

〔研究紹介〕 脳・脊髄はなぜ再生しないのか？

山下俊英 藤谷昌司 羽田克彦

私たちの研究テーマのひとつは中枢神経の再生です。

中枢神経とは脳と脊髄を指します。中枢神経は視覚や聴覚などの感覚を通して情報を集め、考え、そして司令塔の役割を果たしています。体中の筋肉や感覚器にはり巡らされている末梢神経と対比して使われます。脳は頭蓋骨に、脊髄は背骨に取り囲まれていて、衝撃から守られています。このように堅い骨に守られている中枢神経も、交通事故などによる脳挫傷や脊髄損傷によって、また脳出血、脳梗塞などの脳血管障害などによって、傷付くことがあります。

中枢神経はネットワークを作って機能しています。例えば足を動かそうとする時、脳の表面にある神経細胞がまず指令をだします。この指令は神経細胞の軸索という長い突起を伝わって、別の神経細胞にバトンタッチされながら足の筋肉にまで到達するのです。脳や脊髄の病気や外傷によってそのネットワークが切れてしまうと、手足を動かせなくなったりというような症状があらわれます。末梢神経はその後、このネットワークを修復していきませんが、中枢神経はそれができません。

エジプトで発見された紀元前17世紀のパピルスに、頸椎を損傷した患者についての記載があります。患者は上肢も下肢も動かず、排尿機能も失われ、施すことのできる治療はないと書かれています。数千年を経て医療が格段に進歩した現代にあっても、ここに描写された状況は変わらないというのは、驚きでもあり、それだけ中枢神経の再生が困難であることが示唆されているわけです。

中枢神経軸索再生についての研究の歴史は古

く、前世紀初頭のカハールの研究にまで遡ります。彼は、感覚を伝える後根神経という末梢神経の軸索を切断し、その後の軸索の再生を観察しました。再生しかけた軸索は、脊髄の中に侵入できず、再生できませんでした。これにより、神経細胞自体に再生する力がないのではなく、神経細胞を取り巻く環境が再生に適していないのではないかと考えられるに至りました。

1980年代、中枢神経が再生しない理由を解き明かすきっかけになった報告がなされました。培養神経細胞が視神経鞘の上では突起を伸展させることができず、末梢神経の周囲にあるシュワン細胞の上では伸展できるというものです。視神経の周囲を取り巻いているオリゴデンドロサイトが、突起の伸展を抑制している可能性が示唆されました。オリゴデンドロサイトの細胞膜表面のリン脂質からなる独特の構造をミエリンと呼びますが、このミエリンが神経突起の伸展を抑制することがその後報告されました。ミエリンは多様な分子からなり、その中に再生を阻害している分子が存在していると考えられたのです。

その分子の単離には意外にも長い年月がかかりましたが、ついに2000年になって、長年探し求めた目的の蛋白がクローニングされ、3つのグループによって同時に報告されました。Nogoと名付けられたこの蛋白はその配列情報から2回膜貫通構造をもっていると考えられ、培養神経細胞に対して突起伸展抑制作用をもっていました。現在までに再生阻害蛋白としてNogo以外にmyelin-associated glycoprotein (MAG) と oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMgp) が見つかり、合計

千葉大学大学院医学研究院神経生物学

Toshihide Yamashita, Masashi Fujitani and Katsuhiko Hata: Why does regeneration fail in the central nervous system ?

Department of Neurobiology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

Tel. 043-226-2024. Fax. 043-226-2025. e-mail: t-yamashita@faculty.chiba-u.jp

3種の蛋白が同定されています。

私たちはこれらの再生障害蛋白がどのように神経細胞に働くかという分子メカニズムを解明してきました。これらの蛋白のシグナル伝達を担う受容体p75を同定し、さらに軸索再生障害を引き起こすシグナルの詳細を明らかにしました。神経細胞の軸索を再生させないシグナルの本体はRhoという蛋白質でした。Rhoはアクチン骨格系あるいはチューブリンを制御することによって、細胞の形態形成の鍵となる蛋白です。Rhoがp75によって活性化されることで、軸索は再生できなくなることを私たちは解明しました。このようにミエリンから軸索伸展障害に至るメカニズムは一挙に明らかになってきました。しかしながら、既知の再生障害機構は全体像の一部であり、未報告の新規再生障害蛋白が存在することが判明し、現在私たちはその機能解析を行っています。

多くの科学者が、再生障害シグナルを抑制することで中枢神経を再生に導くことができるのではないかと、期待しています。たとえば軸索の再生障害に重要な役割を演じているRhoが、ターゲッ

トとして注目されています。この蛋白の活性を抑制する薬剤は、動物実験で脊髄損傷後の神経症状の回復に効果を示すことがわかりました。これらの薬剤は、中枢神経の再生を誘導する薬剤として有望と考えられます。

研究は順調に進んでいますが、中枢神経のネットワークの再生に関する疑問が全て解けたわけではありません。例えばいったん切れた軸索がまた伸びて、どうやって適切なネットワークを築くのかという問題はわかっていません。足を動かせという指令を送る神経細胞が、手を動かす神経とネットワークをつくってしまうと、足を動かすつもりなのに手が動くということになりかねません。科学者は中枢神経ネットワークのメカニズムの全貌を明らかにして、そして再生を実現させるためのより有効な戦略を探求していかなければなりません。しかしそれはさほど遠くない将来のことだと思います。まず脊髄損傷が最初の治療可能な中枢神経疾患となり、それがうまくいけば脳の疾患による後遺症の緩和治療へと進むことになるかと期待されます。