



研究課題名 消化管の階層的粘膜支持連関システムによる粘膜防御機構の解明

東京大学・医科学研究所・特任教授 きよの ひろし
清野 宏

研究課題番号：18H05280 研究者番号：10271032

キーワード：粘膜免疫、臓器連関、炎症性腸疾患

【研究の背景・目的】

腸管粘膜は、食餌性成分や腸内細菌叢の変動を感知することで組織恒常性・病態形成を調節している。今では、全身の生理的作用をも腸管環境が左右するという「Super organ」と呼ばれるほど、腸管粘膜の重要性が認識されている。腸管粘膜を起点とする炎症疾患のクローン病では、膵臓や外筋層などの消化や蠕動運動を司る粘膜外支持組織においても炎症や機能不全が報告され、これらの合併症状によって粘膜炎症がさらに亢進するという負の連関が知られる。さらに、クローン病患者のおよそ30%で、虹彩炎や関節炎、膵臓における高アミラーゼ血症や炎症反応など、本来の炎症反応の場である腸管粘膜とは離れた遠隔臓器での合併症が報告されている。しかしながら、粘膜外組織と粘膜組織との「臓器連関システム」の詳細は明らかになっていない。

本研究では申請者らのこれまでの粘膜免疫学研究成果に立脚する革新的なアプローチにより、粘膜外支持組織による粘膜監視・防御機構である「階層的粘膜支持連関システム」の分子実体を紐解き、その破綻による病態形成メカニズムと高次元の粘膜防御機構の仕組みを解明する。

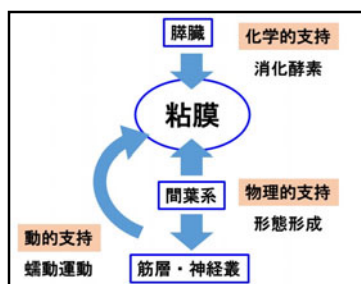


図1. 粘膜「外」組織による粘膜支持

【研究の方法】

本研究では、腸管粘膜での炎症疾患およびその合併症の病態形成機構の解明の基礎的基盤の構築を目標に、①「腸－膵連関」②「粘膜－間葉系連関」③「粘膜－筋連関」の3つの項目について解析を進める。

炎症性腸疾患や合併症状において、この3つの連関システムが破綻し病態形成に至ると考えられる。よって本研究課題では急性・慢性炎症を呈する炎症性腸疾患病態モデルを駆使しながら腸管をモデルとした「粘膜階層的支持連関システム」の分子実態を解明し、最終的には連関システムの統合を図る。

【期待される成果と意義】

本研究は、炎症性腸疾患に伴う組織恒常性の破綻をモデルとして、粘膜免疫システムに留まることなく、それを取り巻く「腸管粘膜外支持組織」との相互作用による「階層的粘膜支持連関システム」という新しい視点から生体高次複雑系の一翼を担う腸管監視・防御機構を明らかにする取り組みである。学術的にも非常に貢献度が高く、「支持組織学」という新たな学術分野の創出に繋がる可能性が期待できる。さらに、得られた研究成果は「階層的粘膜支持連関システム」を標的とした炎症性疾患ならびにその合併症に対する画期的な予防・治療法の開発に繋がる応用的基盤となる。

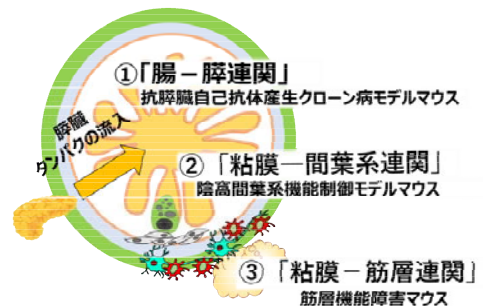


図2. 腸管階層的粘膜支持連関システムの実証と慢性腸炎合併症に対する創薬基盤の構築

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kurashima Y and Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Ann Rev Immunol.* 35:119-147. 2017.
2. Goto Y, Uematsu S and Kiyono H. Epithelial glycosylation is a key immunological event for gut homeostasis and inflammation. *Nature Immunol.* 17(11):1244-1251. 2016.

【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度
147,200千円

【ホームページ等】

http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/enmen/index_j.htm
<http://www.m.chiba-u.jp/class/innovativemed/index.html>



研究課題名 精子幹細胞のアンチエイジング機構の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授

しのはら たかし
篠原 隆司

研究課題番号：18H05281 研究者番号：30322770

キーワード：精子形成、幹細胞、老化

【研究の背景・目的】

培養精子幹細胞 (Germline Stem, GS 細胞) は試験管内では精原細胞として増殖するが、生体内へ移植すると精子形成を再開し、子孫を作成する。GS 細胞は ES 細胞と異なり活性酸素(ROS)に抵抗性であり、突然変異頻度が体細胞よりも低いという特徴を持つ。さらに、GS 細胞はテロメラーゼを発現するにも拘らず、培養中にテロメアの長さが短縮し、最終的には短縮したテロメアを持ったまま腫瘍化せずに2年以上にわたり増殖を続ける。これらの結果は精子幹細胞が体細胞や ES 細胞とは異なるアンチエイジング機構を持つことを示唆するものである。そこで本研究では精子幹細胞の 1) テロメア維持と 2) DNA 修復・ROS 耐性機構の解明と 3) 精巢体細胞からの老化促進シグナルの同定を目指す。

【研究の方法】

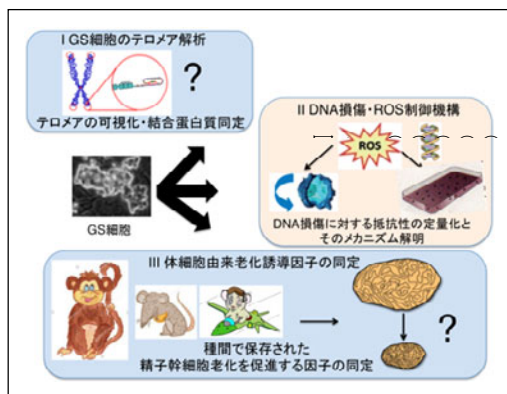


図1 本研究プロジェクト概要

本研究では以下の3つの研究を行う。

1) GS 細胞のテロメア解析

テロメアの可視化によるテロメア構造や動態の解析を行う。また、長期培養により短縮化したテロメアを持つ GS 細胞に外来からテロメラーゼを導入することでテロメア長に対する影響を解析する。さらに、GS 細胞のテロメア制御に関わる分子を同定する。

2) GS 細胞における DNA 修復・ROS 制御機構の解析

生殖系列細胞における突然変異率は体細胞よりも低いことが知られている。しかしながら、それに関わる分子は同定されておらず、老化が及ぼす影響は解析されていない。GS 細胞は長期培養が可能である唯一の生殖細胞であることから、老化ストレスが突然変異頻度に及ぼす影響を解析すると共に、GS 細胞における DNA 修復に関わる分子を同定する。

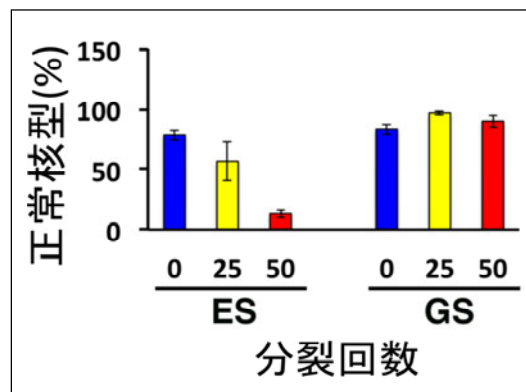


図2 長期培養における GS 細胞の安定性

3) 精巢体細胞由来老化誘導因子の同定

生殖細胞は体の中で唯一概日リズム異常を持たないにも関わらず老化個体で精子形成が減少することを鑑みると、精巢の体細胞が老化を誘導している可能性が高い。この因子を同定するために、野生型もしくは変異マウス、ラットやサルなどの老化個体から精巢を回収し、遺伝子発現解析を行うことで精巢老化誘導因子の同知恵を行う。この実験に加えて強制時差ぼけ老化マウスの精巢 RNA を用いた遺伝子発現解析を行い、老化関与遺伝子を同定する。

【期待される成果と意義】

GS 細胞のテロメア制御因子の同定はテロメア生物学の新展開をもたらす。また生殖細胞の低突然変異率の理解は生殖細胞のゲノム品質管理という新しい分野を切り開く。生体内での老化シグナルの同定は不妊症の理解と治療に役立つと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kanatsu-Shinohara, M. and Shinohara, T. Spermatogonial stem cell self-renewal and development. Annu. Rev. Cell Dev. 2013;29:163-187.
- Kanatsu-Shinohara, M. et al. Nonrandom germline transmission of mouse spermatogonial stem cells. Dev. Cell 2016;38: 248-261.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
148,800 千円

【ホームページ等】

<http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/>



研究課題名 神経・免疫・代謝におけるガイダンス因子の病的意義の解明とその制御

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

くまのこう あつし
熊ノ郷 淳

研究課題番号：18H05282 研究者番号：10294125

キーワード：免疫代謝、神経ガイダンス因子、慢性炎症疾患

【研究の背景・目的】

免疫系・神経系・代謝系は生体の恒常性維持に必須とされる。独立して研究が進められてきたこれらの3つの系は、互いに密接に関連・相互作用していることが近年明らかになってきたが、その詳細なメカニズムは不明である。当グループはこれまで神経系と免疫系双方で機能する分子群（セマフォリン分子群）の存在を明らかにすると同時に、セマフォリン及びその関連分子の発現が代謝系シグナルで制御され、その破綻が血管炎、多発性硬化症等の慢性炎症性疾患、脊髄神経走行異常、肥満、脂肪肝などの代謝性疾患、肺癌、骨髄腫等の悪性疾患の病態形成に関与していることを示唆する知見を得た。本研究では、「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」という新たな概念（図1）を確立することにより、これまで明らかにされてこなかった免疫系・神経系・代謝系の3すくみの関連メカニズムを解明するとともに、その制御機構の破綻により生じる疾患の診断及び治療の確立に繋がる成果を目指す。

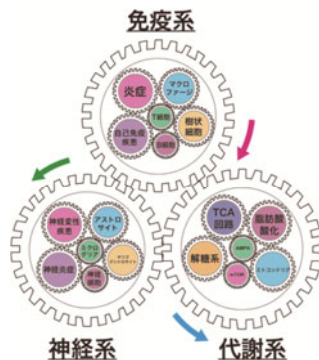


図1 神経免疫代謝の連関

【研究の方法】

「神経免疫代謝制御メカニズムの解明とその制御」の解明のため以下の2つの視点で、基礎的アプローチと臨床的アプローチの融合を積極的に図る中で研究目的を達成する（“Bench to Bed”と“Bed to Bench”の双方向アプローチ）。

- (1) 「神経免疫代謝を司る制御分子による免疫・炎症細胞活性化・分化制御機構の解明」
セマフォリン関連分子の欠損・変異マウス、mTOR 制御分子である Lamtor1 の免疫細胞特異的欠損マウスなどを用いて神経免疫代謝を包括的に理解する「窓」となる分子の探索、およびその機能解析を行う。
- (2) 「セマフォリン関連分子の発現異常の疾患病態への関与の解明とその制御」
これまで我々が得た知見をもとに、セマフォリン分子欠損マウスや抗セマフォリン抗体を用いて自己免疫疾患、神経変性疾患、悪性腫瘍（肺がん、骨髄腫）の病態解明についての検討を加える。

【期待される成果と意義】

免疫系・神経系・代謝系の中の2つの系に着目した研究は注目を集め始めている。しかしながら、これらの3つの系の関連・相互作用を一つの「窓」で検討するような研究は端緒についたばかりである。本研究においては、「神経免疫代謝：Neuro-Immune-Metabolism」という独自の概念を確立することにより、これらの3つの系の関連・相互作用をセマフォリンおよびその関連分子という「窓」で検討し、関連メカニズムを解明するとともに、その制御機構の破綻により生じる疾患の診断及び治療の確立に繋がる成果を目指す。（図2）

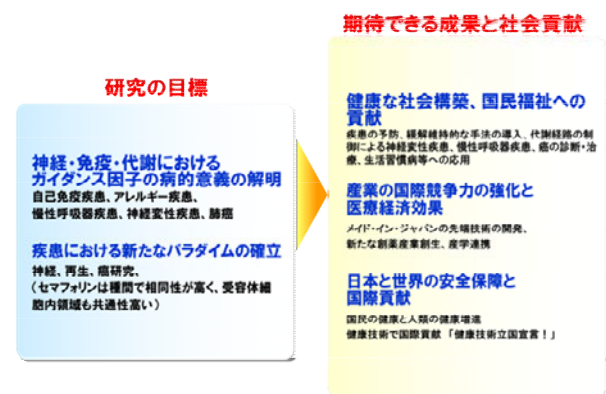


図2 研究目標および期待される成果

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Kang S, Nakanishi Y, Kumanogoh A et al. (2018) Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization. *Nature Immunology*, 19, 561-570.
- Hosen N, Kumanogoh A et al. (2017) The activated conformation of integrin β_7 is a novel multiple myeloma-specific target for CAR T cell therapy. *Nature Medicine*, 12, 1436-1443.

【研究期間と研究経費】

平成30年度－34年度
147,800千円

【ホームページ等】

<http://www.imed3.med.osaka-u.ac.jp/>



研究課題名 軟骨細胞特異的 Runx2 エンハンサー制御機構の解明と変形性関節症治療薬の開発

長崎大学・医歯薬学総合研究科・教授 **こもり としひさ**
小守 壽文

研究課題番号：18H05283 研究者番号：00252677

キーワード：軟骨細胞、変形性関節症、エンハンサー、Runx2

【研究の背景・目的】

我々は Runx2 を中心とした骨と軟骨の形成・維持の分子機構の全容解明とその臨床応用を進めている。これまでに、Runx2 が間葉系幹細胞より骨芽細胞分化に必須であること、Runx2 が軟骨細胞の後期分化（成熟）に必須であること、Runx2 は関節軟骨等の永久軟骨の性格を失わせ、永久軟骨細胞を成熟させ軟骨基質を破壊する matrix metalloproteinase 13 (MMP13)等を誘導する働きがあり、関節軟骨細胞の破壊によって発症する変形性関節症の原因遺伝子の一つであることを明らかにした（図1、2）。したが

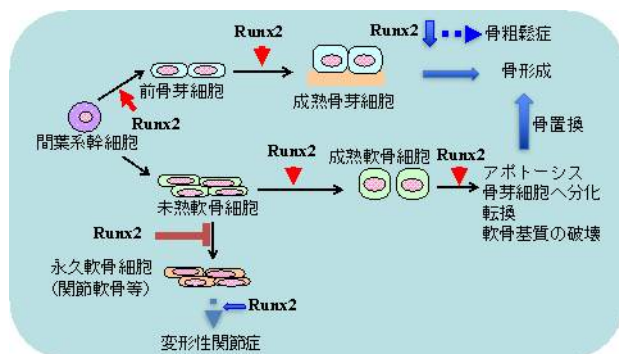


図1 Runx2 の機能

って、Runx2 は成人において、骨に対しては正の作用、関節軟骨に対しては負の作用を持つ。Runx2 の骨芽細胞、軟骨細胞における発現調節機構の解明は、骨格形成・維持の分子機構の解明に画期的な進歩をもたらすと同時に、Runx2 発現を骨芽細胞・軟骨細胞で個別に調節できれば、骨芽細胞での発現誘導により骨形成を増加させる骨粗鬆症治療薬、軟骨細胞での発現抑制により変形性関節症治療薬の開発が可能になる。本申請では、軟骨細胞特異的エンハンサーの活性化機構を明らかにすると共に、それを用いて、変形性関節症治療薬を開発する。

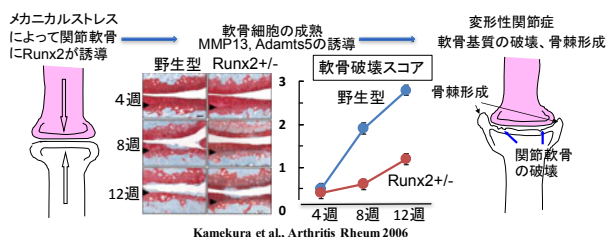


図2 Runx2 による変形性関節症の発症

【研究の方法】

軟骨細胞特異的エンハンサーを活性化する転写因子及び共役因子を同定し、それらが形成する転写複合体の構造を解明する。さらにエンハンサー間及びプロモーターとの相互作用を明らかにする。これらにより、Runx2 の軟骨細胞特異的エンハンサーの活性化機構を明らかにする。さらに、軟骨細胞特異的エンハンサー活性を抑制する化合物から軟骨細胞でのみ Runx2 発現を抑制する化合物を同定する。同定した化合物は、変形性関節症モデルマウスに投与し評価するとともに、標的分子を同定し作用機序を明らかにする。これらにより、変形性関節症の治療薬候補を得る。

【期待される成果と意義】

変形性関節症で最も多いのは変形性膝関節症で、国内で少なくとも 2530 万人が罹患している。力学的負荷の繰り返しと蓄積により、関節軟骨の変性・破壊、それに続く変化としての関節辺縁や軟骨下骨の増殖性変化が起こる疾患である。激しい疼痛のために歩行が困難になる。変形性関節症は、人工関節置換術以外治療のない疾患である。本研究は、変形性関節症の治療薬を転写因子 Runx2 のエンハンサーを用いて開発しようとする独創的な研究であり、変形性関節症の根本的治療が可能になる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Komori T: Runx2, an inducer of osteoblast and chondrocyte differentiation. Histochem Cell Biol. 149(4):313-323, 2018.
- Kawane T, Komori H, Liu W, Moriishi T, Miyazaki T, Mori M, Matsuo Y, Takada Y, Izumi S, Jiang Q, Nishimura R, Kawai Y, Komori T: Dlx5 and Mef2 regulate a novel Runx2 enhancer for osteoblast-specific expression. J Bone Miner Res. 29(9):1960-1969, 2014.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
148,800 千円

【ホームページ等】

<http://www.de.nagasaki-u.ac.jp/dokuji/kaibou-2/index.html>



研究課題名 ミトコンドリア代謝制御を介した造血幹細胞の自己複製機構

熊本大学・国際先端医学研究機構・卓越教授

すだ としお
須田 年生

研究課題番号： 18H05284 研究者番号： 60118453

キーワード： 造血幹細胞、幹細胞ニッチ、ミトコンドリア代謝

【研究の背景・目的】

「造血幹細胞を *ex vivo* で増幅する」というのは、造血学の長年の命題であるが実現に至っていない。幹細胞が幹細胞を生み出す自己複製分裂と機能細胞を生み出す分化分裂があると仮定し、本研究ではこの選択にミトコンドリア機能が関与することを明らかにする。我々は、これまでに造血幹細胞代謝とニッチに関する研究において、ミトコンドリア動態が造血幹細胞の静止期維持・分裂・分化に影響を与えることを見出してきた。本研究では、造血幹細胞におけるミトコンドリア動態制御機構の解析、ならびに、ミトコンドリアが幹細胞機能を制御する分子機構の解明することで、幹細胞の自己複製分裂のメカニズムの本質に迫る。最終目標としては、ミトコンドリア動態の制御を介して幹細胞分裂を制御し、*ex vivo* における幹細胞の増幅を図ることに挑戦する。

【研究の方法】

本研究ではミトコンドリアが造血幹細胞の分化・幹細胞維持に与える影響を検討するために、① ミトコンドリアの活性化が幹細胞分化に与える影響、② 細胞内カルシウム制御を介したミトコンドリア抑制が幹細胞性を維持するメカニズムを検討する。

さらに、造血幹細胞におけるミトコンドリア動態制御機構に関しては、小胞体 (ER) とミトコンドリアの接着に異常があるとされる MITOL の欠損が幹細胞分裂に与える効果を解析する。

さらに、ミトコンドリア制御のマスター遺伝子候補と考えている FLCN の欠損が造血幹細胞の機能に与える影響を、ミトコンドリア生合成の系と、オートファジーを介したミトコンドリア除去の両面に焦点を当てて解析を行う。造血幹細胞が、静止期から分裂期に移行する際、ミトコンドリアの生合成、活性化がどのように起きるか？ また、活性酸素を産生する損傷を受けたミトコンドリアはどのように除去されるか？ オートファジー関連遺伝子である ATG7 を欠損した造血幹細胞を用いて、ミトコンドリアの「質」の制御機構について検討する。

【期待される成果と意義】

これまでの多くの造血幹細胞研究は幹細胞の静止期維持機構に焦点をあてて研究を展開されているが、幹細胞自己複製の分子機構解明を目的とした研究は少なく、幹細胞の重要な属性である自己複製の本質

に関しては未だ不明な点が多い。そこで、われわれは、これまでに得られた成果をもとに、従来の発想を見直し、「幹細胞維持・増幅に関して、サイトカインや接着因子、低酸素等の外因性要素に加え、それらに応答したときのミトコンドリアの動態という内因性要素が重要である」という作業仮説に至った(図)。

本研究の着眼点は、造血幹細胞研究のフィールドにおいてニッチと代謝を世界に先駆けて研究してきた我々独自のものであり、これまでに得られた知見を集約させ、幹細胞の命題である「自己複製分裂」の本質にアプローチし、造血幹細胞の *ex vivo* 増幅を図る。

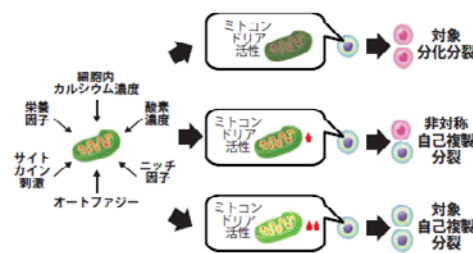


図 作業仮説

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ito K, Suda T: Metabolic requirements for the maintenance of self-renewing stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 141: 243-256, 2014
- Umemoto T, Hashimoto M, Matsumura T, Nakamura-Ishizu A, Suda T: Ca²⁺-Mitochondrial axis drives cell division in hematopoietic stem cells. *J Exp Med*, in press. 2018 doi: 10.1084/jem.20180421.

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
140,000 千円

【ホームページ等】

<http://ircms.kumamoto-u.ac.jp/>
sudato@keio.jp



研究課題名 多因子疾患における疾患リスク遺伝子多型を用いた病態解析に関する新しい方法論の確立

理化学研究所・生命医科学研究センター・副センター長

やまもと かずひこ
山本 一彦

研究課題番号：18H05285 研究者番号：80191394

キーワード：多因子疾患、ゲノムワイド関連解析、リスク多型、量的形質遺伝子座

【研究の背景・目的】

本研究の目的は、「ゲノム要因は疾患に対して因果関係を明示する」という原理に基いて、ヒトの多因子疾患研究において、因果関係を持つ中間形質を特定するための方法論を確立することである。本研究では免疫系が関与する疾病を対象に、多因子疾患における疾患リスク多型の多くが、遺伝子発現やスプライシングに影響を与える遺伝子多型であるという最近の知見を基にして、遺伝子発現、エピゲノム変化、蛋白発現、細胞変化などの中間形質の中から、疾患成立や進展に対して因果関係をもつ要素を同定し、このような確実な情報をもとに病態の理解と新しい治療法開発の方向へ展開できるシステムを構築する。このシステムが構築できれば、免疫疾患以外の多因子疾患への応用が可能となると考える。

【研究の方法】

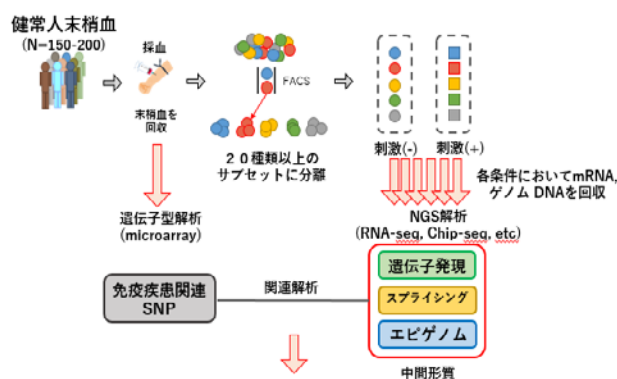
多因子疾患のリスク多型の多く(50-80%)はプロモーターやエンハンサーなどの遺伝子発現調節領域にあると考えられ、これらは量的形質遺伝子座(eQTL)やスプライシングの違いを生じる遺伝子座(sQTL)の原因であることが明らかになりつつある。特にこれらの多くは、特定の細胞で働いている。このようにゲノムワイド関連解析(GWAS)だけでは分からないリスク多型(一塩基多型: SNP)の疾患への影響を、様々な細胞内の状態変化を組み合わせることで全体像として捉えることが疾患発症メカニズム解明に重要と考える。

これらを背景に、ヒトの免疫システムに関与する免疫担当細胞サブセット毎の遺伝子発現と遺伝子多型の関係に関するデータを構築する。発症後の病態や治療による修飾を避け、遺伝子多型とそれによる遺伝子発現やスプライシング変化およびエピゲノム変化の情報を得る理由から、健康人の末梢血を主な解析対象として、免疫担当細胞の20程度のサブセットにセルソーターで分離したのち、細胞の遺伝子発現解析を次世代シーケンサーにて行う。さらに網羅的にDNAメチル化やヒストン修飾解析を行う。解析対象疾患における疾患リスク多型を免疫担当サブセット毎の多型・発現・エピゲノムカタログと統合し、疾患において因果関係をもって関与する細胞、その細胞での遺伝子発現とその調節機構の検討を行う。

【期待される成果と意義】

疾病の研究は、多くの研究がマウスを中心としたモデル動物を使って行われてきた。しかし、多くの

領域で、ヒトとこれらのモデル動物の相違が指摘されてきており、臨床応用における大きな障害となっている。一方、ヒトの解析で得られる情報、例えば病理学的変化、遺伝子発現、エピゲノム変化、細胞の数や質の変化などだけでは、相関関係は明らかにできるが、因果関係をもつ因子の同定が容易でない。因果関係が明確でない情報は、それ以降の研究の確実な基盤となることが難しい。そこで、本研究により、疾患成立や進展に対して因果関係をもつ要素を同定するシステムが確立できれば、このような確実な情報をもとに病態の理解と新しい治療法開発の方向へ展開できることが期待できる。



免疫疾患の発症に因果関係をもつ中間形質を同定

図 免疫疾患関連多型と中間形質から病態を解明

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Ishigaki K, Kochi Y, Suzuki A, et al. and Yamamoto K. Polygenic burdens on cell-specific pathways underlie the risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet*. 2017;49:1120-1125
- ・ Okada Y, Wu D, Trynka G, (+94), Matsuda F, Yamamoto K, and Plenge RM, Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*. 2014; 506:376-81

【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度
148,800千円

【ホームページ等】

http://www.riken.jp/research/labs/ims/autoimmun_dis/



研究課題名 2 型自然リンパ球による特発性間質性肺炎発症機構の
 解明

理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

もろ かずよ
 茂呂 和世

研究課題番号： 18H05286 研究者番号： 90468489

キーワード： 呼吸器内科学

【研究の背景・目的】

特発性肺線維症は平均生存期間 3～5 年という予後不良な指定難病疾患で、有病率は 1 万人に 1 人とされ特発性間質性肺炎の約半数を占める頻度の高い慢性疾患である。我々は、特発性肺線維症病態を非常によく模した肺線維症自然発症マウスを見出した。本研究では、肺線維症自然発症マウスを最新の遺伝子解析法によって解析することで、未発症→発症→重症化という線維化の流れにおいて肺の細胞がどのように変化していくのかをダイナミックに描き出し、将来的に特発性肺線維症の新規治療法開発につながる研究基盤構築を目指す。

【研究の方法】

本研究では、新しく見出した線維化モデルマウスを用いて経時的な Single cell RNA シークエンス解析を行うことで、どのような細胞がどの時期にどのような因子を発現することでどのような細胞に影響を与えるかをヒトとマウスの両方で探る。①線維芽細胞と ILC2 の共培養実験を行い、筋線維芽細胞分化やコラーゲン産生促進に関する解析を行う。②加齢マウスや喫煙暴露マウスにおける ILC2 の線維化関連因子発現解析や線維化促進能を評価する。③ILC2 を活性化させることが知られている IL-25 や IL-33、STAT5 アクチベーター、LTD4 などの発現を発症前後で比較するとともに各ノックアウトマウスを用いた解析を行う。④線維化が慢性化する原因を探るために ILC2 によるサイトカイン産生という負のスパイラル機構を検証する⑤scRNA-Seq 解析で挙げた細胞、因子と ILC2 との関係がどのように病態形成に関わるかを明らかにする。挙げた因子について *in vitro*、*in vivo* の両方で解析する。

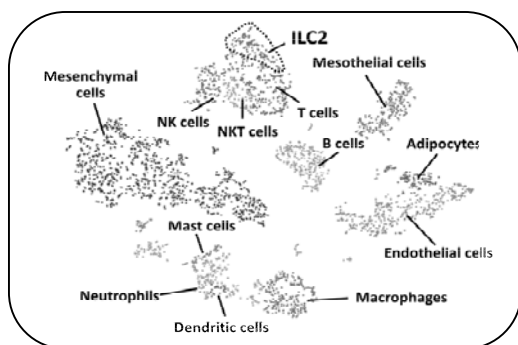


図 1 Single cell RNA-Seq 解析

【期待される成果と意義】

多くの研究が積み重ねられてきたにもかかわらず未だ発症機構解明に至らない IPF 研究に対し、ヒト IPF 病態をよく反映した肺線維症自然発症モデルマウスを用いて新たな切り口から挑戦することにより、発症機構の解明と将来的に治療法開発につながるターゲットを決定することである。

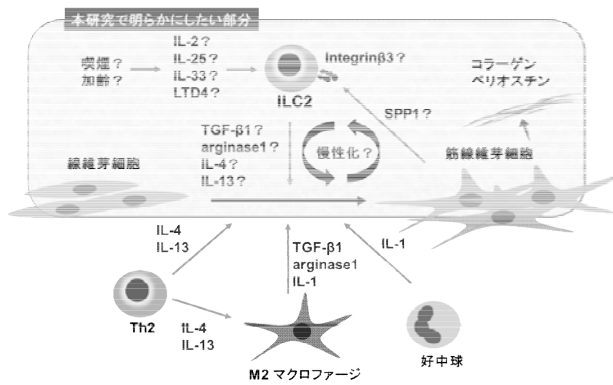


図 2 ILC2 と肺線維症

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Koga S, Hozumi K, Hirano KI, Yazawa M, Terooatea T. Peripheral PDGFRalpha(+)gp38(+) mesenchymal cells support the differentiation of fetal liver-derived ILC2. (2018)
- ・ Moro K, Kabata H, Tanabe M, Koga S, Takeno N, Mochizuki M, Fukunaga K, Asano K, Betsuyaku T, Koyasu S. Interferon and IL-27 antagonize the function of group 2 innate lymphoid cells and type 2 innate immune responses. Nat Immunol, 17(1): 76-86 (2016)
- ・ Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, Furusawa J, Ohtani M, Fujii H, Koyasu S. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells. Nature, 463(7280): 540-544 (2010)

【研究期間と研究経費】

平成 30 年度－34 年度
 148,200 千円

【ホームページ等】

<http://www.ims.riken.jp/labo/56/index.html>



研究課題名 人工神経接続による運動機能再建と機能回復機序の
解明～神経適応から可塑性へ～

東京都医学総合研究所・認知症・

高次脳機能研究分野・プロジェクトリーダー

にしむら ゆきお
西村 幸男

研究課題番号：18H05287 研究者番号：20390693

キーワード：人工神経接続、機能回復、機能再建、脊髄損傷

【研究の背景・目的】

研究代表者は脊髄損傷部位を跨いで機能の残存した大脳皮質と脊髄とを神経細胞の機能を有したコンピューターを介して繋ぎ、自分の脳活動で自身の脊髄を直接刺激することにより脊髄神経回路を制御することを実現する「人工神経接続」を開発した。それにより麻痺した上肢運動機能と随意歩行機能を再建できることをヒト脊髄損傷患者と動物モデルで実証した。人工神経接続による随意運動機能の再獲得には、人工神経接続による未知の神経結合が形成されることによる新しい脳活動とそれによって起こる運動との関係を学習することが必須である。しかしながら、その学習過程及び如何にして神経回路網が再組織化していくのかは未だ不明である。本研究では、新規に脳と脊髄とを人工神経接続した際に、入力先である脳及び出力先である脊髄が如何にして新規の神経接合である人工神経接続に適応し、神経回路網を再組織化するのかをマカサルとヒトを対象にして解明する。

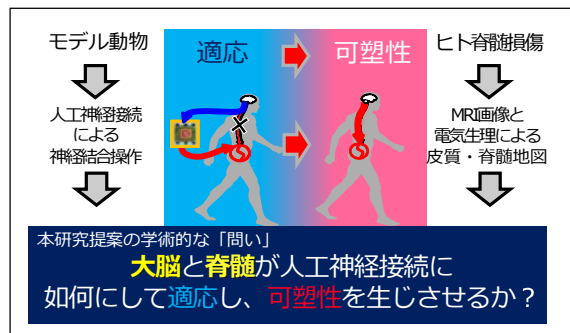


図1 人工神経接続

【研究の方法】

＜皮質の神経細胞集団は、運動に対する役割を変えられるか？＞ 健常なマカサルの大脳皮質に48chのユタアレイを慢性的に埋め込む。指から上腕の筋肉に筋活動を記録するワイヤーを埋め込む。脊髄を電気刺激するための電極を、上肢筋を支配している頸髄に埋め込む。サルに手首力制御をトレーニングし、多領域の神経細胞群と筋活動および運動の方向の関係性を確認する。大脳皮質と脊髄間を繋ぐ人工神経接続による大脳皮質の適応現象の証明：大脳皮質の単一神経細胞の活動電位をトリガーにして、脊髄刺激電極を通じて一ヶ所の脊髄サイトを刺激す

ることにより大脳皮質と脊髄間の人工神経接続を形成する。筋肉との関係から定義された皮質ニューロンと、支配筋との関係から定義された脊髄サイトを人工神経接続し、皮質ニューロンの適応について調査する。

＜脊髄損傷患者の機能回復は脳・脊髄の機能的地図の変化によるものか？＞ 脊髄歩行中枢のマッピングにより、機能回復が見込める脊髄の状態と脊髄レベルでの機能回復機序を可塑性の観点から明らかにする。大脳皮質マッピングにより、人工神経接続による介入で、機能回復に伴った大脳皮質及び基底核や中脳における機能的・構造的変化をMRIと電気神経生理学的手法によりマッピングする。

【期待される成果と意義】

脊髄損傷患者の人工神経接続による随意運動機能の再建と機能回復過程に見られる大脳皮質内と脊髄神経回路の機能的変化を捉えることができるであろう。それにより、人工神経接続がリハビリとして効果的に機能するための条件を特定し、それによる脊髄損傷者の随意運動機能が回復する生理学的背景を明らかにする。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・Nishimura Y, Perlmuter SI, Eaton RW, Fetz EE. Spike-timing-dependent plasticity in primate corticospinal connections induced during free behavior. *Neuron*. 2013;80(5):1301-9.
- ・Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y. Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotor center in man. *J Neurosci*. 2014 Aug 13;34(33):11131-42.
- ・Sawada M, Kato K, Kunieda T, Mikuni N, Miyamoto S, Onoe H, Isa T, Nishimura Y. Function of the nucleus accumbens in motor control during recovery after spinal cord injury. *Science*. 2015 Oct 2;350(6256):98-101.

【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度
113,200千円

【ホームページ等】

<http://www.igakuken.or.jp/project/detail/neuroprosth.html>