

第 416 回 福島医学会学術研究集会 ——表彰受賞記念講演会抄録——

日 時 平成 21 年 1 月 22 日 (木) 16:30~
場 所 福島県立医科大学 第二臨床講義室

〔福島医学会学術奨励賞〕

感覚神経ネットワークを形成する分子メカニズム

福島医大医学部 神経解剖・発生学講座

増田 知之

スキーで斜面を滑り降りる時、私たちは運動感覚、聴覚、視覚等を総動員してスキー運動を行う。すなわち、スキー運動は高度な神経活動によってなされる運動であるといえる。競技スキーの世界に目を向けると、国内外のトップスキーヤーは、ほぼ例外なく幼少時から本格的にスキーを始めている。青年期以降にスキーを始めた場合、たとえ図抜けた運動能力を持つ人が相当量のスキー練習をこなしても、トップスキーヤーの滑走感覚の域には遠く及ばない。ある行動の学習が可能な一定期間のことを「臨界期」と呼ぶが、高度なスキー運動に必要な感覚の形成には、まさにこの臨界期が存在すると思われる。それでは、臨界期を過ぎた大人の脳内に、高度なスキー感覚をもたらす神経回路を新たに構築することは不可能なのだろうか。

脳内におけるニューロンの数は脳全体で千億個以上にのぼると考えられている。それぞれのニューロンは神経軸索と樹状突起によって結びつき、非常に複雑かつ膨大な回路網を脳内に展開している。その複雑さ故に、脳内の神経回路網の形成過程に関しては未だ断片的な知見しか得られていない。つまり、現時点では「スキー神経回路」が脳内でどのように構築され、発達するのか全くわかっていない。

神経回路形成の基本的なメカニズムの探求には、シンプルな系を用いることが肝要である。その点、脊髄神経節ニューロンの織りなす神経回路はシンプルかつステレオタイプであり、基本的な解析に適しているといえる。また、この神経回路網は末梢の感覚を脳に伝えるうえで重要な役割を果たしており、この回路網の形成メカニズムの解明は臨床的にも意義が大きい。そこで私たちは「スキー神経回路の解明」を将来の夢として視野に入

れつつ、基本的な神経回路の形成メカニズムの解明を目指した。

今から 10 年前、脊髄神経節軸索の回路網を形成する分子メカニズムはほとんどわかっていなかった。発生初期、脊髄神経節ニューロンから伸び出した軸索は、脊髄の背側部や末梢の皮膚・筋といった標的組織に向けて進んでいく。一方で、皮筋節・脊索・脊髄の腹側部といった組織は脊髄神経節ニューロンの周囲に存在するにもかかわらず、脊髄神経節軸索が向かっていくことはない。すなわち、これらの組織は非標的組織とみなすことができる。培養下で、これらの非標的組織から軸索を「通せんぼ」する分子(軸索反発因子)が分泌されていることを確認することができるが、その分子実体は不明であった。

そこで私たちは、非標的組織から分泌される軸索反発因子の実体解明を目指した。具体的には、従来の形態的な観察法に加え、遺伝子欠損マウスを用いた組織培養法を導入し、候補分子の機能解析を行った。その結果、複数の軸索反発因子を同定することに成功した。皮筋節は軸索反発因子セマフォリン 3A による反発作用で脊髄神経節軸索を「通せんぼ」していることが明らかとなった。脊索はセマフォリン 3A に加えてコンドロイチン硫酸プロテオグリカンも分泌しており、これら 2 つの軸索反発因子の作用で同軸索を「通せんぼ」していた。一方で、脊髄腹側部の示す軸索反発作用はいずれの反発因子にも依存しておらず、その実体は謎のままであった。

ネトリン-1 は軸索誘導作用を有する分泌型の分子である。その受容体としては Deleted in Colorectal Cancer (DCC) や Unc5 が知られている。ネトリン-1 は発生初期の脊髄腹側部に強く発現しており、脊髄腹側部の「通せんぼ」作用に関与する可能性が考えられた。そこで培養系を用いて、脊髄神経節軸索に対するネトリン-1 の作用を調べた。ネトリン-1 を一過性に分泌する細胞を作製し、脊髄神経節と一緒に培養したところ、脊髄神経節の軸索はネトリン-1 を分泌する細胞の方向に伸びていかず、ネトリン-1 が同軸索を反発する因子であることが判明した。次に、ネトリン-1 を持たないマウス胚の組織を用いて、脊髄腹側部の示す軸索反発作用が実際にネトリン-1 によるものか否かを検討した。その結果、ネトリン-1 が脊髄腹側部の軸索反発作用を担っていることが明

らかとなった。さらに、ネトリン-1 が生体内において反発因子として機能することも判明し、脊髄腹側部の示す軸索反発作用はネトリン-1 によるものであると結論した。

最近になって、私たちは脊髄背側部が脊髄神経節軸索を誘引する未知の分子を分泌していることを発見した。現在、マイクロアレイを用いたスクリーニングによって、その誘引因子の実体解明を目指している。脊椎動物の神経系において、脊髄神経節軸索を誘引する分子は未だ見つかっていない。現在推し進めている研究から、脊髄神経節の軸索を誘引する新規分子を同定できれば、世界に先駆けた発見となる。また、この発見は外傷によって損傷を受けた軸索を再生させる新たな治療法の開発にも繋がることが期待できる。