

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔平成28年度研究進捗評価用〕

平成25年度採択分
平成28年3月16日現在

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

Comprehensive study of the disorders of neural networks in the central nervous system and the biological systems that regulate their restoration

課題番号：25221309

山下 俊英 (YAMASHITA TOSHIHIDE)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授



研究の概要：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む。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。

研究分野：医歯薬学

キーワード：神経回路、脳神経疾患

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害、脳・脊髄の外傷、脳脊髄炎などの中枢神経疾患においては、神経系のみならず免疫系、脈管系など様々な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。しかしながら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。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乏しかった。

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む。特に、「神経系、免疫系、脈管系」の連関による制御機構を見出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、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。

3. 研究の方法

以下の3項目の研究を行った。

- 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2

5年度）

- 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析（平成25～27年度）
- 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析（平成25～27年度）

4. これまでの成果

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。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）。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）。大脳皮質第5層の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）。

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）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・時的（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)、Thromboxan 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 Thromboxan 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。

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る。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。

5. 今後の計画

28年度以降においては、研究項目「病態形成と回復期における生体の反応の機序の解明」を行うことを予定している。すなわち、生体システムがどのように各細胞の活性化の時空間的ダイナミクスを生み出すのかという課題に取り組むこととしている。これには特定の免疫系細胞（特に T 細胞）およびサイトカインが重要な役割を演じていると予測する。各細胞群のシークエンシャルな活性化を統御するメカニズムを明らかにすることも目標としている。27年度までに得られた研究成果を統合し、新たな生体システム制御の概念を構築することが到達目標である。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。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

- 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.
- Muramatsu, R., Kuroda, M., Matoba, K., Hsiao Yun, 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.
- 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.
- Ueno, M., Fujiki, R. and ***Yamashita, T.** (2014) A selector orchestrates cortical function. **Nat. Neurosci.** 17, 1016-1017.
- 平成26年度文部科学大臣表彰科学技術賞（文部科学省）

ホームページ等

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