

神経回路修復医学の創成

Generation of neural network repair medicine

課題番号：17H06178

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。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、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：神経科学

キーワード：神経疾患、神経再生、神経回路

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害、脳・脊髄の外傷などの局所中枢神経障害、高次脳機能障害、神経障害性疼痛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。

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、「神経系と各臓器」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（図1）。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。



図1 本研究目的の概要

3. 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。片側大脳皮質損傷、局所脳脊髄炎(EAE)、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、各種臓器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、脈管系細胞、各臓器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だし、生体の反応の動作原理を解明する。

4. これまでの成果

本研究では、生体システム全体の免疫機能を担うBリンパ球が神経回路の形成を促進することを見出した。具体的には、生後に髄膜および脳室に集積するB細胞がIgMを産生し、oligodendrocyte precursor cellsの増殖を高めることで、髄鞘化を促進し脳の神経回路の成長に寄与することを明らかにした(Tanabe et al., Nat. Neurosci., 2018)。本知見は神経系から遠く離れて局在するリンパ球が神経回路の形成に寄与することを示した発見である。

ミクログリアが神経回路の形成と修復に寄与する知見が複数得られた。一方でミクログリアの神経回路再編機能は、諸刃の剣ともなりうる。本研究ではミクログリアが神経回路の異常形成を招くことで、視床痛の原因になりうることを明らかにした。視床出血マウスモデルを確立し、Loss of function studyを行った結果、痛覚神経回路の軸索投射の異常がミクログリアによっ

て惹起され、これにより疼痛過敏症状をきたすことを見出した(Hiraga et al., JCI Insight, 2020)。

ミクログリアが進行型多発性硬化症の病態の悪化に働くことを明らかにした(Tanabe et al., *Glia*, 2019)。さらにミクログリアに発現する RGM を抑制すると、進行型多発性硬化症(Tanabe et al., *Cell Death Dis.*, 2018)の病態の改善が見られた。

本研究においては臓器連関に関する新たな知見を得ることができた。脳脊髄炎病態下で血小板由来の TGF-beta1 (Hamaguchi et al., *eLife*, 2019) が血液脳関門を超えて病変部周囲に浸透し、髄鞘化を高めることを見いだした。

これまでは生体システムが神経回路に与える影響に注目してきたが、これとは逆方向の作用についても新たな知見が得られた。たとえば脳損傷モデルで障害を受けた神経細胞からLDLが漏出し、それが契機となって血管内皮細胞の増殖が促進されることを見いだした (Lin et al., *EBiomedicine*, 2018)。これは神経細胞が脈管系に影響を及ぼすという知見であり、双方向性の制御が病態形成をもたらすという結果を得ることができた。

これまでに helper T細胞に発現する RGMが神経・軸索変性を誘導することを見出し、有効な治療法がない脊髄損傷や進行型多発性硬化症の分子標的であることを示した。本研究では、RGMが海馬の神経幹細胞の分裂を抑制することを示した(Isaksen et al., *Stem Cell Rep.*, in press)。この知見は、RGMが脳高次機能を担う神経回路の再編にも関わる可能性を示唆するもので、臨床応用の観点からのブレークスルーになりうる。

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(図2)。なかでもBリンパ球や血小板などを含み、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、生体システムと神経系の双方向性連関のメカニズムの一部を解明できたこと、また脳高次機能と生体システムの連関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

R2 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」を行うことを当初の予定としている。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。各細胞群のシーケ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。R1 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。当初の予定通りに、基本的な方針の変更はなく、本研究項目に着手し進めて行く予定である。

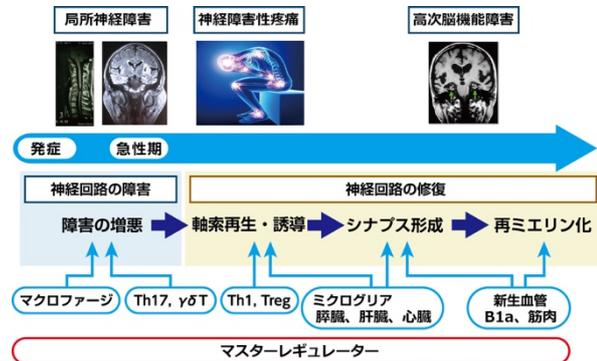


図2 期待される成果

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)
- Hiraga, S., Itokazu, T., Hoshiko, M., Takaya, H., Nishibe, M and *Yamashita, T. (2020) Microglial depletion under thalamic hemorrhage ameliorates mechanical allodynia and suppresses aberrant axonal sprouting of the thalamo-cortical projection in mice. *JCI Insight* 5, e131801.
 - Isaksen, T.J., Fujita, Y. and *Yamashita, T. (2020) Repulsive guidance molecule A suppresses adult neurogenesis. *Stem Cell Rep.* In press.
 - Hamaguchi, M., Muramatsu, R., Fujimura, H., Mochizuki, H., Kataoka, H. and Yamashita, T. (2019) Circulating transforming growth factor- β 1 facilitates remyelination in the adult central nervous system. *eLife* 8, e41869.
 - Yamada, M., Fujita, Y., Hayano, Y., Hayakawa, H., Baba, K., Mochizuki, H. and *Yamashita, T. (2019) Increased expression of fibronectin leucine-rich transmembrane protein 3 in the dorsal root ganglion induces neuropathic pain in rats. *J. Neurosci.* 39, 7615-7627.
 - Tanabe, S. and *Yamashita, T. (2018) B-1a lymphocytes promote oligodendrogenesis during brain development. *Nat. Neurosci.* 21, 506-516.
 - Kuroda, M., Muramatsu, R., Maedera, N., Koyama, Y., Hamaguchi, M., Fujishima, H., Yoshida, M., Konishi, M., Itoh, N., Mochizuki, H. and *Yamashita, T. (2017) Promotion of central nervous system remyelination by peripheral FGF21. *J. Clin. Invest.* 127, 3496-3509.

7. ホームページ等

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