

## 切断された神経の線を再生させるシグナル伝達経路を発見

－神経再生の理解および治療に期待－

### 【ポイント】

名古屋大学大学院理学研究科の松本邦弘教授、久本直毅准教授らの研究グループは、線虫をモデル動物にした研究により、軸索（神経の線）を切断された神経が再び軸索を形成（軸索再生）するのに必要な分泌蛋白質とその受容体を発見し、さらにその下流で働く細胞内のシグナル伝達経路を同定しました。この研究成果は、英科学誌『Nature Neuroscience』オンライン版に3月4日（英国時間）に掲載されました。

### 【背景】

神経細胞は軸索という長い突起を介して電気信号を伝達しており、外傷などで軸索が切断されると神経として機能できなくなります。神経は、軸索が切断されてもそれを再生する能力を潜在的に持っていますが、中枢神経を含む多くの神経ではその力が弱い、阻害されており、さらに加齢によっても低下するため、切断された神経の軸索再生の多くは起きにくいとされています。

これまでの研究では、軸索を切断された神経が再生を開始する能力をもっていること、さらにその能力が線虫のような体制の単純な動物からヒトまで種を越えて保存されていることについてはわかっていましたが、その仕組みについては部分的にしかわかっていませんでした。特に、軸索を切断された神経細胞に対して、細胞の外側から軸索再生を誘導するしくみについては、その必要性はおろか存在の有無すら曖昧なままでした。

### 【研究の内容】

今回、研究グループは、モデル動物である線虫 *C. エレガンス* を用いた解析により、SVH-1 と命名した増殖因子に類似した分泌蛋白質と、その受容体蛋白質である SVH-2 が、神経切断後の軸索再生に必要であることを初めて明らかにしました。SVH-1 あるいは SVH-2 遺伝子を欠損すると、切断を受けた神経において軸索の再生が起きなくなりました。また、線虫には寿命があり、若い線虫では神経再生の効率がよいのですが、年を取るにつれて次第に再生できなくなります。そこで加齢した線虫において、遺伝子導入法により SVH-1 蛋白質や SVH-2 蛋白質を大量に作らせたところ、若い線虫と同じレベルまで神経再生能力が回復しました。さらに、研究グループは、神経を切断すると切断された神経細胞で SVH-2 蛋白質が作られ、それが細胞外にある SVH-1 蛋白質からのシグナルを受けて、細胞内シグナル伝達経路のひとつである JNK MAP キナーゼ経路を活性化することにより、軸索の再生を促進することも明らかにしました。なお、上述の因子はいずれも発生過程での軸索の伸長には影響を与えず、切断された軸索の再生のみを制御していました。

### 【成果の意義】

今回の SVH-1 と SVH-2 の発見、および下流のシグナル伝達経路の同定は、軸索再生における新

規の制御機構の発見であり、これまで曖昧だった外側からの軸索再生促進シグナルの存在を明らかに示したものです。従って、本成果は神経再生における新しい知見であると同時に、切断された神経に対して細胞外から軸索再生を促進する経路を発見したという意味でも重要な知見と言えます。上述の因子はヒトにおいても存在することから、本研究が神経再生機構の理解だけでなく、ヒトの神経切断に対する再生治療の研究や、薬剤開発等の一助になるのではないかと期待しています。

#### 【用語説明】

増殖因子：一般的に細胞の増殖を誘導する分泌蛋白質を指す。細胞死抑制や細胞分化など、細胞増殖以外の機能を持っていることもある。

分泌蛋白質：細胞内から細胞外に分泌される蛋白質。

受容体蛋白質：細胞表面の細胞膜にある蛋白質で、増殖因子が結合する。

JNK MAP キナーゼ経路：ストレスなどの外部からの刺激を細胞内で伝達する経路のひとつ。

#### 【論文名】

*Nature Neuroscience*

“The growth factor SVH-1 regulates axon regeneration in *C. elegans* via the JNK MAPK cascade”

(増殖因子 SVH-1 は JNK MAPK カスケードを介して *C. エレガンス* の神経再生を制御する)

Chun Li, Naoki Hisamoto, Paola Nix, Syuka Kanao, Tomoaki Mizuno, Michael Bastiani, Kunihiro Matsumoto (李春, 久本直毅, Paola Nix, 金尾朱夏, 水野智亮, Michael Bastiani, 松本邦弘)