

平成 31 年 4 月 19 日

本件の報道解禁につきましては、日本時間 4 月 24 日 1 時以降にお願い致します。

報道機関 各位

神経の髄鞘形成などに関する オリゴデンドロサイト前駆細胞の 新規再生様式を発見

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)病態・病理学講座の山本講師、笹原教授らは、新規に作出した血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α)のコンディショナルノックアウトマウス(CAGG-iKO)を解析し、神経の髄鞘形成などに大きくかかわるオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC: oligodendrocyte progenitor cell)の新しい再生様式と細胞ソースを発見しました。また、それらの新しい再生 OPC は髄鞘形成能を示すオリゴデンドロサイトに分化することも確認できました。本研究の結果、神経難病である多発性硬化症(MS)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの新しい治療法開発が期待できます。

この研究成果は、アメリカ東部標準時間の 2019 年 4 月 23 日 11 時(日本時間: 4 月 24 日 1 時)に米国科学雑誌「Cell Reports」に掲載されます。

つきましては、取材・報道方よろしく申し上げます。

■研究内容

中枢神経系は、主に神経上皮由来細胞である神経細胞、アストロサイト、オリゴデンドロサイトで構成されており、さらに細部まで血管系が入り込んでいる。神経難病や外傷による神経の脱落や喪失は、成体に存在する神経幹細胞が神経再生を行ったとしても、小規模で限定的であるため傷害以前まで機能回復することは困難であるとされている。

我々が新規に作出した血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α) のコンディショナルノックアウトマウス (CAGG-iKO) を解析した結果、CAGG-iKO の脳では、神経の髄鞘形成などに大きくかかわるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC: oligodendrocyte progenitor cell) がほぼ全域で消失することを見出した (Appendix A)。しかし、驚くべきことに、1週間後には消失したはずの OPC がパッチ状に再生し始め、3週間後にはほぼ正常な状態と変わらず、脳の全域に OPC が再生していた。

CAGG-iKO の詳細な解析の結果、それら OPC は髄膜 (Meninges, 脳の表面を覆う血管が豊富な膜用構造) および脳内の微小血管 (Blood vessels) に存在するペリサイト等の非神経系細胞 (間葉系細胞) が発生源であった (Appendix B)。また、間葉系細胞由来 OPC は髄鞘形成能を有するオリゴデンドロサイトに分化することも確認した。また、OPC 再生は小規模ながらノックアウトを免れた OPC (Escapes) にも依存していた (Appendix C)。しかしながら、成体の神経幹細胞が存在すると考えられている脳室下帯 (SVZ) からは OPC の再生がみられなかった (Appendix C)。これらの結果から、OPC の再生は間葉系細胞由来と Escapes の2つの細胞ソースによるものであると考えられる (Appendix D)。このような複数の細胞ソースによって再生が行われる臓器として肝臓が知られているが、OPC およびオリゴデンドロサイトの再生も、2つの異なる細胞ソースが互いに助け合って行われることを示す初めての知見となるものである。

本研究の結果、成体の中枢神経系にも驚くべき再生能力が隠れていることが明らかとなった。また、PDGF シグナルによる新しい細胞ソースの活性化は、オリゴデンドロサイト障害が要因で発症する神経難病の多発性硬化症 (MS) や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) に対する根本的治療の新たな



創薬ターゲットとなることが期待される。

なお、本研究は富山大学 分子神経科学講座および生化学講座、長野県立大学、スウェーデン ウプサラ大学などとの共同研究の成果である。また、JSPS 基盤研究 B (PDGF が誘導する幹細胞を標的とした神経組織の再生と修復, 課題番号: JP25293093; 稀突起膠細胞の病理から神経疾患を解明する, 課題番号: JP17H04062)、JSPS 基盤研究 C (血小板由来増殖因子の神経細胞死抑制およびシナプス形成促進作用に対する役割の検討, 課題番号: 23590444; 神経幹細胞の血管性 niche の解明および血管-神経相互作用物質の研究, 課題番号: JP26460360) などによる支援を受けて実施されたものである。

■公開日: アメリカ東部標準時間の 2019 年 4 月 23 日 11:00 とされているため、日本時間 2019 年 4 月 24 日 1 時以降にお願い致します。

※本件の取扱いについては、上記解禁時間以降でお願いします。

■雑誌名: Cell Reports

■論文題名: Powerful homeostatic control of oligodendroglial lineage by PDGFR α in adult brain.

■著者: Thanh Chung Dang, Yoko Ishii, Van De Nguyen, Seiji Yamamoto*, Takeru Hamashima, Noriko Okuno, Quang Linh Nguyen, Yang Sang, Noriaki Ohkawa, Yoshito Saitoh, Mohammad Shehata, Nobuyuki Takakura, Toshihiko Fujimori, Kaoru Inokuchi, Hisashi Mori, Johanna Andrae, Christer Betsholtz and Masakiyo Sasahara*

■取材対応可能日時:

4 月 22 日~23 日 10:00-18:00

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 医学部 病態・病理学講座
山本誠士
TEL. 076-415-8879

Appendix

