

“死神”が命じる“死んだフリ”が切断された神経の再生を誘導する

名古屋大学大学院理学研究科の久本直毅教授の研究グループは、線虫をモデルとした研究により、細胞を殺す役割を果たす“死神”役のタンパク質が、切断された神経に“死んだフリ”をさせることで切断神経の再生を誘導することを見出し、そのメカニズムを解明しました。

今回の研究成果は、細胞の死を執行する“死神”役のタンパク質が、死とは真逆の生命現象である再生を促進するという意外な現象について、その仕組みを明らかにしたものであり、死と再生の新たな関係性について明らかにするものです。また、神経再生を促進させる新たな治療技術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30年8月6日付（日本時間18時）米国科学雑誌「Nature Communications」オンライン版に掲載されました。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究「細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」および国立研究開発法人日本医療研究開発機構『AMED 老化研究プロジェクト』の支援のもとで行われました。

【ポイント】

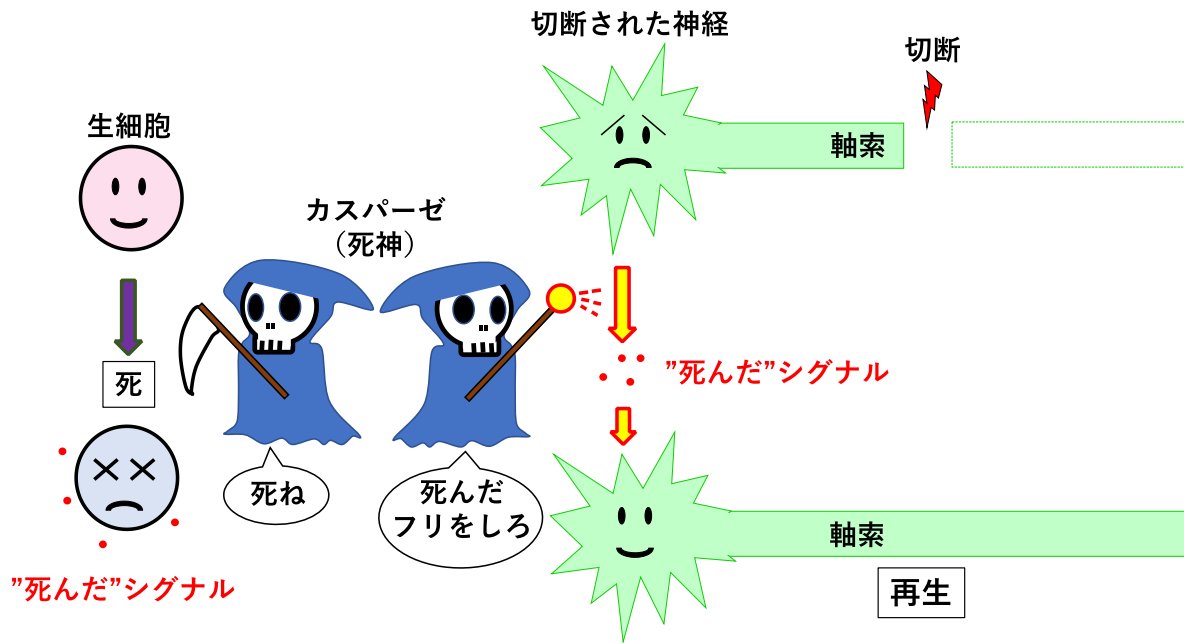
- ・ 線虫をモデルとした研究により、死を執行する“死神”役のタンパク質が、切断された神経に“死んだフリ”をさせることで、切断された神経の再生を促進する仕組みを解明。
- ・ “死んだフリ”が再生を促進することを発見したことから、新たな治療法開発の一助になる可能性を期待。

【研究背景と内容】

神経細胞は、軸索^{注1}と呼ばれる神経細胞から伸びた長い繊維を介して電気信号を伝達しており、外傷などで神経繊維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持っていますが、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的な面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した。

一方、生物は体内に生じた不良な細胞や不必要な細胞が死ぬことにより、自らを排除する仕組みがあることがわかっています。その中心となるのはカスパーゼ^{注2}と呼ばれるタンパク質であり、これが一度活性化されると細胞内の様々なタンパク質が切断され、細胞は死に至ります。言い換えると、カスパーゼは死を執行する“死神”ということになります。また、それにより死んだ細胞は、外部に“死んだ”というメッセージになるシグナルを放出します。それらの発見は、2002年 Horvitz 博士らのノーベル生理学・医学賞受賞にもつながりました。しかし、カスパーゼと神経軸索を再生させるメカニズムとの関係については、これまでよくわかっていませんでした。

今回、研究グループは、線虫（学名 *C. エレガンス*）と呼ばれる体長 1-2 ミリのモデル動物を用いた解析により、軸索を切断された神経内では、カスパーゼが特定のタンパク質の一部だけを切断することで、神経を殺さずに“死んだ”というシグナルだけを外部に放出させる、言い換えると“死んだフリ”をさせることを見出しました。さらにそのシグナルが、以前同研究グループが発見した再生を促進する仕組みを活性化することで、神経軸索再生を誘導することも見出しました。



【成果の意義】

本研究は、細胞の死を執行する“死神”役のタンパク質が、切断された神経に“死んだフリ”をさせることでその再生を促進することを見出し、その分子メカニズムを明らかにしたものです。それにより、これまで想定されていなかった新たな再生促進機構が明らかになったと同時に、死と再生に関するカスパーゼの新たな役割も解明できました。

細胞の死を執行する仕組みと神経軸索の再生を誘導する仕組みは、ヒトを含む哺乳動物にもそれぞれ存在することから、切断神経に“死んだフリ”をさせて再生を促す仕組みも同様に哺乳動物に存在すると思われます。もしそうであれば、将来的には切断されたヒトの神経に対して“死んだ”シグナルを外部から投与することにより、神経の再生を人工的に促進することもできるのではないかと期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業新学術領域研究「細胞死を起点とする生体制御ネットワークの解明」および国立研究開発法人日本医療研究開発機構『AMED 老化研究プロジェクト』の支援のもとで行われました。

【用語説明】

- 注1) 軸索：神経細胞から伸びた長い繊維。電気信号を伝達する役割を持つ。
 注2) カスパーゼ：細胞の死を執行する“死神”役のタンパク質。これが一度活性化すると細胞内の様々なタンパク質が切断されて細胞が死ぬとされている。

【論文情報】

雑誌名：*Nature Communications*

論文タイトル：“Phosphatidylserine exposure mediated by ABC transporter activates the integrin signaling pathway promoting axon regeneration”

(ABC トランスポーターが仲介するホスファチジルセリンの露出が神経軸索再生を促進するインテグリンシグナル経路を活性化する)

著者: Naoki Hisamoto, Anna Tsuge, Strahil Iv. Pastuhov, Tatsuhiro Shimizu, Hiroshi Hanafusa, Kunihiro Matsumoto

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

DOI : [10.1038/s41467-018-05478-w](https://doi.org/10.1038/s41467-018-05478-w)