



## 研究課題名 神経疾患における神経回路の修復機構の重層的解析

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： 21H05049

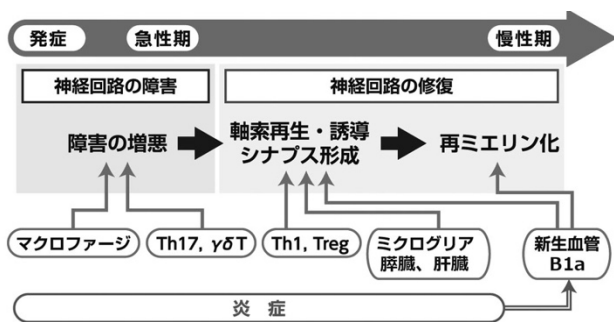
研究者番号： 10301269

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 146,500千円

キーワード： 神経科学、神経回路、神経病態

### 【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、神経変性疾患、高次脳機能障害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「神経回路と各臓器」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。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。げっ歯類、サル、ヒトに関する研究を並行して進め、新規治療法の開発につながるシーズの獲得を達成する。本研究により、神経科学の分野において基礎研究から応用研究にシームレスに移行する体系的な研究スキームを構築する。



### 【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。皮質脊髄路は主要な随意運動の回路であり、解剖学・生理学的にも良く解析されており、臨床的にも重要である。この回路に注目して生体システムとの連関の解明を進めていくことで明確なメカニズムをつかむことができる。一方で、高次機能障害については大脳皮質および海馬に着目する。脊髄損傷、自己免疫性脳脊髄炎(EAE)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)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、神経障害局所および各種臓器における細胞群の動態と遺伝子発現の時空間的变化を解析する(項目1)。さらに、免疫系細胞(項

目2)、脈管系細胞や各臓器(項目3)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。またアカゲザルの脊髄損傷モデル、およびALS、多発性硬化症のヒトサンプルを用いて、ヒトに共通のメカニズムの解析を行う(項目4)。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だし、生体の反応の動作原理を解明し、新規治療法の創出に向けたシーズの獲得に至る(項目5)。

### 【期待される成果と意義】

「生体システムによる神経回路の障害と修復の制御」は、当初の予想を超えて、多くの臓器が幅広い神経疾患の病態形成に関与していることが明らかになっている。本研究の特徴は、神経回路の再編成現象にフォーカスし、生体システムがどのように影響を与えているかを解明することであり、基礎的なメカニズムの解明という点でも、神経機能の増悪、改善に直結する臨床的にも重要な成果が得られるという点でも利点を有している。さらに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。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ito, M., Muramatsu, R., Kato, Y., Sharma, B., Uyeda, A., Tanabe, S., Fujimura, H., Kidoya, H., Takakura, N., Kawahara, Y., Takao, M., Mochizuki, H., Fukamizu, A. and Yamashita, T. (2021) Age-dependent decline in myelination capacity is mediated by apelin-APJ signaling. *Nat. Aging* 1, 284-294.
- ・ Fujita, Y., Nakanishi, T., Ueno, M., Itoharu, S. and Yamashita, T. (2020) Netrin-G1 regulates microglial accumulation along axons and supports the survival of layer V neurons in the postnatal mouse brain. *Cell Rep.* 10, 107580.
- ・ Tanabe, S. and Yamashita, T. (2018) B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. *Nat. Neurosci.* 21, 506-516.

### 【ホームページ等】

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