

## 脳内マリファナが切断された神経の線の再生を阻害することを発見 －神経再生と痛み抑制との関係性の理解に前進－

この度、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、パストゥホフ・ストラヒル研究員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、体内で鎮痛作用を示す内在性のマリファナ様物質（いわゆる脳内マリファナ）であるアナンダミドが、切断された軸索（神経の線）の再形成（軸索再生）を阻害することを発見しました。

今回、研究グループはアナンダミドが軸索再生を阻害する具体的なメカニズムについても明らかにしていることから、この発見が軸索再生の理解だけでなく、再生と痛みの抑制を両立させた治療法や薬剤開発等につながる可能性が期待されます。

なお、この研究成果は、平成24年10月16日付（英国時間）英科学誌『Nature Communications』オンライン版に掲載される予定です。

つきましては、下記の予定で本件についての記者発表を行いますので、お知らせします。

### 記

<日時>：平成24年10月12日（金） 午後2時00分から

<場所>：名古屋大学本部4号館2階第9会議室

<出席者>：久本直毅（准教授）、パストゥホフ・ストラヒル・イワノフ（研究員）

## 脳内マリファナが切断された神経の線の再生を阻害する

—神経再生の理解および治療法の進展に期待—

### 【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、体内で作られて鎮痛作用を誘導するマリファナ様物質アナンダミドが、切断された軸索（神経の線）の再形成（軸索再生）を阻害することを発見し、その阻害を仲介するシグナル伝達経路も同定しました。今回の発見は、神経軸索の再生機構の理解だけでなく、神経再生と痛み抑制機構との関係の理解、さらに痛み抑制と神経再生を両立させた再生治療法や薬剤開発等の一助になることが期待されます。

### 【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か阻害されており、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。

最近の研究から、軸索再生を促進、あるいは阻害する因子がいくつか同定されています。しかし、痛みを抑制する鎮痛物質と軸索再生の関係についてはよくわかっていませんでした。

### 【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、鎮痛作用を持つことがわかっている体内マリファナ様物質（いわゆる脳内マリファナ）のアナンダミドが、神経切断後の軸索再生を阻害することを初めて明らかにしました。さらに、アナンダミドが三量体 G 蛋白質と呼ばれる細胞内因子を介して、軸索切断によって誘導される軸索再生シグナルを阻害することにより、軸索の再生が起きないように働いていることも明らかにしました。

### 【成果の意義】

今回のアナンダミドによる軸索再生阻害の発見、および下流のシグナル伝達経路の同定は、新規の軸索再生制御機構の発見というだけでなく、鎮痛作用をもつ体内マリファナ様物質が軸索の再生を阻害するという興味深い結果を示しています。今回の発見はあくまで線虫における結果であり、直ちにヒトに当てはまるわけではありませんが、アナンダミドそのもの、およびその下流のシグナル伝達因子と類似した遺伝子（ホモログと呼ぶ）は全てヒトにも存在していることから、同様の制御がヒトでも起きている可能性は十分推測されます。もしそうであれば、ヒト体内で合成されたアナンダミドの量が多いと、より強い鎮痛反応を誘導すると同時に軸索再生も阻害すると推論されます。わかりやすく言えば、痛みが弱いと神経の再生も弱いということで、これは切

断神経に痛み（再生痛）があるほうが神経機能の回復が起きやすいという臨床的な経験則と符合しています。さらに言えば、欧米等で神経性疼痛の治療に用いられている医療用大麻などの投与（大麻はアナンダミドと同様、あるいはそれ以上の作用を持つとされている）は、もしかすると痛みの緩和と引き換えに軸索再生の機会を奪っているのかもしれない。

今回の研究では、アナンダミドによる再生阻害メカニズムの詳細も解明したので、今後アナンダミドの作用のうち軸索再生阻害作用だけを阻害する安全な薬剤が開発できれば、痛みの緩和と軸索再生を両立できることが期待されます。

線虫を用いた今回の発見が、今後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ことを期待しています。

#### 【用語説明】

アナンダミド；体内で合成されるマリファナ様物質。エンドカンナビノイドの一種。脳に比較的多いが末梢神経等でも合成される。創傷や虚血等の刺激により増加し、鎮痛作用を誘導する。マリファナとは異なり、体内で速やかに分解される。

三量体 G 蛋白質：細胞内でシグナルを伝達する因子のひとつ。

#### 【論文名】

*Nature Communications*

### “Endocannabinoid-Go $\alpha$ signalling inhibits axon regeneration in *Caenorhabditis elegans* by antagonizing Gq $\alpha$ -PKC-JNK signalling”

（エンドカンナビノイド-Go $\alpha$ シグナルは Gq $\alpha$ -PKC-JNK シグナルと拮抗することにより *C.エレガンス*における神経軸索再生を阻害する）

Strahil Iv. Pastuhov, Kota Fujiki, Paola Nix, Shuka Kanao, Michael Bastiani, Kunihiro

Matsumoto and Naoki Hisamoto

（ストラヒル パストゥホフ、藤木恒太、Paola Nix、金尾朱夏、Michael Bastiani、松本邦弘、久本直毅）

# 今回の発見: アナンドミドによる軸索再生の抑制

