

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：脳神経回路の形成・動作原理の解明と制御技術の創出
2. 研究開発課題名：中枢神経障害後の神経回路再編成と機能回復のメカニズムの解明
3. 研究開発代表者：山下俊英（大阪大学大学院医学系研究科）
4. 研究開発の成果

損傷を受けた中枢神経回路はきわめて再生しにくいと考えられてきた。しかしながら中枢神経回路が障害を受けると、ある程度の機能回復が長い期間のうちに自然にもたらされることがある。実際に成体においても代償的な回路網の再編成が起こる。本研究では、げっ歯類、サルおよびヒトにおいて、脳の障害後に代償性神経回路が形成される分子メカニズムを解明するとともに、神経回路の再編成を促進することによって、失われた神経機能の回復を図る分子標的治療法の開発を行うことを目的としている。

平成 27 年度においては、マウス皮質脊髄路障害モデルを用いて、回路再形成の可塑性の誘導機構を明らかにした。神経回路の可塑性制御に関わる分子として、Thromboxan A2 および Prolyl hydroxylase を見いだした。回路再形成の抑制機構については、特に軸索再生阻害因子である Repulsive guidance molecule (RGM) の機能解析を重点的に行い、シグナル伝達機構を明らかにした。さらに高田らは、アカゲザルの脊髄損傷モデルを用いて、RGM 中和抗体を投与することによって、脊髄損傷後の運動機能が顕著に改善され軸索再生が促進されるという結果を得た。

研究期間全体では、次のような成果が得られた。山下らは、神経系以外の生体システムが、中枢神経回路の障害と修復過程に影響を及ぼすことを見いだした。具体的には、炎症に伴って生じる新生血管が prostacycline を分泌することで、軸索枝を伸展させ、運動神経回路の修復を促進することを発見した(Nat Med, 2012)。また免疫反応を担当するミクログリアが、発達段階において皮質脊髄路の神経細胞の生存を維持し、軸索の誘導を助けることを発見し、その分子メカニズムを明らかにした(Nat Neurosci, 2013)。またラット脊髄損傷後に Th1 細胞を移入すると、運動機能の改善が促進されること、またこれとは逆に、マウス脳脊髄炎病態下で、Th17 細胞が軸索再生阻害因子である RGM を介して神経細胞および軸索の変性を直接誘導すること(Cell Rep, 2014)を明らかにした。さらに RGM 中和抗体がこの過程を抑制し、その後の修復過程を加速することを示した。これらの結果により、免疫系による神経軸索の変性機構を明らかにすることができた。以上の結果は、血管系や免疫系などの細胞が、神経回路の障害や修復を制御するという新たなコンセプトを確立するものである。さらに、本研究により解明された分子を制御することで、中枢神経障害後の機能回復が促進されることを示した。特に RGM は神経回路の修復を抑制するのみならず、helper T 細胞の活性化を促進することで、脳脊髄炎を増悪させることを発見し (Nat Med, 2011)、多発性硬化症の分子標的ともなりうることを示した。これらの成果を基盤として、山下らはヒト化 RGM 中和抗体を開発し、脊髄損傷および多発性硬化症の治療薬としての可能性を検証しているところである。さらに高田らは、げっ歯類を用いて得られた知見を基盤として、アカゲザルの片側脊髄損傷モデルを用いて、RGM 中和抗体の効果を検証するとともに、霊長類での制御機構の解析を行った。

### 主要な発表論文

- (1) Muramatsu R, Takahashi C, Miyake S, et al. (2012) Neovessels formed through CNS inflammation promote neural rewiring. *Nat Med* 18: 1658-1664.
- (2) Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. (2013) Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci* 16: 543-551.
- (3) Ueno M, Hayano Y, Nakagawa H, et al. (2012) Intraspinial rewiring of the corticospinal tract requires target-derived brain-derived neurotrophic factor and compensates lost function after brain injury. *Brain* 135: 1253-1267.