



LECTURE OF INSTITUTE FOR ADVANCED RESEARCH, NAGOYA UNIVERSITY

第1回 高等研究院レクチャー



講演 15:00~16:00

「神経軸索再生とプロテオグリカン」

名古屋大学医学系研究科 教授 門松 健治

講演 16:00~17:30

「iPS細胞を用いた神経再生戦略」

慶応義塾大学医学部 教授 岡野 栄之

日時 2009年3月12日(木)

14:55開会~17:35閉会

会場 名古屋大学医学部附属病院
中央診療棟3階講堂

主催 名古屋大学高等研究院

神経軸索再生とプロテオグリカン

名古屋大学大学院医学系研究科 生物化学講座分子生物学 教授 門松 健治



動き、痛み、喜び、悲しみ、学習する。我々の中枢神経の営みは、神経のネットワークの形成によって精密にコントロールされている。例えば図1を見ていただきたい。神経Aは神経Cとシナプスと呼ばれる結合を介して互いに信号のやり取りをしている。このような完成されたネットワークに神経Bのような新参加者が加わろうとしてもそれを拒絶する構造がなければ神経のネットワークはあってないようなものである。その拒絶する構造が神経Cの周りにまとわりついた糸くずのようなもので、総称してマトリックスと呼ばれる。神経組織のマトリックスは他の組織とはっきりと区別される珍しい構成で、プロテオグリカンと呼ばれる長大な糖鎖を持った蛋白質に富んでいる。この分子は水を引き寄せるのでまるで柔軟なコンクリートのような弾性を持つ。軟骨にも多い成分である書くともっと分かりやすいかもしれない。

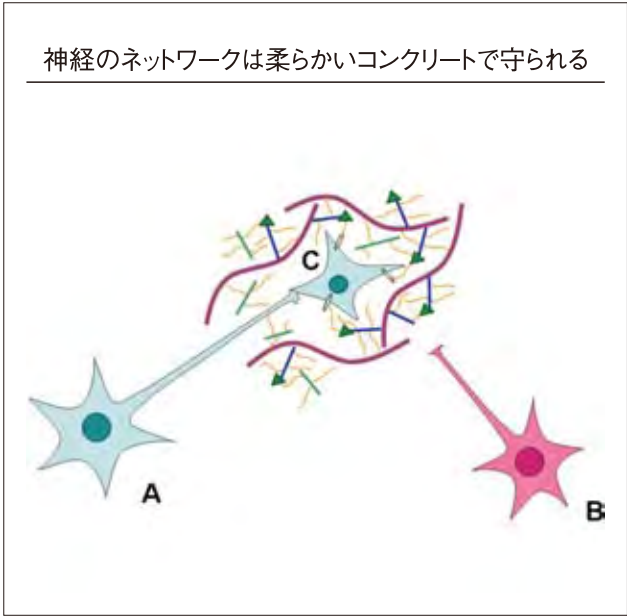


図1

上述のようなプロテオグリカンの生理的な機能は、一方で、神経損傷などの病的な状況下で不都合になることがある。中枢神経細胞に1本ずつある長い突起のことを軸索と呼ぶ。軸索は一度傷害を受けると再生が難しい。その主な理由は再生を阻害する因子が誘導されることにある。歴史的には、軸索の周りにはミエリン由来の分子が強力な阻害因子として研究されてきたが、近年、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)が注目されている(図2)。すなわち、CSPGは強い軸索再生阻害活性を発揮し、CS鎖を分解する酵素によって軸索再生が促されるだけでなく、神経機能も回復する。

このようなプロテオグリカンによる軸索再生の阻害機構の解明は、脊髄損傷から神経変性疾患のような治療法のない疾病の治療に繋がるばかりでなく、記憶学習などの高次機能を支える神経可塑性の理解にも役立つ可能性が出てきた。本講演では神経軸索再生とプロテオグリカンについて作用機構を含めて議論したい。



図2

iPS細胞を用いた神経再生戦略

慶應義塾大学医学部 生理学教室 教授 岡野 栄之



神経系の再生とは軸索再生、細胞補充、機能再建の3つの概念を含むものとして理解できる(Okano, Semin Cell Dev Biol., 2003)。損傷後の中枢神経系に選択的あるいは量的に多く誘導される軸索再生阻害因子は、①ミエリン由来因子(NOGO, MAG, OMgp)、②反応性アストロサイトに起源を持つグリア瘢痕由来因子(CSPG)、③繊維性瘢痕由来因子(Semaphorin3A)に大別できる。この中で我々はSemaphorin3Aに対する選択的阻害剤を用いて、rat完全脊髄切断モデルにおいて、後肢の運動機能に密接に関わる青斑核-脊髄路のような中枢神経系の軸索束の再生誘導を誘導することができた。興味深いことにここで再生した軸索は脊髄内であるにも拘わらずシュワン細胞による末梢神経系タイプの髓

鞘を有していた。Semaphorin3Aがシュワン細胞の移動に大きく関与し、この作用を阻害することは損傷した中枢神経系の再髓鞘化を誘導できることが明らかになった(Kaneko et al., Nature Medicine, 2006)。

本講演では、Semaphorin3A阻害剤以外にも、神経堤幹細胞の分離とその分化能(Nagoshi et al. Cell Stem Cells, 2008)と脊髄再生への応用、ES細胞とiPS細胞の神経分化とその脊髄再生への応用、さらにはMRIを用いた拡散テンソル・tractographyを用いた脊髄および末梢神経系の軸索の可視化(Fujiyoshi et al., J. Neurosci, 2007)とその再生研究への応用についても話したい。

