

世界初！神経軸索の再生を阻害するメカニズムを解明

名古屋大学の研究グループは、台湾中央研究院、鳥取大学と共同で、異なる糖鎖が神経軸索の伸長を制御する分子メカニズムを明らかにしました。特に、コンドロイチン硫酸 (CS) と呼ばれる糖鎖が、脊髄損傷などの外傷や脳梗塞などの虚血の際に、損傷軸索先端部に Dystrophic endball と呼ばれる異常球状構造を誘発して、損傷後の神経軸索再生を阻害してしまうメカニズムを、分子・細胞レベルで、世界で初めて解明しました。

私たちの神経細胞の軸索と呼ばれる部位は、身体の中でいわゆる「送電線」の役目をしており、様々な情報を電気信号で伝達しています。台風などで送電線が切れてしまうことがありますが、神経軸索も同じように、外傷などで切断されてしまうことがあります。送電線はすぐに繋ぎ直しができますが、神経軸索は二度と再生できません。それは CS が神経細胞受容体 PTPR σ を介して、本来、再生能力のある軸索を Dystrophic endball と呼ばれる異常球状構造に変化させてしまい、その再生能力を止めてしまうからです。

本研究では、PTPR σ が Cortactin という分子を脱リン酸化し、オートファジーの流れを止めてしまうことが Dystrophic endball の形成要因であることを明らかにしました。

本研究成果は、2019 年 5 月 6 に日英国科学誌「Nature Chemical Biology」の電子版に掲載されました。

私たちヒトの神経回路は全長で 50 万キロメートルにも及びます。この神経回路を形成しているのが神経細胞の軸索です。

このように長大な神経回路は、外傷などにより容易に切断されてしまいます。例えば、脊髄損傷などがこれに当てはまります。神経細胞の一番遠くの先端は、ワーラー変性と呼ばれる変性を起こしますが、近い先端（細胞体側）はまだ生きており、神経軸索は再伸長を試みます。しかし、中枢神経系の神経軸索はこの再生が強力に阻害されます【図 1、参照】。

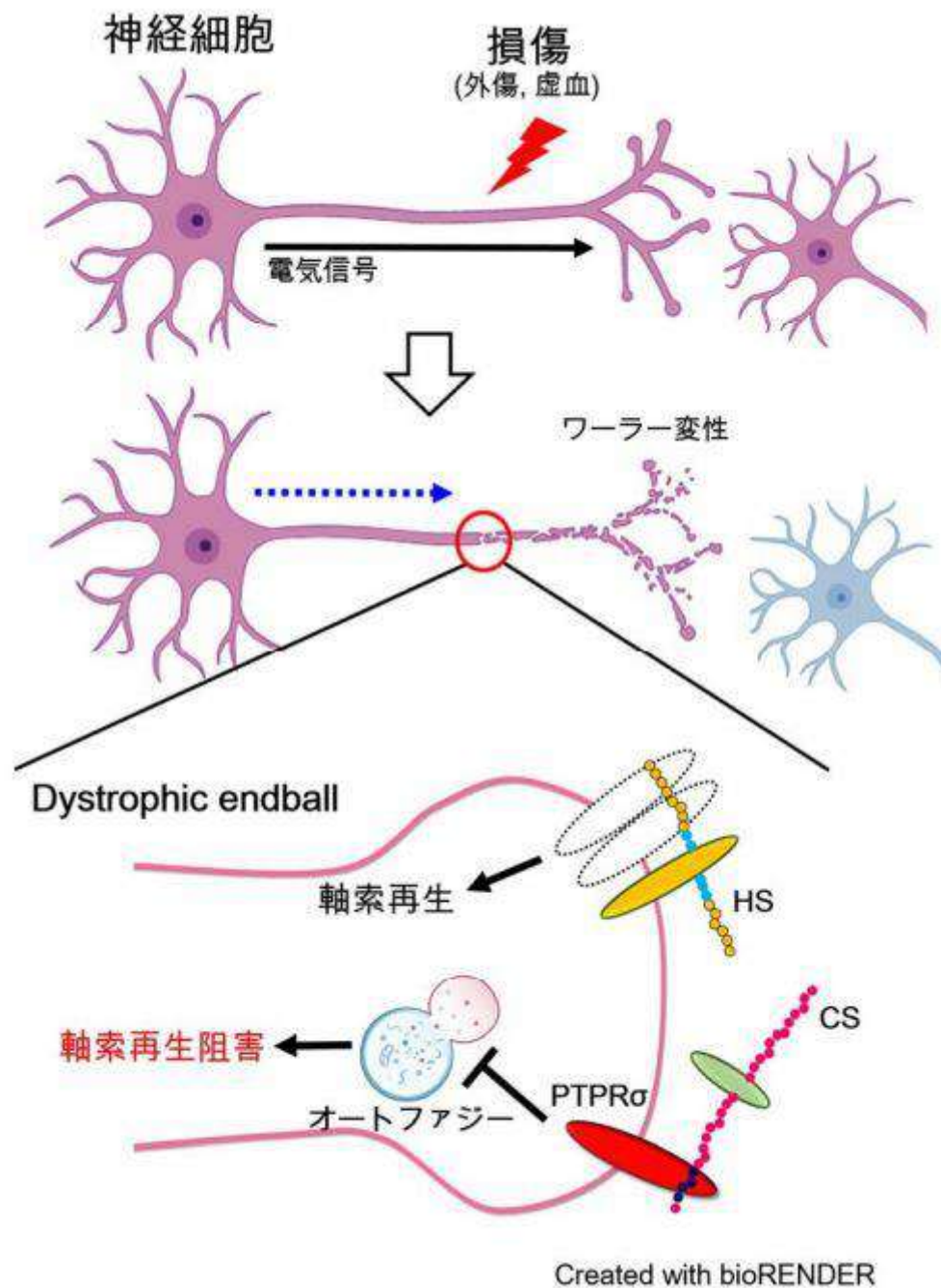


図1 神経軸索の再生阻害

この結果、神経回路は永続的に断絶され、患者には麻痺などの後遺症が残ることになります。この原因がコンドロイチン硫酸（CS）という糖鎖です。

CS は神経細胞受容体 PTPR δ に結合し、神経先端部に Dystrophic endball という異常球

状構造を誘導してしまうからです。一方ヘパラン硫酸 (HS) と呼ばれる糖鎖は軸索を伸長させますが、奇妙なことに、CS は HS と構造が極めてよく似ており、同じ受容体 PTPR δ に結合します。しかしながら、どのようにこれら 2 つのよく似た糖鎖が正反対の働きをするのか、長い間、不明でした。

研究チームは、まず、様々な構造と長さを持った一連の HS、CS を化学合成しました。これらを用いた解析の結果、HS は多数の PTPR δ と同時に結合できるため、この受容体を多量体にし、CS は一つ、もしくは、ごく少数の PTPR δ としか同時に結合できないために、受容体を単量体にするを明らかにしました。この PTPR δ の状態の違いが、神経細胞に全く正反対の命令を送っていたのです。

研究チームは、さらに、CS により PTPR δ の酵素活性が上がり、細胞内の Cortactin という分子を脱リン酸化することを明らかにしました。リン酸化 Cortactin はオートファジーを完了させるのに必須の分子です。その結果、軸索内のオートファジーが中断され、軸索伸長が抑制され、損傷軸索の象徴の一つである軸索末端の球状物 Dystrophic endball が形成されることを明らかにしました【図 1、参照】。

本発見の重要なところは、CS-PTPR δ -cortactin-autophagy 経路という軸索伸長阻害のメカニズムを明らかにしたことです。これにより神経損傷に対する有効な治療標的分子が明らかになりました。例えば、HS オリゴ糖、PTPR δ 阻害剤などは候補薬となる可能性があります。もう一つの重要な点は、本発見は、パーキンソン病やアルツハイマー病など神経変性疾患の機構解明にも一石を投じる可能性があることです。何故なら、オートファジーの中断はこれらの病気でもよく見られるからです。(日文发布全文 https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_J/research/pdf/Nat_Chem_20190507.pdf)

文 JST 客观日本编辑部