



### 中枢神経回路の障害と修復を制御する生体システム

山下俊英

阪大・院医・分子神経科

神経障害後の機能回復のためには神経回路が適切に再建されなければならない。すなわち細胞死を免れた神経細胞の軸索から標的ニューロンへの新たな軸索再生が不可欠である。神経回路の再生は軸索の伸展と誘導、シナプス形成、そして不要な回路の刈り込みなど多段階のステップからなると考えられる。しかしながら、損傷された神経回路の再生現象については、徐々に知見が集積されつつあり、臨床応用への期待が高まっている。

たとえば、神経系には軸索の伸展を阻害する機構が存在している。グリア細胞や免疫系の細胞に発現している軸索再生阻害タンパク質と呼ばれている複数の因子が、成体の神経回路の安定性を保つ役割を担っている。これらが損傷した軸索の先端部に働きかけて、軸索再生を抑制する。ミエリンに存在している myelin-associated glycoprotein (MAG) や Nogo などの糖タンパク質は、神経細胞上の受容体を介して、細胞内で small GTPase である RhoA を活性化することで、軸索の伸展抑制をもたらす。RhoA 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り、細胞の形態形成の鍵となるタンパク質のひとつである。また Semaphorin や RGM などの蛋白質も生体の神経系においては軸索再生阻害蛋白質として働き、軸索再生を強力に阻止していることがわかっている。これらの因子をターゲットとした分子標的治療法が開発され、神経障害動物モデルで薬効が検証され、一部は臨床試験に至っている。「神経軸索再生阻害機序」を制御する分子標的治療法の開発は、実用化の段階へと至っている。

さらに軸索の誘導やシナプス形成、不要なシナプス・軸索の刈り込みのメカニズムも明らかになりつつある。これらの現象には、神経細胞同士の機能連関が重要であることはいうまでもないが、病態下においては神経系のみならず脈管系、免疫系など様々な生体システムに時空間的变化をきたし、一連の過程が制御されていることが明らかになってきている。我々は、脈管系と免疫系が神経回路の機能回復の過程を正に制御していることを見だし、それらのメカニズムの一端を明らかにした。

本講演では、生体システムのダイナミクスの観点から神経回路の修復現象を捉え、一連の反応の機構と意義について考察したい。

- 【文献】
1. van Erp S, et al. (2015) *Dev Cell* 35: 537-552
  2. Tanabe S, and Yamashita T (2014) *Cell Rep* 9: 1459-1470.
  3. Ueno M, Fujita Y, et al. (2013) *Nat Neurosci* 16: 543-551.
  4. Muramatsu R, Takahashi C, et al. (2012) *Nat Med* 18: 1658-1664.
  5. Muramatsu R, Kubo T, et al. (2011) *Nat Med* 17: 488-494.