

科学研究費補助金（若手研究（S））研究進捗評価

課題番号	19679007	研究期間	平成19年度～平成23年度
研究課題名	損傷中枢神経回路の再生と可塑性を制御する分子機構	研究代表者 (所属・職)	山下 俊英（大阪大学・大学院医学系研究科・教授）

【平成22年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A
	A
	B
	B
	C
	C

(意見等)

本研究項目のうち、「1）新規再生阻害蛋白の同定とシグナル研究」には着実な進展が見られ、特に RGM 下流因子の解明、BMP、Wnt-5a 等の新たな神経再生阻害因子の関与を明らかとしたこと、はメカニズム解明に繋がるものと期待され高く評価する。「2）中枢神経回路再形成現象の解明」は野心的な研究テーマであるが、着実な成果が見られる。特に、脳挫傷モデルにおいて代償性神経回路が運動機能の回復に寄与することを証明したことは、将来の治療に繋がるものと期待される。「3）回路再形成の分子メカニズムの解明」ではノックアウト動物を用いた運動機能解析が着実に進んでいる。今後さらに病態メカニズムの解明に研究が進展する事を期待する。全体として十分に当初の目標を達成していると判断される。

【平成24年度 検証結果】

検証結果	<p>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り、(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、について研究を進め以下のような成果を挙げている。すなわち、(1)については新規の因子として RGM、BMP-2、Wnt5a を同定し、これらのシグナル伝達解析を行うことによって、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した、(2)についてはマウスの脳挫傷モデルにおいて代償性神経回路が運動機能の回復に寄与することを証明し、この再生モデルをもとに分子メカニズムの解明を行い、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)については PIR-B ノックアウトマウスに脳挫傷を作成し、その運動機能改善の神経科学的な基盤を確立し、さらに PIR-B は脳障害による神経脱落症状を改善する薬剤の開発において分子ターゲットになることを見いだした。</p> <p>これらの成果により、研究代表者らは『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』を確立しており、研究進捗評価結果どおりの研究成果が達成された。</p>
A	