

血液含有因子による脳神経系の修復機構の解析

村松里衣子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部

【研究の背景】

脳や脊髄の疾患の症状は非常に重篤で、その症状の緩和は難しい。症状の緩和が難しい原因の一つに、疾患により傷ついた神経回路が、自然に修復しにくいことが挙げられる。神経回路の修復は、年を取るとともに難しくなると考えられていて、それは大人の脳や脊髄環境に神経回路の修復を阻む分子が豊富に備わるためと、考えられていた。実際に、そのような修復を阻害する分子の働きを減弱させる方法で、神経回路の修復が促されると報告されており、関連する分子群の働きを抑制させることを主眼とした神経回路の修復促進薬の開発も、複数の製薬会社で進められている。しかし、そのような人為的な介入がなくても、疾患の種類や個人差こそあるものの、大人の神経回路がわずかに、自然に修復する様子も観察されている。そのメカニズムには不明な点が多いが、病巣の周囲で神経回路の修復が観察されることから、我々は病巣の環境に神経回路の修復力を高める仕組みが備わると推察した。検討を進めた結果、病巣で破綻している血液脳関門から血液が脳に流入し、流入した血液の中に含まれる分子によって、神経回路の修復が促されることを報告した(参考文献)。特に、髄鞘の修復について分子的に解明を進め、血液に含まれる線維芽細胞増殖因子(FGF)21 がオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促し、髄鞘を修復させることを見出した。

【目 的】

神経機能の改善に髄鞘の修復は必要であるが、神経突起による回路網の再構築も重要である。しかし血液に含まれる分子が神経突起に与える作用については不明である。本研究では、神経突起の伸長に与える作用を中心に、血液による神経細胞への作用を検討した。

【方 法】

哺乳 1 日齢のマウスから大脳皮質を採取し、培養神経細胞を培養した。そこへ、成体のマウスから無菌的に採取した血清を暴露し、培養後の神経細胞の細胞生存、神経突起長への作用を MTT アッセイおよび神経細胞を可視化し突起長を測定する手法で、解析した。血液に含まれる神経細胞に作用する分子を同定するために、採取した血清をあらかじめ分画したのちに、培養神経細胞へ添加し、突起長への作用を評価した。

【結 果】

血液には細胞生存を阻害する分子が含まれると知られる。in vivo で血液が暴露しても神経細胞が生存しつづける状態で神経突起長への影響を評価することを目的としたため、暴露する血清の濃度を検討し、MTT assay で生存が有意に阻害されない条件を見出した。その濃度の血清を神経細胞培養に添加した際に、神経突起の伸長が促される結果を得た。血清に含まれ、神経突起の伸長を促す分子を同定するため、あらかじめ血清を分画したのちに培養神経細胞に暴露し突起長について評価したところ、特定に分画に神経突起の伸長を促す作用があることがわかった。当該分画を質量分析し、候補となる分子の作用を in vitro で検討している。

【考 察】

従来、脳や脊髄に流入する血液には組織を傷害する分子が含まれていると考えられていたが、相反する作用を持つ分子も含まれることが示唆された。血液脳関門は破綻しても時間がたつにつれて自然に修復すると知られるため、分子の性質や分子量、傷害後のタイミングによって、脳や脊髄に流入する分子の種類や量に差が生じると推察される。今後、血液脳関門の破綻・修復のバランスと、同定してきた因子の流入の関連を精査することで、神経回路の傷害と修復の変化をより詳細に解析していきたい。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

神経回路の修復を促進する分子は、神経疾患による後遺症を緩和させる薬剤の開発に貢献するポテンシャルを有する。現時点で、脳・脊髄疾患の後遺症の緩和を促す薬剤は上市されておらず、当該疾患に対する薬剤開発は患者や介護者から待ち望まれているため、本研究や関連研究で得られる知見をもとに産学連携へ展開させることで、臨床的な貢献が期待される。

【参考・引用文献】

Kuroda M, Muramatsu R, Maedera N, Koyama Y, Hamaguchi M, Fujimura H, Yoshida M, Konishi M, Itoh N, Mochizuki H, Yamashita T. Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3496-3509.