

神経軸索再生因子を受け取るための仕組みを解明

－再生しなかった神経を再生させる方法の開発へ－

名古屋大学大学院理学研究科（研究科長：松本邦弘）の久本 直毅（ひさもとなおき）准教授、松本 邦弘（まつもと くにひろ）教授および同大学高等研究院の李 春（り しゅん）特任助教の研究グループは、線虫をモデルとした研究により、神経軸索再生因子が切断された神経だけに作用できるしくみとして、軸索切断時に切断神経内で生じる2つのシグナルが、神経軸索再生因子の受容体を作るよう指令することを突き止め、その分子メカニズムを明らかにしました。

今回の発見は、神経軸索切断時に切断神経で生じる2つのシグナルが、神経軸索再生因子の受容体の産生を一時的に誘導することにより、通常は神経軸索再生因子を受け取れない神経が、神経軸索再生因子を受け取ることができるよう変わることを示すものです。

この発見で、切断神経が神経軸索再生因子に応答できるようになるしくみはじめて明らかになりました。また、研究グループは神経軸索再生因子の受容体を人為的な刺激により神経細胞に作らせることにも成功したことから、再生しないまま残ってしまった神経を再生させる方法の開発に繋がることが期待されます。

この研究成果は、平成27年10月20日付（米国東部時間）米科学誌『PLoS Genetics』オンライン版に掲載されました。

【ポイント】

名古屋大学高等研究院の李 春（りしゅん）特任助教、名古屋大学大学院理学研究科の久本 直毅（ひさもとなおき）准教授および松本 邦弘（まつもとくにひろ）教授からなる研究グループは、線虫をモデルとした研究により、神経軸索再生因子が切断された神経だけに作用できるしくみとして、軸索切断時に切断神経内で生じる2つのシグナルが、神経軸索再生因子の受容体を作るよう指令することを突き止め、その分子メカニズムをはじめて明らかにしました。

また、研究グループは神経軸索再生因子の受容体を人為的な刺激により神経細胞に作らせることにも成功したことから、再生しないまま残ってしまった神経を再生させる方法の開発に繋が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。しかし、中枢神経ではその力が弱いか阻害されているため基本的に再生は起こらず、末しょう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場合があることが知られています。そのため、神経軸索再生がどのように誘導されるのか、その分子メカニズムを知ることは学術だけでなく医学的にも重要と考えられています。

我々は以前、線虫を用いた研究により、神経軸索再生因子(SVH-1)とその受容体を同定し、これらの因子が神経軸索再生において重要な役割を持つことを明らかにしています (Li et al., Nature Neurosci., 2012, doi: 10.1038/nn.3052)。

受容体は、通常の神経には存在しませんが、軸索が切断された神経には一時的に存在し、その結果、切断神経だけが一定期間だけ神経軸索再生因子からのシグナルを受け取ることができます。しかし、受容体がどのような仕組みで軸索が切断された神経だけに存在するのかについては、わかっていませんでした。

一方、以前の他研究者らによる研究から、神経軸索が切断されるとカルシウムが神経内に流入することと、サイクリック AMP (cAMP) と呼ばれる細胞内シグナル分子が増加する現象が起こることがそれぞれわかっていましたが、それらのシグナルの下流については不明の点が多く、また、これらのシグナルと上述の神経軸索再生因子がどのような関係にあるのか、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、軸索の切断により活性化されたカルシウムシグナルと cAMP シグナルが同時に存在する時にのみ、神経軸索再生因子の受容体の産生が誘導されることを見出しました。また、これら2つのシグナルが受容体の産生を誘導するためのメカニズムも分子レベルで解明し、この2つのシグナルを人為的に活性化することで受容体の産生を誘導できることも発見しました。

【成果の意義】

今回の発見は、神経軸索再生因子の受容体が軸索を切断された神経にのみ存在する理由を分子レベルで解明したものであり、神経軸索再生因子による軸索再生制御の重要な一面を明らかにしたものです。また、これまでばらばらであったカルシウムシグナル、cAMP シグナルと神経軸索再生因子からのシグナルの関係について、はじめて統合的に明らかにできました。さらに、神経軸索再生因子

の受容体を人為的に誘導する方法も発見したことから、少なくとも線虫では受容体が作られなかった、あるいは時間の経過によりなくなってしまったというような場合においても、受容体を人為的に作らせることで、神経軸索再生因子に応答させることができるようになりました。今後、これらの成果は、より高等な生物における神経軸索再生研究やヒトにおける軸索再生医療、特に再生しないまま残ってしまった神経を人為的に再生させる方法の開発に繋がることが期待されます。

【用語説明】

神経軸索再生因子：神経軸索再生に必要な分泌性の因子。

受容体：神経軸索再生因子を受け取る細胞表面のタンパク質。

サイクリック AMP：細胞内でシグナルを伝える役割を持つ低分子。

【論文名】

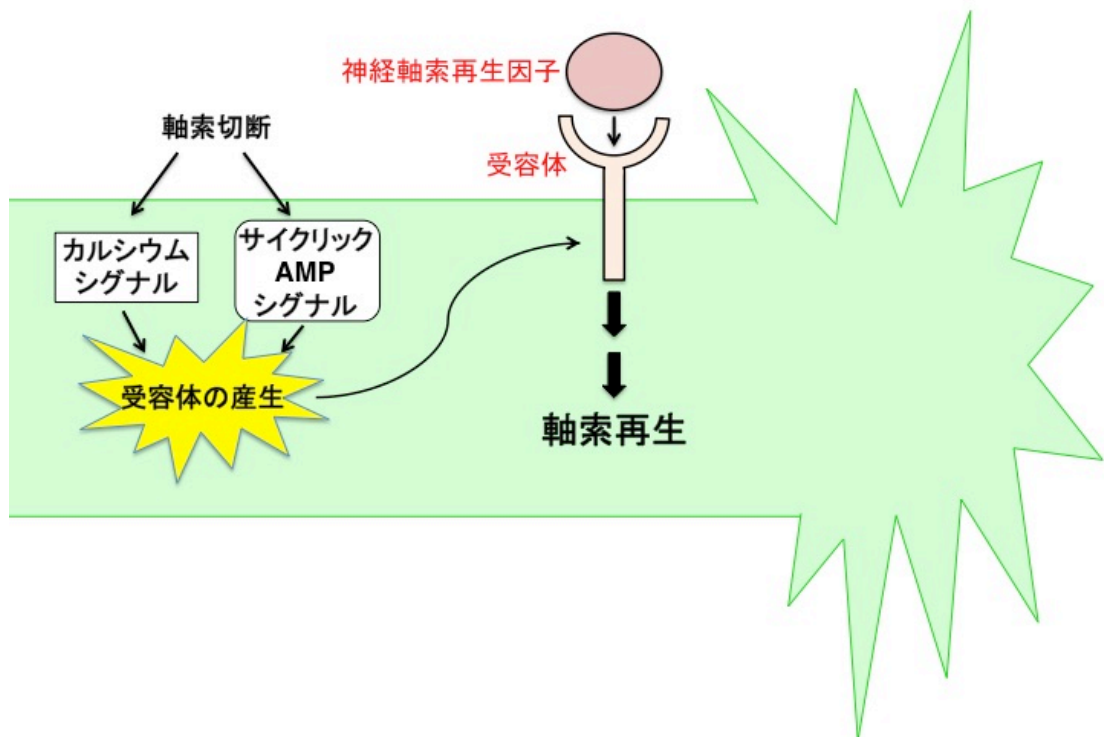
PLoS Genetics

“Axon Regeneration Is Regulated by Ets-C/EBP Transcription Complexes Generated by Activation of the cAMP/Ca²⁺ Signaling Pathways”

(神経軸索再生は、cAMP/Ca²⁺ シグナル経路の活性化により生じる Ets-C/EBP 転写複合体により制御される。)

Chun Li, Naoki Hisamoto, Kunihiro Matsumoto

(李春、久本直毅、松本邦弘)



図：今回明らかになった神経軸索再生シグナルの模式図