

傷ついた神経回路を修復させる仕組みを解明

～指定難病、多発性硬化症の治療標的分子を同定～

分野: 生命科学・医学系 キーワード: 神経科学一般、神経化学・神経薬理学、グリア細胞、神経回路網、分子神経科学
【研究成果のポイント】

- ◆ 膵臓から分泌されるホルモン様物質 FGF21 が、脳や脊髄の神経回路を修復させることを発見。
- ◆ 脳脊髄の外部にある臓器から分泌される物質(タンパク質)が、脳や脊髄の神経回路修復に与える影響は、これまで明らかになっていなかった。
- ◆ FGF21 による神経回路の修復促進が、多発性硬化症などの髄鞘の傷害が見られる疾患に対する治療につながると期待。

❖ 概要

大阪大学 大学院医学系研究科の村松里衣子准教授(分子神経科学、免疫学フロンティア研究センター兼任)、山下俊英教授(分子神経科学、免疫学フロンティア研究センターおよび生命機能研究科兼任)らの研究グループは、膵臓から産生されるホルモン様物質が脳や脊髄の神経回路を修復することを明らかにしました(図1)。

様々な脳脊髄疾患では脳や脊髄の神経回路が傷つきますが、傷ついた神経回路はしばしば自然に修復します。神経回路の修復に関するこれまでの研究では、脳や脊髄の中の環境が重要と考えられており、脳脊髄の外部にある臓器から分泌される物質が神経回路の修復に与える影響は解明されていませんでした。

今回、研究グループは、膵臓から分泌される FGF21^{*1} と呼ばれるホルモン様物質が脳や脊髄の神経回路を形成する髄鞘^{*2}の構造を修復させることを発見しました。髄鞘の傷害は、指定難病の多発性硬化症^{*3}などで認められる特徴的な病変であり、症状の発症や悪化との関連が指摘されています。

本研究成果から、FGF21 による神経回路の修復促進が、多発性硬化症の治療につながる可能性が考えられます。

❖ 研究の背景

脳脊髄の血管の構造は特殊で、血管の中の物質が脳脊髄の細胞に届きにくくできています。そのため、脳脊髄の神経回路の修復研究では、脳脊髄の内部に存在する物質に注目が集まっていた。一方、様々な脳脊髄疾患において脳脊髄の血管の構造に異常が生じた結果、体全体を巡る血液が脳脊髄の中へ漏れ込むことが知られていました。しかし、漏れ込んだ血液やその中に含まれている物質が脳脊髄の神経回路に与える作用は、明らかになっていませんでした。

❖ 本研究の成果

研究グループは、マウスを用いた実験から、髄鞘の修復を促す物質が血液の中に含まれていること、またその修復する働きを持つ物質は FGF21 と呼ばれるホルモン様物質 FGF21 であり、特に膵臓から分泌されるものであることを突き止めました。FGF21 を自ら作り出すことができないマウス(FGF21 欠損マウス)と正常マウスを比較すると、術後 14 日で足を踏み外す割合が 12% 違うなど、症状の改善が抑制されていました(図 2)。また、髄鞘が傷ついたマウスに

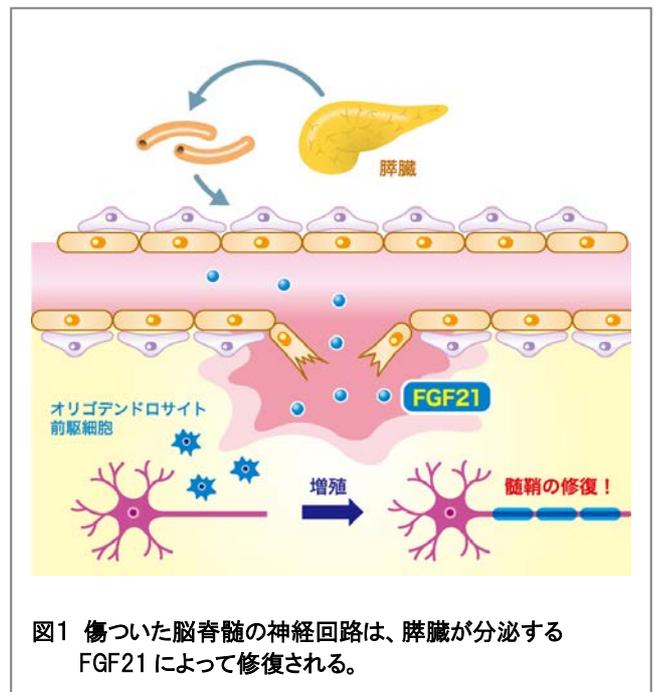


図1 傷ついた脳脊髄の神経回路は、膵臓が分泌する FGF21 によって修復される。

FGF21 を投与すると、髄鞘がよく修復するようになりました。髄鞘が修復するためには、オリゴデンドロサイト前駆細胞^{※4}が増殖する必要があります。そこで研究グループは、多発性硬化症患者の脳のオリゴデンドロサイト前駆細胞を調べたところ、それらの細胞には FGF21 受容体(FGF21 と結合してその作用を細胞内に伝えるタンパク質)が発現していることを見いだしました。さらに培養細胞を用いた実験から、FGF21 がヒトのオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促すことを明らかにしました(図 3)。

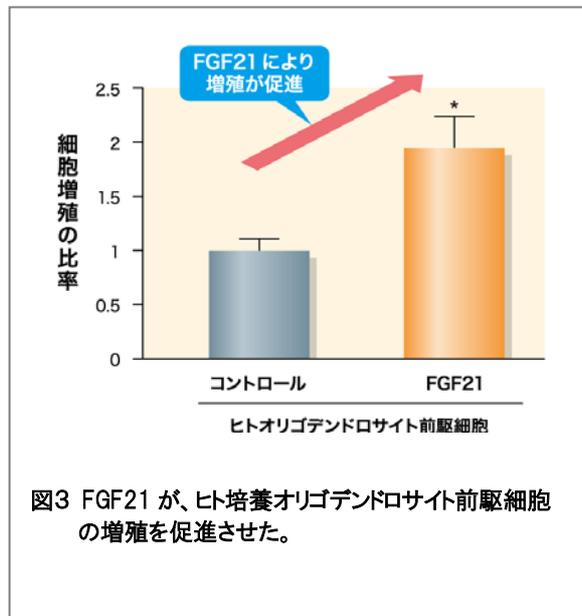
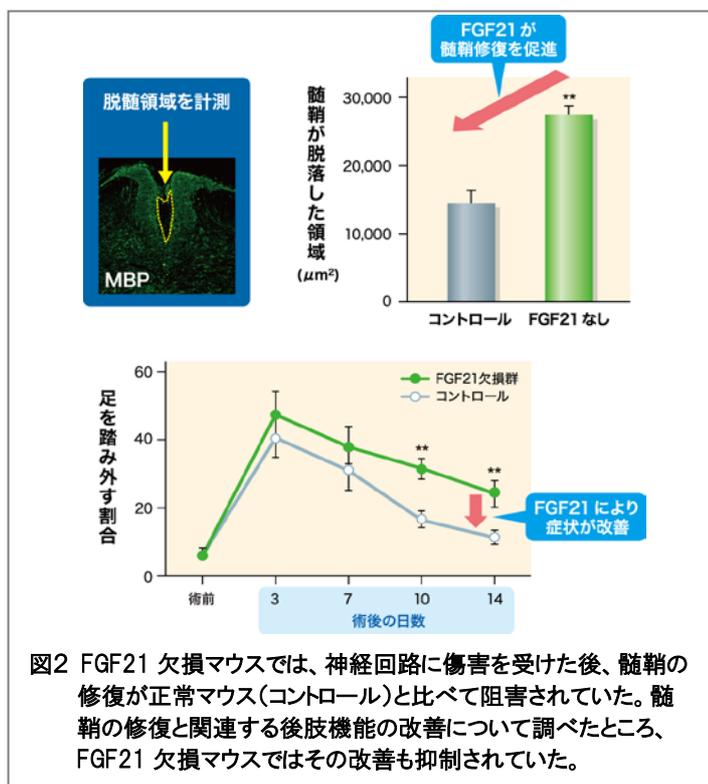


図3 FGF21 が、ヒト培養オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促進させた。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

本研究成果により、脳脊髄の外部にある臓器から分泌される FGF21 が脳脊髄の神経回路の修復を促すことがわかりました。今後、その分子が脳脊髄の様々な細胞や機能にいかに関与するか、研究の発展が期待されます。FGF21 に関しては、多発性硬化症など、髄鞘の傷害が見られる疾患に対する治療薬の開発につながることを期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2 米国医学誌「The Journal of Clinical Investigation」(オンライン)に掲載されています。

タイトル: “Peripherally-derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system”

著者名: Mariko Kuroda¹, Rieko Muramatsu^{1,2,3,†}, Noriko Maedera¹, Yoshihisa Koyama¹, Machika Hamaguchi¹, Harutoshi Fujimura⁴, Mari Yoshida⁵, Morichika Konishi⁶, Nobuyuki Itoh⁷, Hideki Mochizuki⁸, Toshihide Yamashita^{1,3,9†} (†責任著者)

- 1 大阪大学 大学院医学系研究科 分子神経科学
- 2 科学技術振興機構(JST) 戦略的研究推進事業さきがけ
- 3 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター
- 4 国立病院機構刀根山病院
- 5 愛知医科大学 加齢医学研究所
- 6 神戸薬科大学
- 7 京都大学 大学院薬学系研究科

8 大阪大学 大学院医学系研究科 神経内科学

9 大阪大学 大学院生命機能研究科

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業さきがけ、科学研究費補助金基盤研究(B)、科学研究費補助金基盤研究(S)の一環として行われました。また、大阪大学男女協働推進センターが実施する研究支援員制度の支援により行われました。

❖ 用語説明

※1 FGF21

線維芽細胞増殖因子(Fibroblast growth factor, FGF) 21 は、FGF19, 23 とともにホルモン様の挙動をするタンパク質として注目されている。

※2 髄鞘

脳の白質を構成しており、脳脊髄の様々な疾患で髄鞘の脱落が観察される。様々な脳脊髄疾患で髄鞘が脱落するが、髄鞘が脱落した部位が担う神経機能が障害され、疾患の症状と関連すると考えられている。

※3 多発性硬化症

難病指定されている希少疾患。何らかの免疫系の異常により脳脊髄の髄鞘が傷害されると指摘されている。傷ついた髄鞘を修復させる治療薬は、現時点ではない。

※4 オリゴデンドロサイト前駆細胞

髄鞘の修復は、オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖から開始する。ヒトでも、生涯にわたって脳脊髄にオリゴデンドロサイト前駆細胞が存在し、増殖能を保持すると知られている。