

## 二国間交流事業 共同研究報告書

平成23年3月31日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 大阪市立大学・大学院医学研究科

職・氏名 <sup>(ふりがな)</sup> 教授 木山 博資  
きやま ひろし

1. 事業名 相手国 ( 英国 ) との共同研究 振興会対応機関 ( 王立協会 )

2. 研究課題名 神経再生の分子メカニズムの解明にかかる共同研究

3. 全採用期間

平成21年4月1日 ~ 平成23年3月31日 ( 2年      ヶ月)

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5000千円

初年度経費 2500千円、 2年度経費 2500千円、 3年度経費       千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 10500千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
桐生 (瀬尾) 寿美子	大阪市立大学・准教授	神経再生関連分子の機能解析
小西 博之	大阪市立大学・助教	Reg/PAP ファミリー分子の機能解析
永田 健一	大阪市立大学・研究員	神経再生関連分子の機能解析
川原 慎一	大阪市立大学・博士課程大学院生	Reg/PAP ファミリー分子の機能解析
濱 五十鈴	大阪市立大学・博士課程大学院生	神経再生関連分子の機能解析

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 University College of London(UCL)・Professor・Stephen P. Hunt

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
○Stephen P. Hunt	Dept of Cell & Developmental Biology, University College of London (UCL), (UK)	Reg/PAP ファミリー分子の機能解析
Gennadij Raivich	Dept of Maternal and Fetal Medicine, UCL・Professor(UK)	神経グリアインターアクションの解析
Sandrine Geranton	Department of Molecular Neurobiology, UCL・PhD(UK)	神経再生関連分子の機能解析
Laura Berliocchi	Department of Molecular Neurobiology, UCL・PhD(UK)	神経再生関連分子の機能解析

6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

本研究の主要な目的は神経再生に関連する以下の2つのテーマにかかる共同研究を英国 University College of London(UCL)の神経再生拠点グループと推進し、同時に両国のポスドクや大学院生などの若手研究員間の交流を促進することである。

(i) 神経損傷時に発現する Reg/PAP ファミリーの機能探索

Reg/PAP ファミリー分子は膵のβ細胞の再生関連分子として同定され、その後神経系や消化器系において臓器損傷に応答して発現することが明らかになりつつある。神経系では、Reg/PAP ファミリー分子のうち、PAPI(RegIIIβ)は損傷後の運動ニューロンに発現し神経細胞の保護とシュワン細胞の増殖に作用することが本申請共同研究の英国側代表者の Hunt 教授らのグループによって解明された。一方、PAPIII(RegIIIγ)は、軸索損傷時にシュワン細胞から分泌されマクロファージに作用して軸索再生を促進する可能性があることを我々は示した。このような背景のもと Reg/PAP ファミリーのさらなる機能探索にかかる共同研究を行なった。平成 21 年度は日本側参加者（大学院生 1 名を含む）3 名が約 1 週間ロンドン大学を訪問し、Hunt 教授の研究室で研究計画の詳細な打合せを行なった。また、PAPI ノックアウトマウス（Hunt 教授作成）を用いて基礎的なデータを採取し、英国で作成された PAPI ノックアウトマウスの日本へ導入の準備を行った。この時点で、UCL で飼育中の PAPI ノックアウトマウスに一部の病原体感染が認められたため、直接日本に輸送できなくなった。そのため、Hunt 教授が以前 PAPI ノックアウトマウスを分与したフランスのグループから日本へ輸送することになった。動物の移動にかかる検疫や書類作成に時間を要し 22 年 4 月に搬入された。一方、平成 22 年度に日本側では同じファミリーに属する PAPIII ノックアウトマウスの作成に成功した。一部のノックアウトマウスは抗体の特異性の検討等に用いた。また、2 つの遺伝子欠損マウスを用いて神経損傷/外傷時の PAP ファミリー分子の動態と作用機序の解析の検討を開始した。本共同研究の成果の一部を世界各地から 3 万人以上の研究者が集まるアメリカ神経科学会(SFN)の総会（サンディエゴ）で発表した。このため、代表者と小西が渡米した。加えて平成 22 年度は、マウスの発生過程での Reg-III β や Reg-III γ の発現動態や局在に関する基礎的なデータを集めた（投稿中）。以上の共同研究により Reg/PAP ファミリーの機能の一部が明らかになるとともに、本領域の研究の推進のためのツールが整備された。

(ii) 運動神経損傷時の神経細胞死防御とグリア動態の分子メカニズム

本研究は、神経再生過程でのグリアとニューロン間のインターアクションにかかる研究であり、英国側の研究グループの一員である UCL の Raivich 教授のグループとの共同研究である。特にミクログリアと損傷神経細胞とのインターアクションがどのように作用しているかを中心に解明を進めるプロジェクトである。ミクログリアと損傷神経細胞とのインターアクションは Raivich 教授がこの分野の第一人者であり、平成 21 年度は、Raivich 教授のグループが有するミクログリア不活性化システムについてロンドンで実際に紹介してもらい、今後の研究のための討議をおこなった。また、平成 22 年度には Raivich 教授を日本に招聘し共同研究を行なった。Raivich 教授は平成 22 年 5 月に約 2 週間大阪市立大学の客員教授として来日し、我々との共同研究や特別講演などを大阪で行なった。また、平成 22 年 9 月に研究代表者と大学院生 1 名がロンドンの Raivich 教授の研究室を訪問し、各種のノックアウトマウスの組織を用いた解析を行なった。本研究により神経細胞がグリアからのシグナルで応答する際の遺伝子発現を調節しているメカニズムの一部が解明された（投稿準備中）。