誌、134: 46-47, 2009
- 9) 山下俊英: 中枢神経回路の修復機構、脳21、12: 306-311, 2009
- 10) 山下俊英: 中枢神経回路の修復機構—そのポテンシャル、脳21、12: 279-282, 2009

[産業財産権]

○出願状況(計 1 件)

名称: 神経成長促進剤

発明者: 山下俊英、藤田幸

権利者: 国立大学法人大阪大学

種類: 特許

番号: 特願 2010-41180

出願年月日: 平成22年2月26日

国内外の別: 国内

[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・医学系研究科・教授

研究者番号: 10301269