

【目的】 ヒトを含む哺乳類において、中枢神経の軸索再生が困難である理由として、中枢神経を取り巻く環境が再生に適していないこと、中枢神経自体の軸索再生能力が弱いことが上げられる。これまでに、神経細胞を取り巻く環境を変化させることで、軸索が再伸長することが示されている。具体的には、中枢神経に存在するグリア細胞であるオリゴデンドロサイトにより、軸索の再生が抑制されている可能性が報告されている。オリゴデンドロサイトの細胞膜は、神経軸索に渦巻き状に何層にも巻き付き、ミエリンと呼ばれる構造を形成する。軸索が損傷された後にも、ミエリンは debris として残存し、この中には、複数の軸索再生阻害因子が含まれる。中枢神経障害からの機能回復には神経回路の再建が不可欠であり、それを実現する手法の開発が強く求められている。

【方法】 これまでに、中枢神経損傷から神経回路修復までの一連の過程を制御するシグナルの解明を目指し、研究を進めてきた。外傷性脳損傷、脊髄損傷、視神経損傷、アルツハイマー病、パーキンソン病、など様々な中枢神経障害モデル動物や細胞を用いて、分子、細胞、組織、行動、など、多角的な解析手法により神経変性のメカニズムの解明に取り組んできた。再生阻害に関わる因子の発現を抑制する手法が、神経回路の修復力を高め、神経症状を改善することを見出してきた。次世代シーケンサーの技術革新や普及により、中枢神経損傷から神経回路修復までの一連の過程では、さまざまな遺伝子の発現が変動するとともに、それを制御するゲノム・エピゲノム状態の変化を捉えることが可能になってきた。私たちは、神経変性に関わるメカニズムを明らかにするため、中枢神経障害モデルを用いて、ゲノムワイドな遺伝子発現変化を解析した。

【結果】 本研究では、神経様細胞に分化誘導したヒト神経芽細胞腫細胞株 SK-N-SH を用いて、A β ペプチドによる遺伝子発現変化を検証した。その結果、炎症反応に関連する遺伝子群の発現が誘導されることがわかった。本研究成果を基盤として、軸索変性に関わる分子メカニズムの全体像を解明することで、神経変性の克服へ展開することを目指す。

シナプス障害・神経変性モデルにおける遺伝子発現変化

