

400178

末梢神経と中枢神経の再生における分子基盤の相違

(08458246)

平成8年度～平成9年度科学研究費補助金（基盤研究（B）（2））研究成果報告書



平成10年3月

研究代表者 木山 博資

(旭川医科大学医学部教授)

はしがき

本報告書は平成8年度～平成9年度に渡って研究代表者：木山博資らが研究課題「末梢神経と中枢神経の再生における分子基盤の相違」のために受領した文部省科学研究費補助金（基盤研究B2）によって行われた研究の報告である。本研究は神経損傷に対して耐性のある末梢神経系と、逆に損傷には極めて脆弱な中枢神経とでは、神経損傷に対していかなる分子発現の応答の違いがあるのかを明らかにすることによって、神経細胞を損傷から守る手段の解明を目指すものである。本研究によって損傷を受けた神経細胞が生存したり、死に至ったりするメカニズムの分子的な基盤の一部が明らかにされた。今後の遺伝子導入法などの研究を取り入れることにより損傷後の神経細胞を死から守るための手段が現実のものとなりうると期待される。以下、研究内容の詳細に入る前に、研究組織・研究経費・研究発表等について記載する。

研究組織

研究代表者：木山 博資 （旭川医科大学医学部教授）

研究経費

平成8年度	5,200千円
平成9年度	2,300千円
計	7,800千円

研究発表

(1)学会誌等

1. Morita N, Kiryu S, Kiyama H (1996) p53 independent cyclin G expression in a group of mature neurons and its enhanced expression during nerve regeneration. J. Neurosci. 16:5961-5966.
2. Hirota H, Kiyama H, Kishimoto T, Taga T (1996) Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of IL-6 and IL-6 receptor after trauma. J. Exp. Med. 183:2627-2634.
3. Watanabe D, Yoshimura R, Khalil M, Yoshida K, Kishimoto T, Taga T, Kiyama H (1996) Characteristic localization of gp130 (the signal transducing receptor component used in common for IL-6/LIF/ IL-11/ CNTF/ OM) in the rat brain. Eur.J. Neurosci. 8:1630-1640.
4. Morita N, Takumi T, Kiyama H (1996) Distinct localization of two serine/ threonine kinase receptors for activin and TGF- β in the rat brain and transient down-regulation of Type I activin receptor during peripheral

nerve regeneration. Mol. Brain Res. 42:263-271.

5. Yao GL, Kato H, Khalil M, Kiryu S, Kiyama H. (1997) Enhancement in expression of cytokine receptor and its intracellular signaling molecules after peripheral nerve injury. Eur. J. Neurosci. 9:1047-1054.

6. Su QN, Namikawa K, Toki H, Kiyama H (1997) Differential display revealed transcriptional upregulation of the motor molecules for both anterograde and retrograde axonal transport during nerve regeneration. Eur. J. Neurosci. 9:1542-1547.

7. Oshige-Hayashi Y, Kiyama H. (1997) Expression of Glycine max (soybean agglutinin: SBA) binding molecule in injured motoneurons and its specific localization in the extracellular matrix between injured neurons and microglia. Neurosci. Res. 27:271-275.

口頭発表

1) 木山博資、桐生寿美子、守田直規、第101回日本解剖学会総会シンポジウム、ニューロンとグリアの新展開、「神経再生過程における遺伝子発現とその機能」1996年4月1-3日

2) 木山博資、桐生寿美子、清川一彦、守田直規、第11回神経組織の成長・再生・移植研究会ミニシンポジウム、「Differential Display PCR法と分子組織化学的手法を用いた神経軸索再生関連遺伝子の検出法と得られた遺伝子群の意義」1996年6月1日、

3) Morita N, Kiryu S, Kiyama H, 第102回日本解剖学会総会、Cloning of a novel nerve regeneration related gene using differential display PCR method. 1997年4月1-3日

4) Namikawa K, Khalil M, Okado H, Kiyama H, 第102回日本解剖学会総会、Gene delivery in to injured motoneurons using replication-detective adenoviral vectors. 1997年4月1-3日

5) 水野誠、金銅英二、西村光弘、上田裕、木山博資、遠山正弥、第102回日本解剖学会総会、一次求心性知覚ニューロンにおけるサイトカイン受容体情報伝達分子STATファミリーの局在、1997年4月1日-3日。

6) 木山博資、千里ライフサイエンスセミナー・ブレインサイエンスシリーズ第10回、損傷神経の再生と機能修復、「損傷神経の生存・再生に関与する遺伝子群」、1997年9月26日、

7) 木山博資、北海道ペインクリニック学会、教育講演、「神経系におけるサイトカインとその痛覚・炎症情報伝達への関与」、1997年11月1日、

8) 木山博資、大阪大学タンパク質研究所セミナー、長寿科学への分子的アプローチ、「損傷運動神経細胞の生と死の起点を探る、1997年11月28日、

研究成果

平成8年度の研究目的である神経再生関連遺伝子の探索については現時点までに多くの成果が上がった。これに関しては以下に添付する7編の英文論文および1編のシンポジウム抄録、日本解剖学会総会の講演アブストラクトを持って報告書とする。

また、平成9年度分の研究成果に関しては、現在報告をいくつか取りまとめる準備にかかっている。前年度の研究実績概要にも述べたが、赤核脊髓路の切断再生モデルは極めて再現性が悪いために今回の実験系として用いることは断念した。それに代って中枢神経系と比較的類似したモデルである幼若動物の舌下神経損傷モデルを用いて、損傷により死へ向かう系のモデルとした。幼若動物の舌下神経損傷モデルは比較的安定しており、神経傷害により神経細胞死に向かうに中枢神経系のニューロンと比較的類似した運命をたどる。この系と通常の成熟動物の舌下神経損傷系との比較により、神経生存系と神経細胞死系での神経損傷に対する応答の違いを検討した。初年度の結果により、通常の成熟動物では、神経損傷に対して特定の遺伝子群が応答していることが明らかになった。それらは、(1)細胞外にあっては神経毒であるグルタミン酸の取り込みや代謝に関連した遺伝子群、(2)フリーラジカルのスカベンジャーシステムに関連した遺伝子群、(3)細胞内の酸化防止のための還元系分子、(4)特定の神経栄養因子受容体群、(5)一部のサイトカイン受容体分子、(6)神経成長因子／サイトカイン受容体の下流に存在する細胞内情報伝達関連分子、などであった。これらのうちのいくつかに関して幼若動物の神経損傷後に遺伝子発現を検討した。その結果、神経成長因子受容体のうちLIF受容体やGDBF受容体 α 鎖において、神経損傷後の発現が成熟動物と幼若動物で全く逆の応答を示すことが明らかになった。すなわち、損傷後神経が再生する系ではこれら受容体が著しく産生されるのに比べ神経細胞死へ至る系では産生が抑制される。さらに、神経型のグルタミン酸トランスポーターであるEAAC1においても同様の結果が得られた。以上より神経が損傷後に生存するために必要な分子群の発現応答は個体発生の時期によってかなり異なり、それが損傷神経の運命を左右すると予想された。本研究の成果の一部は1997年11月に大阪大学蛋白研究所で行われた、公開セミナーのなかで発表した。(木山博資、大阪大学タンパク質研究所セミナー、長寿科学への分子적アプローチ、「損傷運動神経細胞の生と死の起点を探る、1997年11月28日)