

神経の再生を阻害する悪玉タンパク質の善玉的生理機能を発見 ～再生医療技術への応用に期待～

～英科学誌 Nature の姉妹誌『Scientific Reports』に掲載（英国 12 月 21 日オンライン）～

横浜市立大学大学院生命医科学研究科 生体機能医科学 竹居光太郎教授、医学研究科 脳神経外科学 川原信隆教授（研究当時）、同研究科 分子薬理神経生物学 五嶋良郎教授、および米国エール大学医学部神経学 Strittmatter 教授らの研究グループは、中枢神経系の再生を阻む主要因の一つに挙げられる Nogo タンパク質（以後、Nogo）とその受容体である Nogo 受容体-1（以後、NgR1）との結合が、発生期の神経回路形成において重要な生理機能を有することを発見しました。

Nogo は、その受容体と結合すると神経細胞の軸索伸長を著しく損なうため、神経再生の阻害物質としてよく知られていました。生体で有害にしか機能しない分子が存在しつづけることは進化生物学上不思議なことです。これまで、記憶や学習に関連する神経可塑性の調節などへの Nogo の関連は報告されてきましたが、神経回路形成における機能は不明でした。今回、Nogo とその受容体との結合によって「嗅索」という嗅覚情報の 2 次伝導路の軸索側枝形成が誘発されることが明らかになり、Nogo の神経回路形成における有益な生理機能とその存在意義が判明しました。この生理機能は神経再生においても重要であると考えられるため、神経再生医療技術に必要な新たな考え方の提唱に繋がると期待されます。

研究の背景

神経回路形成は、発生期（胎生期）における神経細胞の新生と分化・成熟、神経突起伸長（軸索や樹状突起の成長や軸索側枝形成）、回路を形成する結合相手の細胞（標的細胞）を見いだす軸索誘導現象、そして標的細胞との結合（シナプス形成）といった一連の過程からなります。成体脳が損傷や疾患で破壊された時の神経回路を修復する（再生させる）ために必要な過程もこれと同様です。したがって、神経回路形成の分子機序の詳しい解明は神経再生の機序を明らかにすることに該当します。しかしながら、損傷を受けた軸索の再生の場合、発生期の神経回路形成の素過程を成体で再現する必要があります。脳内環境は神経回路が形成される胎生期と成体とは大きく異なり、また、損傷や変性を伴う脳内には軸索再生阻害因子が多量に存在するため、中枢神経系の再生は困難であることが知られています。

軸索再生阻害因子の一つである Nogo は、神経細胞に発現する NgR1 と結合して軸索伸長を阻害する、神経再生を困難にする要因としてよく知られています。ところが、発生期の神経回路形成時においても Nogo や NgR1 は発現しており、それにも関わらず Nogo による軸索伸長阻害が起こらずに神経回路が形成される仕組みは長年不明でした。

2011 年に本研究グループの竹居教授らは神経回路形成因子 LOTUS を発見し、その謎を解きました。LOTUS は嗅覚情報を伝える 2 次伝導路である「嗅索」と呼ばれる神経投射路に多く発現し、同領域に発現する Nogo と NgR1 の相互作用をさえぎることで嗅索の神経束形成に寄与す

ることが明らかになりました。しかし、そもそも何故、拮抗させなくてはならないような阻害分子が神経回路形成時の生体に存在しているのか、という基本的な疑問が生じ、Nogo とその受容体による何らかの有益な生理機能を解明するため、本研究を行いました。

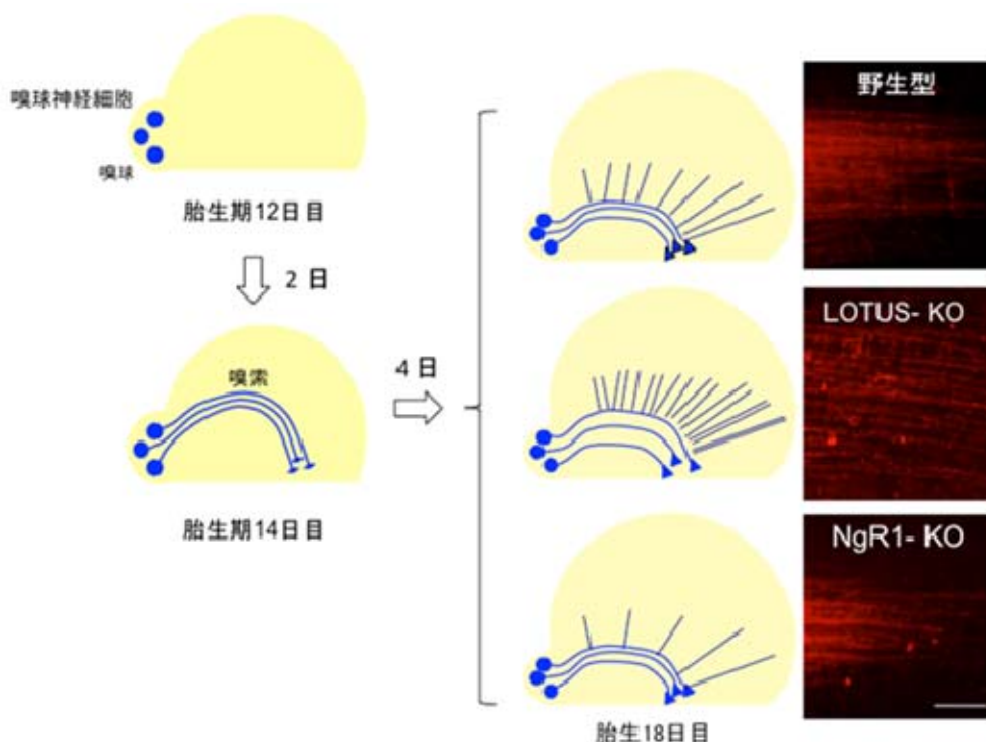
研究の内容

マウスの発生期では、嗅球の神経細胞は胎生 12 日目から軸索を伸長させて神経束（嗅索）を形成した後（胎生 14 日目）、標的細胞に向けて軸索から側枝を突出させ、胎生 16–18 日に軸索側枝を形成します。発生期におけるマウス嗅球の Nogo、NgR1、LOTUS の発現変動をウェスタンブロッティング法で調べたところ、LOTUS や NgR1 は大きく変動しないのに対し、Nogo は軸索側枝形成時に発現上昇が認められました。

培養嗅球神経細胞において軸索側枝形成が見られる条件下で、RNA 干渉法により Nogo の発現を減少させると、軸索枝形成が減少しました。また、LOTUS 遺伝子欠損（LOTUS-KO）マウス由来の神経細胞では軸索側枝の形成が増加するのに対し、NgR1 遺伝子欠損（NgR1-KO）マウス由来の培養神経細胞では逆に減少することが確かめられ、Nogo の作用によって軸索側枝形成が誘導されることが示されました。次にこの現象を LOTUS-KO と NgR1-KO マウスを用いて生体内で調べたところ、培養下で見られた現象が確認されました（図）。更に、LOTUS-KO マウスで見られた軸索側枝の増加は、LOTUS と NgR1 の双方を欠損するダブル KO マウスでは消失することが見いだされ、Nogo と NgR1 の作用によって軸索側枝形成が起こることが証明されました。

今後の展開

本研究によって、神経再生阻害因子として知られる Nogo タンパク質の神経回路形成時における生理機能の一端が明らかにされました。この知見は今後、神経再生医療技術の開発で Nogo タンパク質に対する対処法の考案に応用されることが期待されます。また Nogo や Nogo 受容体が関連する病態の解明も期待されます。



※本研究成果は英国科学誌『Scientific Reports』に掲載されました。(英国 12 月 21 日オンライン)

Axonal branching in lateral olfactory tract is promoted by Nogo signaling

Masumi Iketani, Takaakira Yokoyama, Yuji Kurihara, Stephen M. Strittmatter, Yoshio Goshima,
Nobutaka Kawahara & Kohtaro Takei

Scientific Reports 6, Article number: 39586 (2016) doi:10.1038/srep39586

※この研究は、文部科学省 科学研究費補助金 基盤研究(B)により行われました。本学においては「学長裁量事業(第2期戦略的研究推進事業)」および先端医科学研究センターの研究開発プロジェクトの研究成果です。



お問い合わせ先
(本資料の内容に関するお問い合わせ) 公立大学法人横浜市立大学 大学院生命医科学研究科 生体機能医科学 教授 竹居 光太郎 TEL : 045-508-7240, 7628 FAX : 045-508-7370 E-mail : kohtaro@yokohama-cu.ac.jp
(取材対応窓口、資料請求など) 公立大学法人横浜市立大学 研究企画・産学連携推進課長 渡邊 誠 TEL : 045-787-2510

横浜市立大学先端医科学研究センター

「がん」や「生活習慣病」などの疾患克服に向けて平成 18 年に開設され、今年 10 周年を迎える大学の研究施設です。基礎研究の成果を少しでも早く診療の場や市民の方々に還元するための、「橋渡し研究(トランスレーショナルリサーチ)」に取り組み、最先端の医科学研究を行う研究開発プロジェクトを推進しています。

<http://www.yokohama-cu.ac.jp/amedrc/index.html>

