

令和元年6月17日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04672

研究課題名(和文) 中枢神経系の組織修復を促す因子の探索

研究課題名(英文) Molecular mechanism of neuronal network regeneration in the adult mouse brain

研究代表者

村松 里衣子 (Muramatsu, Rieko)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 神経薬理研究部・部長

研究者番号：90536880

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳や脊髄からなる中枢神経系が傷つくと、様々な重篤な症状があらわれる。症状はわずかではあるが自然回復し、それは傷ついた神経回路が自然に修復したためと考えられている。研究代表者は、傷ついた神経回路が自然に修復するメカニズムについて、病巣では血液脳関門が破綻している点に着目し、血管から脳内に流入する血液の中に含まれる分子の働きに着目した。その結果、血液の中に含まれる分子の一部に、神経回路の修復を促す作用があることがわかり、その分子群は、脳以外の臓器から分泌されるホルモン様の挙動をするものであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳の神経回路の修復研究は、脳の内部の細胞や分子の働きを理解する形で知見が積み上げられている。一方、病態では、病巣周囲で血管のバリア機能が破綻し、血液が脳に流入しやすい状態になっている。血液には、種々の生理活性物質が含まれているが、血液の脳内への流入が神経回路の修復にいかなる影響を与えるかは不明であった。本研究は、血液を介して、脳以外の臓器が脳神経回路の修復を制御するという新しい知見を示すものであり、神経回路の修復研究に新しい方向性を示すものである。また、得られた分子メカニズムは、神経回路の修復により症状改善が見込める種々の疾患の治療薬のシーズとなるポテンシャルもあり、臨床的にも意義深い。

研究成果の概要(英文)：Central nervous system (CNS) inflammation causes disruption of neuronal network, resulting in cause severe neurological dysfunction. Although it has been believed that neuronal network in the CNS can not regenerate in adult mammals, recent studies observe the spontaneous regeneration of the neuronal network in the CNS, indicating that neural cells in the adult CNS still has the potential to regenerate against injury. Due to the understand the mechanism of spontaneous regeneration, we focused on the vascular disruption, which is a promising feature around the lesion, and found that the molecules which drive CNS regeneration contain the circulation. We revealed that circulating factors leaks into the CNS in the response to CNS injury, resulting in promotes CNS remyelination. These results give the circulating molecules a role for regulation of CNS regeneration.

研究分野：神経科学、神経薬理学

キーワード：多発性硬化症 髄鞘 神経回路

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症や外傷により脳脊髄の神経組織が傷つくと、重篤な神経症状があらわれる。症状を改善させるには、傷ついた神経組織の修復が必要である。末梢や発生期の神経系ほど旺盛ではないが、中枢神経系も自然に修復する。中枢神経系の組織修復は、細胞外の環境変化により制御されると考えられており、中枢神経系側に備わる分子が組織修復にいかに関与するか、研究が進められている。申請者もこれまでに、中枢へ浸潤した免疫系細胞による神経傷害を防ぐメカニズムや、病巣周囲の血管から放出される因子が組織修復を促すことを報告した。これまでの研究により、中枢神経系には、組織修復に関与する分子が複数存在することが明らかにされた。しかし既報のメカニズムを賦活化しても、神経組織の十分な修復が導くことは難しい。このことから申請者は、中枢神経組織の修復を促すメカニズムは、中枢神経系の内部だけでなく、中枢神経系の外にも存在すると推察した。

血液には末梢臓器が分泌する分子が含まれている。中枢神経系の細胞には、末梢ホルモンの受容体(インスリンやミネラルコルチコイド受容体等)が発現しており、それらの受容体は細胞新生など神経細胞の可塑的变化を促進する。このことから、中枢神経系の細胞は、末梢臓器が分泌する分子を感受する能力を持ち、末梢臓器が分泌する物質が中枢神経系の細胞の機能を制御していると理解されている。しかし、脳脊髄に血液脳関門が備わるため、通常は、末梢ホルモンは、血液脳関門がない一部の脳脊髄領域にしか作用しないと考えられている。しかし様々な疾患において、病巣では血液脳関門の機能が障害されている。病態で脳脊髄へ漏れ出す血液により組織傷害が導かれると指摘されており、血液に含まれるヘモグロビンやフィブリンが細胞死を導く物質と同定されている。ところが近年、血液脳関門の機能が傷害した部位では、細胞が傷害するだけでなく、髄鞘の自発的な修復など、組織修復が自然に起こることが明らかにされた。また、一般的に、血清には細胞の生存や成長を促す因子が豊富に含まれると考えられている。これらのことから、申請者は、血液には、脳脊髄の髄鞘の修復を促進する作用を持つ分子が含まれる。血液脳脊髄関門の破綻にともない血液が脳脊髄へ漏れ出して、血液中の髄鞘修復分子が脳脊髄へ作用して、髄鞘修復が促される、と考えた。

2. 研究の目的

血液に含まれる分子で、中枢神経系の髄鞘を修復させる作用を分子の同定を目指した。また、同定した分子が促す細胞内シグナル伝達機構を解明し、そのシグナル伝達を減弱させた実験動物(マウス)では、髄鞘の自然修復が阻害されるかを組織学的、行動学的に解析した。また治療効果については、同定したシグナル伝達を増強させたマウスでは、髄鞘修復が促進するか検討した。

3. 研究の方法

髄鞘の修復は、オリゴデンドロサイト前駆細胞に始まり、増殖した細胞が成熟したオリゴデンドロサイトへ分化することで完成する。オリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖や分化に対して、血液の暴露が促進的に働くか、またそのメカニズムを解明するために、マウスの初代培養細胞を用いたスクリーニング系を構築した。培養実験で得られた結果が個体レベルでも観察できるかを検討するため、薬剤誘導性の脱髄モデルマウスを用いた解析を行った。さらにマウスの結果がヒトでも保存されているか検証するため、ヒト培養細胞(市販品)を用いた解析も実施した。

4. 研究成果

血液に含まれる fibroblast growth factor (FGF) 21 がオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖を促進させていることを突き止めた。また分化に関しては、血液に豊富に含まれる transforming growth factor (TGF) -beta が、オリゴデンドロサイト分化マーカーの発現増加を促すことが示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

1. Hamaguchi M, *[Muramatsu R](#), Fujimura H, Mochizuki H, Kataoka H, Yamashita T. Circulating transforming growth factor-beta1 facilitates remyelination in the adult central nervous system. *eLife*, 2019,8:e41869
2. Nakasone A, *[Muramatsu R](#), Kato Y, Kawahara Y, Yamashita T. Myotube-derived factor promotes oligodendrocyte precursor cell proliferation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018, 500(3):609-613.
3. Lin H, *[Muramatsu R](#), Maedera N, Tsunematsu H, Hamaguchi M, Koyama Y, Kuroda M, Ono K, Sawada M, Yamashita T. Extracellular Lactate Dehydrogenase A Release From Damaged Neurons Drives Central Nervous System Angiogenesis. *EBioMedicine*. 2018, 71-85
4. Kuroda, M., *[Muramatsu, R.](#), Maedera, N., Koyama, Y., Hamaguchi, M., Fujimura, H., Yoshida, M., Konishi, M., Itoh, N., Mochizuki, H. and *Yamashita, T. (2017) Peripherally derived FGF21 promotes remyelination in the central nervous system. *J. Clin. Invest.* 127(9):3496-3509

5. Matoba, K., *Muramatsu, R. and *Yamashita, T. (2017) Leptin sustains spontaneous remyelination in the adult central nervous system. *Sci Rep* 7, 40397.
6. Ozaki, T., *Muramatsu, R., Sasai, M., Yamamoto, M., Kubota, Y., Fujinaka, T., Yoshimine, T. and *Yamashita, T. (2016) The P2X4 receptor is required for neuroprotection via ischemic preconditioning. *Sci Rep* 6, 25893.

〔学会発表〕(計 24 件)

1. 村松里衣子：脳の神経回路の傷害と修復を制御する生体システム、第 9 回認知症の早期発見、予防・治療研究会、招待講演、東京、3.24, 2019
2. 村松里衣子：脳機能の恒常性維持における血管系の役割、日本薬学会第 139 年会、シンポジウム、千葉、3.21, 2019
3. 村松里衣子：脳神経回路の傷害と修復を司る生体システムの解明、第 92 回日本薬理学会年会、受賞記念講演、大阪、3.15, 2019
4. 村松里衣子：脱髄を修復させるメカニズムの解明、日本多発性硬化症協会主催第 8 回市民公開講演会、講演東京、3.9, 2019
5. 村松里衣子：脳神経回路の修復を制御するメカニズム、第 12 回大阪大学若手研究フォーラム、招待講演、大阪、2.12, 2019
6. 村松里衣子：脳の神経回路の修復における血管由来分子の役割、Neurovascular Unit 研究会 2019、招待講演、東京、1.26, 2019
7. Rieko Muramatsu: Systemic environment regulates central nervous system regeneration, RIKEN PDFa seminar、招待講演、埼玉、11.30, 2018
8. 村松里衣子：脳の神経回路の修復を制御する生体システム、金沢医科大学医学研究セミナー、招待講演、石川、10.12, 2018
9. 村松里衣子：脳の神経回路の傷害と修復のメカニズム、第 14 回鈴鹿病態薬学研究会、招待講演、三重、9.21, 2018
10. Muramatsu, R: Neurovascular interaction is required for central nervous system regeneration, 第 61 回日本神経化学会、シンポジウム、兵庫、9.8, 2018
11. 村松里衣子：脳の修復を担う生体システム、第三回疾患神経科学研究会、招待講演、神奈川、9.2, 2018
12. 村松里衣子：脳の神経回路の傷害と修復のメカニズム、第 2 回和光—精神神経懇話会、神奈川、講演、8.25, 2018
13. 村松里衣子：脳神経回路の修復における臓器間連関の意義、群馬大学生体調節研究所セミナー、招待講演、群馬、7.30, 2018
14. 村松里衣子：中枢神経回路の修復機構における多臓器円環の意義、第 41 回日本神経科学大会、シンポジウム、兵庫、7.29, 2018
15. 村松里衣子：脳神経回路の修復における臓器間ネットワークの意義、第 42 回白金セミナー、招待講演、東京、7.20, 2018
16. Muramatsu, R: Peripheral environment regulates central nervous system regeneration. WCP2018、Young scientist mixture、招待講演、京都、7.7, 2018
17. 村松里衣子：脳神経回路の傷害と修復を制御する細胞メカニズム、東京薬科大学セミナー、招待講演、東京、5.10, 2018
18. 村松里衣子、山下俊英：Peripheral environment regulates remyelination in the adult CNS. Neuroscience Network in Kobe Symposium 神戸、招待講演、2017.2.17, 2017
19. 尾崎友彦、村松里衣子、木下学、中村元、貴島晴彦、山下俊英：バルーン閉塞試験における血中タンパク質変動の検討～プロテオミクス解析を用いた網羅的解析も含めて～第 33 回日本脳神経血管内治療学会学術総会、一般演題、2017
20. 村松里衣子、山下俊英：脳と脊髄の神経回路の修復メカニズム、第 516 回東北大学大学院薬学研究科セミナー、招待講演、9.8, 2017
21. 尾崎友彦、村松里衣子、木下学、中村元、吉峰俊樹、貴島晴彦、山下俊英：一過性脳虚血におけるオステオポンチン発現の検証～基礎研究結果のヒトでの検証～、第 18 回日本分子脳神経外科学会、一般演題、2017
22. 村松里衣子、山下俊英：中枢神経系の恒常性維持機構と神経-血管相互作用、第 7 回細胞再生医療研究会、招待講演、8.19, 2017
23. Muramatsu, R., Yamashita, T.: Peripheral environment is involved in central nervous system, 第 40 回日本神経科学大会、シンポジウム、7.29, 2017
24. Muramatsu, R., Yamashita, T.: Central nervous system regeneration, Satellite Interstellar Initiative at A*STAR, シンガポール、研究会主宰、12.2, 2017

〔図書〕(計 4 件)

1. Hamagushi, M., *Muramatsu, R., Matoba, K., Maedera, N., and *Yamashita, T. (2017) Lysophosphatidylcholine-induced demyelination model of mouse. Protocol Exchange. doi:10.1038/protex.2017.121
2. Matoba, K., *Muramatsu, R. and *Yamashita, T. (2017) The role of leptin in the central nervous

system remyelination. Receptors & Clinical Investigation. 4, e1583.

3. 村松里衣子：脳神経回路の修復における臓器の連関の役割, 領域融合レビュー, 8, e001, 2019
4. 村松里衣子, 山下俊英：中枢神経系における多臓器連関の意義, 生化学, 90: 499-501, 2018

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

https://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_dna/index.html

6 . 研究組織

(1)研究分担者

該当なし

(2)研究協力者

該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。