

『学会開催報告』

第8回基礎・臨床交流セミナー

サカナから学ぶ

哺乳類中枢神経再生のストラテジー

A successful CNS regeneration in mammals
as a reference of regenerative fish CNS neurons

金沢大学医薬保健研究域医学系 脳情報分子学

加 藤 聖

我々ヒトを含めた哺乳類の中枢神経(脳, 脊髄, 視神経)は損傷を受けると, 軸索の再生が起こらずやがては逆行性に細胞体も死滅する。一方, サカナの脊髄や視神経を切断しても軸索が再伸長し, やがては機能も回復する。我々はサカナ(主として金魚, ゼブラフィッシュ)の視神経損傷モデルを作成し, その中枢神経再生の正確な時間経過やその分子機構の詳細を調べ上げ, 更にこの仕組みを再生の困難な我々ヒトを含めた哺乳類の中枢神経再生の応用を探るべく実験を開始した。

1. サカナの視神経再生の時間経過

ニューロレーザーを用いた形態学的研究, サカナの視覚依存性行動の回復実験より視神経再生の時間経過を決定した。サカナの視神経を損傷すると, 4, 5日の準備期の後, 6, 7日目から軸索が切断された神経細胞(網膜神経節細胞, RGCs)から標的視蓋に向かって軸索が再伸長し30日ではほぼ視覚に到達することが判明した。その後3, 4ヶ月の長い時間をかけて視蓋における再生視神経の先端と視蓋神経細胞とのトポグラフィックなシナプス再編成が修復されること, 網膜への局所的レーザーの投与と視蓋への投射, 群れ行動の回復から判明した¹⁾。次に我々はこの視蓋での軸索再伸長までに關する遺伝子・分子の解析を, 差分法で同定した。

2. 細胞生存・細胞死の観点から

神経再生を考える上で, まずサカナは視神経を切断しても, 細胞死が起こらず, すなわち細胞生存が上昇すると考えた²⁾。一方, ラットの視神経を損傷すると細胞死が起こることを予想した。そこで, p-Akt/PI3k細胞生存システムを念頭に, サカナとラットを比較した所, サカナでは速やかにp-Akt, p-BADの活性が4~5倍に上昇することを見つけた。一方ラットでp-Aktの速やかな減少とBaxの上昇が6日以降見られた。また, その上流の成長因子としてサカナではIGF-1の増加, ラットでは

IGF-1の速やかな消失が視神経損傷後1, 2日以内にRGCsで見られた³⁾。

3. 軸索再伸長分子の観点から

サカナの軸索伸長期に発現が増える遺伝子・分子としてプルプリン, nNOS, TG(トランスグルタミナーゼ)を見つけた。この発現もサカナとラットでは逆に, サカナでは視神経損傷後プルプリンは2~5日後視細胞で⁴⁾, nNOSとTGは10~20日後にRGCsで上昇し, ラットでは発現が速やかに減少するか, 発現が少なかった⁵⁾。これら3分子はすべてサカナの視神経(又は軸索)を伸長させる効果が確認できた⁶⁾。

4. 成熟ラット損傷視神経への補充療法

上記2, 3で見つけた分子は全て, 成熟ラットRGCsでは損傷後速やかに発現が消失ないしは最初から誘導されなかったため, ウィルスベクター(プルプリン), リコンビナント蛋白(IGF-1, TG), 低分子化合物(nNOS)によりラット網膜RGCsで過剰発現・添加を試みた所, すべてin vitro(網膜片培養), in vivo(眼球内)で視神経の再生が誘導できた。

以上の実験結果より再生可能なサカナから抽出した再生分子により, 再生の困難なラット成熟視神経を効率よく再生できることが分かった。今後更なる改良を加え, 中枢神経レベルでのシナプス再編成機構の解明を行ない, ヒト中枢神経の機能的再生を目指したいと考えている。この様にサカナは自発的に中枢神経再生修復が可能であり, 特異的なRNAや蛋白の合成が順序よく起こり, かつ中枢におけるシナプス再編成機構も有しているという大なる利点がある。我々はこの正に自然から賦与された性質を明らかにすることで今日の結果にたどり着いたといえる。ここに改めて自然の偉大さと美しい秩序に畏敬の念を抱くものである。

参 考 文 献

- 1) Kato S, et al. Wiley-VCH, Germany, 355-372, 2007
- 2) Koriyama Y, et al. Neurochem Int, 50: 749-756, 2007
- 3) Nagashima M, et al. Neurochem Int. 58: 888-895, 2011
- 4) Matsukawa T, et al. J. Neurosci. 24: 8346-8353, 2004
- 5) Sugitani K, et al. Neuroscience, 142: 1081-1092, 2006
- 6) Koriyama Y, et al. J. Neurochem, 110: 890-901, 2009
- 7) Koriyama Y, et al. J. Neurochem. 115: 79-91, 2010