

コラーゲンが神経軸索再生を促進する仕組みを解明

－神経再生の理解と治療の発展につながりうる成果－

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）教授らの研究グループは、線虫をモデルとした研究により、コラーゲンが切断された神経軸索の再生を直接促進する仕組みを分子レベルで解明しました。

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。しかし、神経細胞は軸索を再生する能力を潜在的に持っており、それを適切に刺激すればさまざまな神経を再生できると考えられています。これまでに、末しょう神経ではコラーゲンが再生を促進することが経験的にわかっており、それを充填した神経再生誘導チューブが実用化されています。しかし、それが神経軸索再生を促進する仕組みについては十分には理解されておらず、それゆえにその改良も進みにくい状況でした。

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、コラーゲンが **DDR** と呼ばれるコラーゲン受容体に結合してそれを活性化することにより、軸索再生を直接促進することを見出しました。さらに、**DDR** が軸索再生を促進する仕組みについても分子レベルで解明しました。

今回の研究成果は、コラーゲンが神経軸索再生を促進する仕組みを解明するものであると同時に、既存の神経再生誘導チューブの作用に分子生物学的な裏付けを与えるものです。また、分子レベルでの理解が進んだことで、神経再生誘導チューブのさらなる改良や、チューブの適用が難しい症例に対する新たな再生促進技術の開発に繋がることも期待されます。

この研究成果は、平成 28 年 12 月 16 日付（米国東部時間）米国科学雑誌「*PLoS Genetics*」オンライン版に掲載されました。

【ポイント】

- ・ 線虫をモデルとした研究により、コラーゲンが神経軸索の再生を促進する詳細なメカニズムを解明。
- ・ 分子レベルの理解が進んだことで、既存の神経再生誘導チューブの改良や、チューブの適用が難しい症例に対する再生促進技術の開発に繋がることを期待。

【研究背景と内容】

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。そこで神経は、切断された軸索を再生することでその機能を回復しようとしますが、その再生の有無と程度についてはまちまちであり、損傷の状態や部位によっては再生しない場合も多くあることが知られています。そのため、神経軸索の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。しかし、その制御機構については不明の部分が多く残っています。

これまでに、ヒトを含む哺乳動物の末しょう神経では、切断された神経の再生がコラーゲンにより促進されることが経験的にわかっていました。現在、臨床ではそれを充填した「ナーブリッジ®」などの神経再生誘導チューブが、50mm までの神経欠損の治療に使用されています。しかし、その神経軸索再生を促進する仕組みについては、血管を介した間接的影響などが推測されているものの十分にはわかっておらず、ゆえにその改良も進みにくい状況でした。

今回、研究グループはコラーゲンが DDR と呼ばれるコラーゲン受容体に結合してそれを活性化することにより、軸索再生を直接的に促進することを見出しました。さらに、DDR が軸索再生を促進するシグナルに働きかけることも発見し、その詳細な分子メカニズムについても解明しました。

【成果の意義】

本成果は、C.エレガンスをモデルとして、コラーゲンが神経軸索再生を促進する仕組みについて、分子レベルで明らかにしたものです。ヒトにおいても同様に、コラーゲンが神経軸索再生を促進すること、また、今回 C.エレガンスで明らかにされた因子群は、全てヒトにも存在することなどから、この仕組みはヒトでも同様に存在すると考えられます。一方、このメカニズムが分子レベルで解明されたことで、コラーゲンによる再生促進効果と同等の効果を得る、あるいは、その効果をさらに高めるための方法が予測できるようになりました。したがって、本研究成果により得られた知見は、既存の神経再生誘導チューブの再生限界をさらに伸ばす方法や、物理的に再生チューブの適用が難しい症例における再生促進法、さらにコラーゲンをを用いない再生促進法の開発につながることで期待されます。

【論文情報】

掲載雑誌: *PLoS Genetics*

“The *C. elegans* discoidin domain receptor DDR-2 modulates the Met-like RTK–JNK signaling pathway in axon regeneration” (C.エレガンスのディスコイディンドメイン受容体 DDR-2 は軸索再生において Met 様 RTK-JNK シグナル経路を調節する)

著者: Naoki Hisamoto, Yuki Nagamori, Tatsuhiro Shimizu, Strahil Iv. Pastuhov, Kunihiro Matsumoto

(久本直毅、永盛友樹、清水達太、ストラヒルパストゥホフ、松本邦弘) 名古屋大学大学院理学研究科

公開日: 2016年12月17日 4:00AM(日本時間)