

## 神経軸索再生因子の機能とその進化的位置付けを解明 —HGF およびプラスミンの先祖にあたる多機能タンパク質だった—

この度、名古屋大学大学院理学研究科の久本直毅准教授および松本邦弘教授らの研究グループは、線虫をモデルとした研究により、神経軸索再生を誘導する因子である SVH-1 が、肝細胞増殖因子（HGF）と血栓溶解因子（プラスミン）の両方の先祖に当たる因子であり、その両方に類似した機能を同時に持つ多機能タンパク質であることを、進化的解析および機能解析により明らかにしました。

今回の発見は、線虫の SVH-1 が、その HGF 様の機能を介して神経軸索の再生を行うのとは全く別に、プラスミンに類似したタンパク質分解酵素として細胞外マトリクスを制御する多機能タンパク質であることを見出したものです。また進化的解析により、SVH-1 は線虫を含む無脊椎動物に広く存在しており、これが脊椎動物への進化の際に HGF とプラスミンという機能の異なる 2 つの因子に分かれたことも示唆されました。これらの成果により、SVH-1 の機能がより詳しく解明されたと同時に、これまで不明であった HGF およびプラスミンの進化の過程も明らかとなりました。

なお、この研究成果は、平成 26 年 11 月 20 日付（米国時間）米科学誌『Cell Reports』オンライン版に掲載されました。

## 神経軸索再生因子の機能とその進化的位置付けを解明

—HGF およびプラスミンの先祖にあたる多機能タンパク質だった—

### 【ポイント】

名古屋大学大学院理学研究科の久本直毅准教授、松本邦弘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、神経軸索再生を誘導する因子である SVH-1 が、肝細胞増殖因子(HGF)と血栓溶解因子(プラスミン)の両方の先祖に当たる因子であり、機能的にも両方の機能を同時に持つことを見出しました。また進化学的解析から、SVH-1 は線虫を含む無脊椎動物に広く存在しており、これが脊椎動物への進化の際に HGF とプラスミンという機能の異なる2つの因子に分かれたことも示唆されました。これらの成果により、SVH-1 の機能がより詳しく解明されたと同時に、これまで不明であった HGF およびプラスミンの進化の過程も明らかとなりました。

### 【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。しかし、中枢神経ではその力が弱いと阻害されているため基本的に再生は起こらず、末梢神経でもなんらかの理由により再生しない、あるいは不十分にしか起こらないことがしばしばあることが知られています。

最近の線虫を用いた研究から、神経軸索再生因子として SVH-1 が同定されています。しかし、その詳しい機能、および SVH-1 がヒトを含む脊椎動物のどの特定の遺伝子に対応するのかについてはよくわかっていませんでした。一方、これまでの解析から、増殖因子のひとつである肝細胞増殖因子(HGF)は、タンパク質分解酵素である血栓溶解因子のプラスミンに類似しているにもかかわらず、タンパク質分解酵素ではなく増殖因子として機能するユニークな特性を持っていることがわかっていました。しかし、タンパク質分解酵素に類似した HGF がいつどのように増殖因子として機能するようになったのかについては、HGF とプラスミンの先祖にあたる遺伝子が見つかっていなかったため、長らく不明のままでした。

### 【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 が HGF に類似した増殖因子として神経軸索再生を制御するだけでなく、プラスミンに類似したタンパク質分解酵素として細胞外マトリクスを制御するという、2つの異なる機能を同時に持つ多機能タンパク質であることを見出しました。また進化学的な解析から、無脊椎動物に広く存在する SVH-1 が、脊椎動物では HGF とプラスミンという2つの異なる機能を持つタンパク質に分かれたことを示す結果も得ました。

### 【成果の意義】

今回の発見は、神経軸索再生因子である SVH-1 が HGF およびプラスミンに類似した2つの機能を持つ多機能タンパク質であることを示すものです。また、脊椎動物にしか存在しないとされており、これまで進化の過程がわからなかった HGF およびプラスミンの共通祖先を明らかにしたのもでもあります。さらに、SVH-1 の神経軸索再生因子としての機能はその HGF 様の機能部分が担っており、そのタンパク質分解酵素としての機能部分は関与しないことも示唆されました。最近、哺乳動物の HGF が神経の再生を促進する性質を持つという報告もあることから、神経軸索再生における HGF 様の機能は、脊椎動物・無脊椎動物を問わず、種を越えて保存された基本的かつ重要なものなのではないかと思われま

す。今回の発見が、HGF やプラスミンの進化的理解につながるだけでなく、ヒトの神経切断に対する再生治療の研究を後押しするものになることを期待しています。

### 【用語説明】

SVH-1: 2012年に線虫で発見された神経軸索再生因子。

肝細胞増殖因子 (HGF); 肝細胞を増殖させる活性を持つ因子。近年、哺乳動物において神経損傷に対する治療効果があることが報告されている。

プラスミン; 血栓溶解因子。血管内にできた血栓を分解する活性を持つ。

細胞外マトリクス: 細胞の周囲にある支持組織。コラーゲン等から構成される。

プロテアーゼ: タンパク質分解酵素。

### 【論文名】

*Cell reports*

“The *C. elegans* HGF/plasminogen-like protein SVH-1 has protease-dependent and -independent functions”

(*C. elegans* の HGF/プラスミノゲン様タンパク質 SVH-1 はプロテアーゼ依存的機能と非依存的機能の両方を持つ)

Naoki Hisamoto, Chun Li, Motoki Yoshida, Kunihiro Matsumoto

(久本直毅、李春、吉田誠希、松本邦弘)

### 【参考図】

次ページ参照。

