

虚血及びかゆみにおける神経軸索再生に関わる分子病態機構の解明

順天堂大学大学院医学研究科神経学講座 卜部貴夫

研究概要

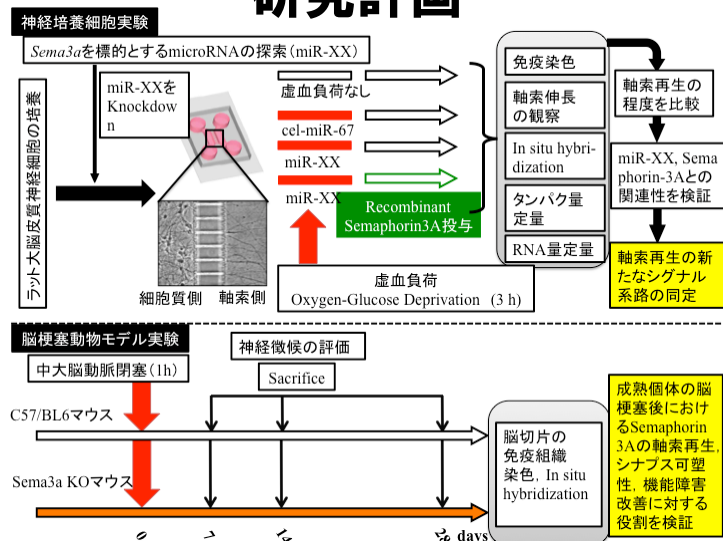
脳虚血により損傷を受けた神経細胞および軸索の再生に関わる病態は十分に解明されていない。神経軸索の発達や過進展に関与する神経反発因子であるsemaphorin3Aに注目した。また本分子は表皮内での軸索過進展によるかゆみの発症にも強く関与する。

虚血性ストレスによる神経軸索障害とsemaphorin3Aの関連を検証し、本分子を介する神経軸索障害を制御することによる“かゆみ”のメカニズムの病態解明と治療法確立を目指す。

Semaphorinとは

Semaphorinは細胞間シグナル伝達に関わるタンパク質。神経軸索伸長のガイダンスによる神経回路形成や免疫細胞調節に関わり、がんの転移、多発性硬化症、アトピー性皮膚との関連が明らかにされている。サブファミリーの一つであるsemaphorin3Aはオリゴデンドロサイトや軸索の再生に関わり、本分子に対する阻害薬投与により脊髄損傷の再生が誘導される。

研究計画



研究進捗と将来の展望

虚血性脳損傷における神経軸索障害の病態と再生機構を解明するために、ラット慢性脳低灌流モデルを用い、大脳白質障害における各種軸索マーカーの変動および抗酸化作用を有するL-carnitine投与による防御機構の検討を行った。L-carnitine投与により大脳白質における脂質過酸化代謝産物と酸化的DNA障害は抑制され、PTEN/Akt/mTORシグナル伝達系を制御して軸索マーカーであるリン酸化NFHの発現を増加させることで軸索の可塑性を増強することを明らかにした。さらに、かゆみの病態に関連する神経反発因子であるSemaphorin3A (Sema3A)の関与の検討を行っている。急性脳梗塞モデルの虚血周辺部でSema3Aの発現が一過性に増加した後、慢性期にかけて低下することが観察された。現在、培養神経細胞を用いた*in vitro*虚血モデルにおけるSema3Aの神経再生への関与について検討を行っている。