

【基盤研究（S）】

生物系（医歯薬学）



研究課題名 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

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

研究分野： 医歯薬学

キーワード： 神経回路、脳神経疾患

【研究の背景・目的】

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。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、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。

【研究の方法】

免疫系および脈管系が、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。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)が、明確に現象およびメカニズムを評価できるモデルである。これらの病態モデルを用いて、免疫系と脈管系の細胞群の動態と遺伝子発現の時空間的变化を解析する。さらに、免疫系細胞および脈管系細胞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。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いだすことで、障害急性期と回復期における生体の反応の動作原理を明らかにする。



図1：生体システムによる神経回路の制御

【期待される成果と意義】

これまでの研究の潮流は、中枢神経を独立した臓器として捉え、神経系細胞同士の連関を明らかにするものであった。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乏しい。私たちは、特に免疫系および脈管系による中枢神経回路の制御が重要であるという仮説のもと、研究に着手している。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はこれまでになく、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。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ueno, M., Fujita, Y., Tanaka, T., Nakamura, Y., Kikuta, J., Ishii, M. and **Yamashita, T.** (2013) Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. **Nature Neurosci.** 16, 543-551.
- Muramatsu, R., Takahashi, C., Miyake, S., Fujimura, H., Mochizuki, H. and **Yamashita, T.** (2012) Neovessels formed through CNS inflammation promote neural rewiring. **Nature Medicine** 18, 1658-1664.
- 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.

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度－29 年度
156,000 千円

【ホームページ等】

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