

## 傷付いた軸索を再生する分子を発見

～有効な末梢神経再生方法の開発に期待～

### ポイント

- ・ シュワン細胞が細胞表面で発現する分子「GFR $\alpha$ 1」が軸索の再生を促進することを発見。
- ・ GFR $\alpha$ 1は受容体の機能だけでなく、損傷した軸索に直接結合し再生を促進する機能も兼備。
- ・ GFR $\alpha$ 1の投与によって、末梢神経損傷後の機能回復が促進。

### 概要

北海道大学大学院医学研究院の角家 健特任准教授、鈴木智亮客員研究員らの研究グループは、軸索<sup>\*1</sup>（神経細胞が情報を伝える導線に相当する部分）の再生を促す分子を発見しました。

末梢神経<sup>\*2</sup>は中枢神経と異なり、軸索が再生しますが、体幹に近い場所での損傷や、重度の損傷の場合、その再生速度や量は十分ではなく、傷付いた領域の痛みや運動障害が残存します。このため、軸索の再生を促進する治療法の開発が求められていました。

そこで研究グループはシュワン細胞<sup>\*3</sup>という、末梢神経を構成する細胞の一つに注目しました。これまでの研究成果から、修復型シュワン細胞<sup>\*4</sup>が細胞表面の分子を利用して、軸索再生を促す能力に優れていることを解明していたため、修復型シュワン細胞の細胞表面で発現する分子を調べてみたところ、GDNF family receptor alpha-1 (GFR $\alpha$ 1)<sup>\*5</sup>が軸索の再生を促す機能を持つことを発見しました。

損傷した神経のGFR $\alpha$ 1を阻害すると、軸索再生は減弱しました。一方で、損傷した神経にGFR $\alpha$ 1を投与すると、軸索の再生が促進され機能回復が向上しました。GFR $\alpha$ 1は、神経栄養因子GDNFの刺激を細胞内へと伝える受容体として知られていますが、今回、損傷した軸索に直接結合して、再生を促進する機能も併せ持つことが分かりました。

これらの結果は、末梢神経が再生する新しい仕組みを解明し、GFR $\alpha$ 1の新しい機能を同定するもので、末梢神経損傷や脊髄損傷に対する有効な治療方法の開発につながる成果です。

なお、本研究成果は、2024年12月4日（水）、Advanced Science 誌にオンライン公開されました。

## 【背景】

末梢神経は、情報を伝える導線のような役割を果たす、軸索という構造物を通して、筋肉を動かしたり、皮膚の感覚を脳に伝えたりしています。末梢神経の軸索は、断裂しても再生する能力がありますが、体幹に近い場所での損傷や、重度の損傷の場合、その再生速度や量は十分ではなく、傷付いた領域の痛みや運動障害が残存します。このため、軸索の再生を促進する治療方法の開発が求められていました。

## 【研究手法】

シュワン細胞は、末梢神経を構成する主な細胞で、軸索の機能を維持しています。シュワン細胞の中にも様々な種類があり、研究グループはそれらの中で、修復型シュワン細胞が最も軸索の再生を促す能力に優れること（関連論文 1、2）、細胞の表面にある分子が重要であること（関連論文 3）を明らかにしてきましたが、その詳細なメカニズムは不明なままでした。

そこで、培養した末梢神経細胞を使用して、修復型シュワン細胞の表面で多く発現する分子の中から、軸索再生効果に優れる分子を探索し、GFR $\alpha$ 1 を候補分子として同定しました（図 1）。その上で、末梢神経の GFR $\alpha$ 1 を阻害したり GFR $\alpha$ 1 を投与したりした場合に、軸索の再生が影響を受けるのか、最終的な機能回復がどうなるのか、GFR $\alpha$ 1 がどのような分子機序で軸索の再生を促進するのかを検討しました。

## 【研究成果】

損傷した神経の GFR $\alpha$ 1 を阻害すると、軸索の再生が減弱しました。その一方で、損傷した神経に GFR $\alpha$ 1 を投与すると、軸索の再生が促進され機能回復が向上しました（図 2、図 3）。

今まで GFR $\alpha$ 1 は、神経栄養因子 GDNF の刺激を細胞内へと伝える受容体として知られていました。今回の研究成果により、GFR $\alpha$ 1 は損傷した軸索の NCAM<sup>\*6</sup> とインテグリン  $\alpha$ 7 $\beta$ 1<sup>\*7</sup> に結合して、神経細胞内のホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) <sup>\*8</sup> のシグナルを亢進させて、軸索の再生を促す機能も持つことが分かりました（図 4）。

## 【今後への期待】

これらの成果は、末梢神経が再生する新しい仕組みを解明し、GFR $\alpha$ 1 が軸索再生因子であることを同定するもので、神経の再生医学の発展に寄与します。また、GFR $\alpha$ 1 の投与や、人工神経<sup>\*9</sup>への付加することで、末梢神経や脊髄の再生を促進する、画期的な治療方法を開発できる可能性があります。

## 【謝辞】

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「末梢神経の軸索再生を支える細胞機構と接着因子の解明」（研究開発代表者：角家健）の支援により行われました。JSPS 科研費（JP23K15730、JP24K02348、JP24K1960）、AMED（JP22zf01270004h0002）、小林財団、住友財団、日本損害保険協会の助成を受けて、実施されました。

## 論文情報

論文名 GFR $\alpha$ 1 Promotes Axon Regeneration after Peripheral Nerve Injury by Functioning as a Ligand (GFR $\alpha$ 1 はリガンドとして、末梢神経損傷後の軸索再生を促進する)  
著者名 鈴木智亮<sup>1</sup>、角家 健<sup>1</sup>、遠藤 健<sup>1</sup>、山崎美和子<sup>2</sup>、渡辺雅彦<sup>2</sup>、岩崎倫政<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院整形外科学教室、<sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究院解剖発生学教室)  
雑誌名 Advanced Science (Wiley 社の総合科学雑誌)  
DOI 10.1002/adv.202400812  
公表日 2024年12月4日(水)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 特任准教授 角家 健 (かどやけん)

TEL 011-706-9057 FAX 011-706-9057 メール kadoya@med.hokudai.ac.jp

URL <https://www.hokudaiseikei.jp/>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

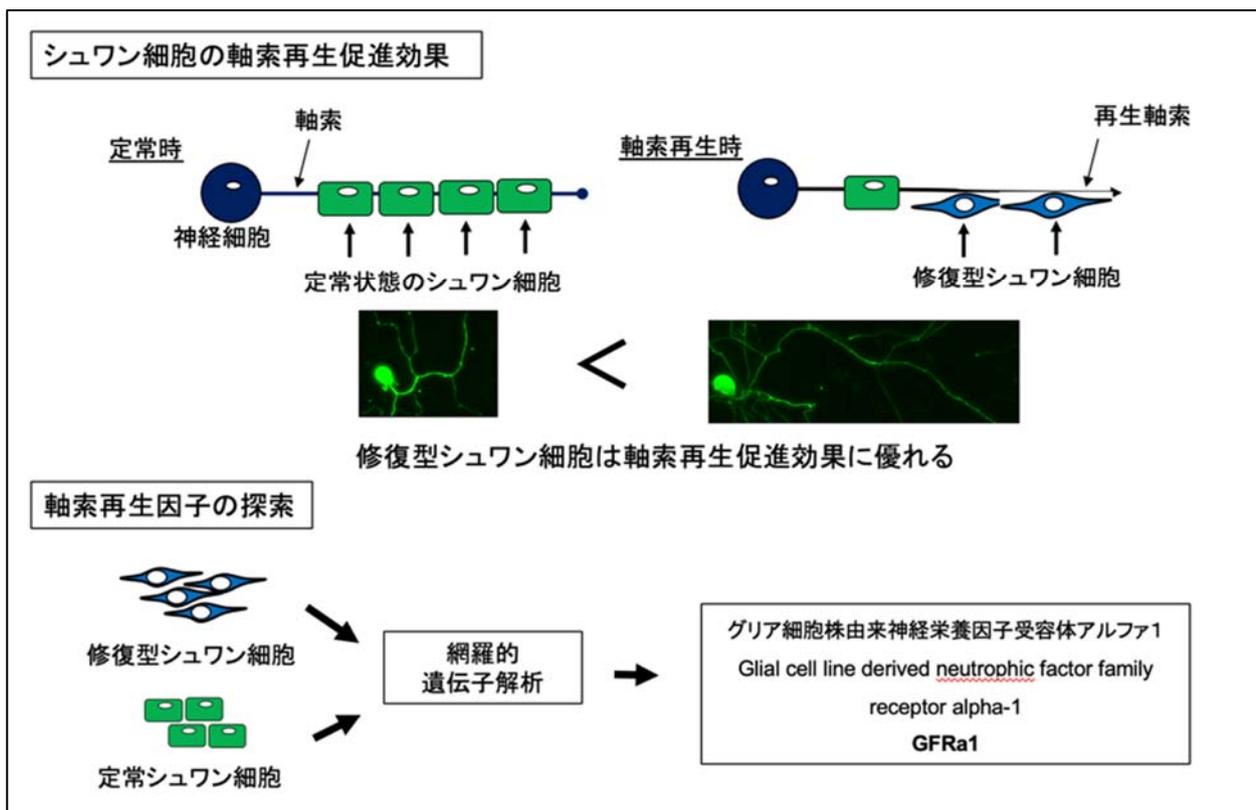


図 1. 修復型シュワン細胞は、末梢神経の軸索再生を促進する因子（軸索再生因子）を発現しているが、その一つとして、GFR $\alpha$ 1 を同定した。

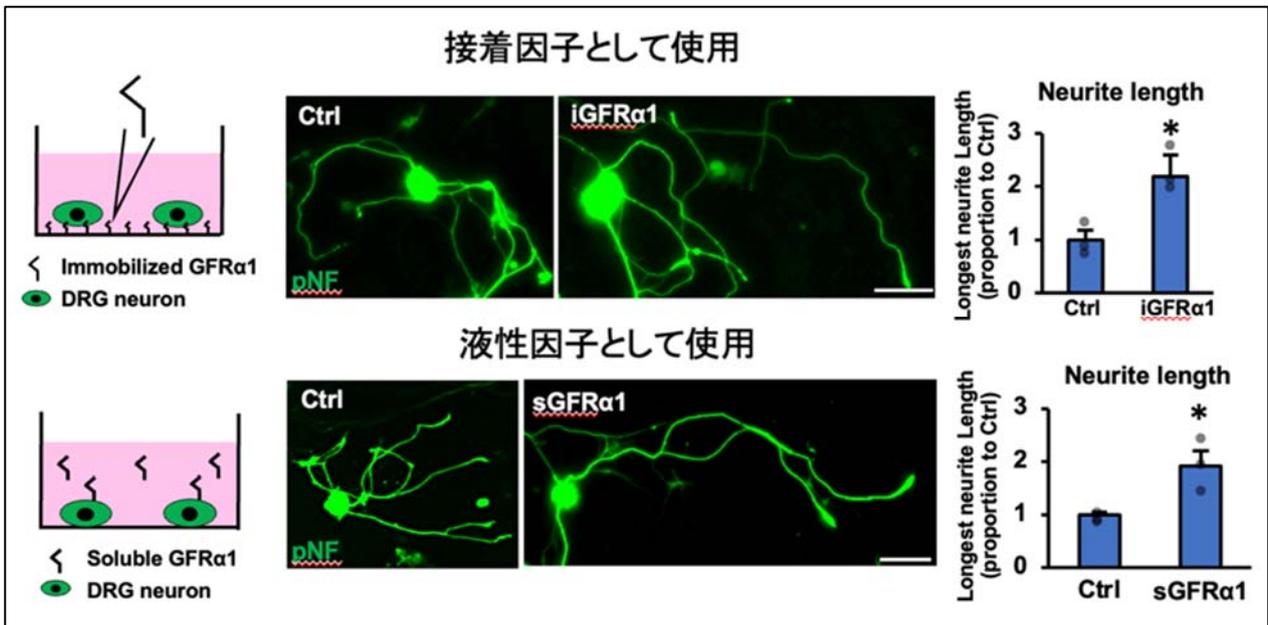


図 2. 培養した後根神経節神経細胞に、GFR $\alpha$ 1 を投与すると、軸索に相当する神経突起が伸長し、GFR $\alpha$ 1 が軸索再生因子であることを示唆している。

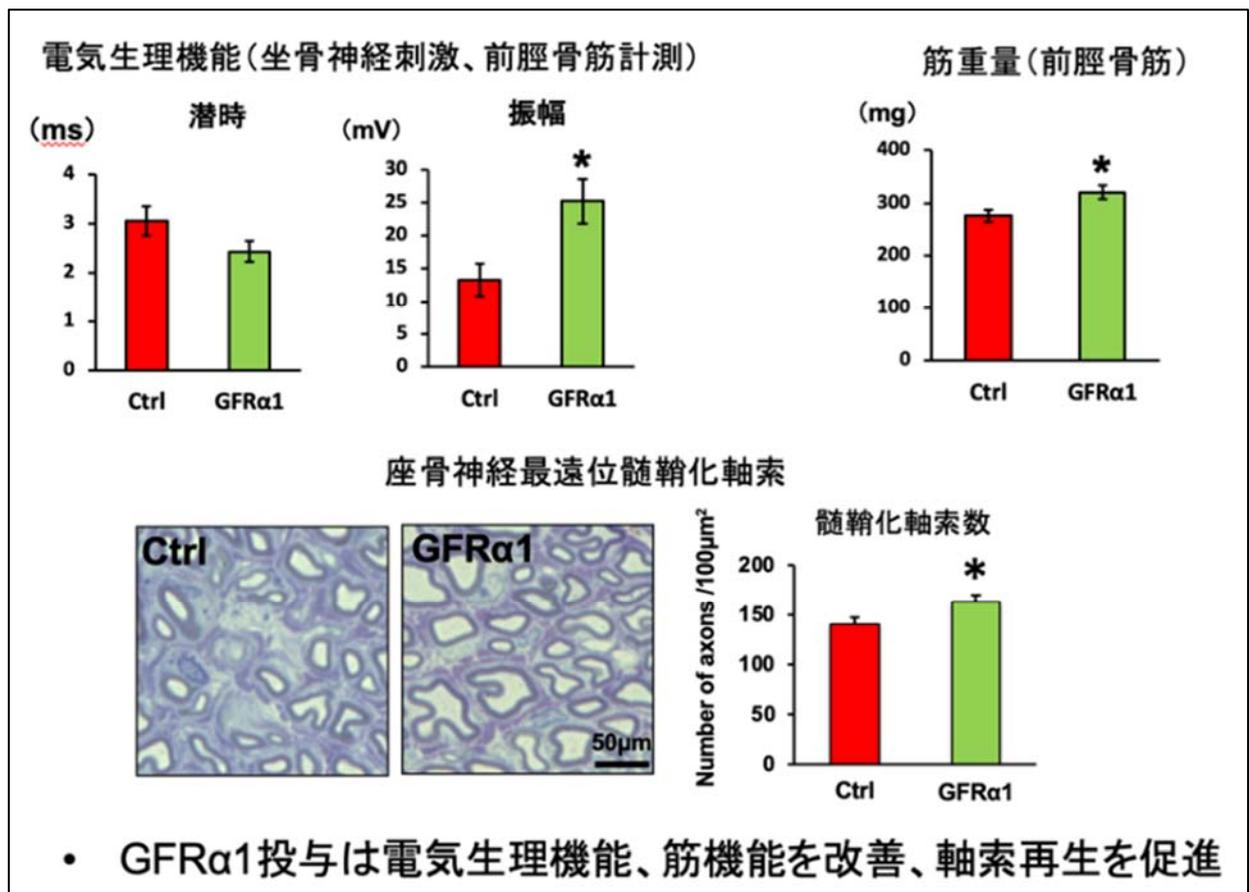


図 3. ラットの坐骨神経に圧挫損傷を作成後、GFR $\alpha$ 1 を損傷した神経に局所投与した。その後、8 週間後に損傷した神経の電気生理機能を未治療のものと比較すると、振幅（筋力に関する一つの指標）が高くなった。また、筋肉の重量も増加し、再生した軸索数も増えていた。これらの事実は、GFR $\alpha$ 1 の投与により、末梢神経損傷後の機能回復が促進したことを示す。

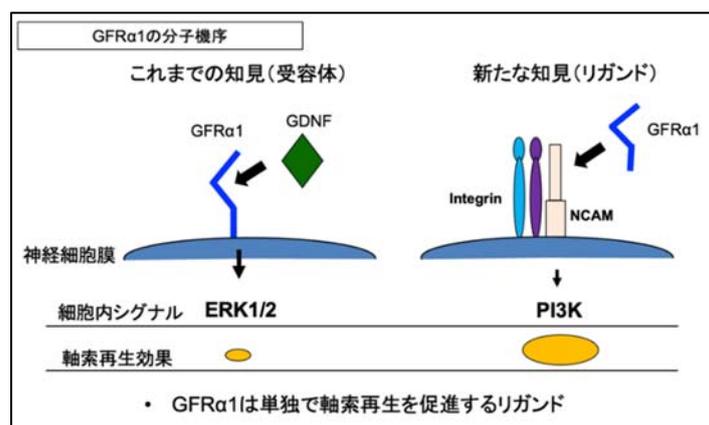


図 4. GFR $\alpha$ 1 は、神経栄養因子 GDNF の刺激を、細胞内へと伝える受容体として知られていたが、GFR $\alpha$ 1 は、損傷した軸索の NCAM とインテグリン  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 に結合して、神経細胞内のホスファチ PI3K のシグナルを亢進させて、軸索の再生を促す機能も持つことが分かった。

### 【用語解説】

- \*1 軸索 … 神経細胞から伸びる導線のような突起で、他の神経細胞や筋肉に電気信号を伝える。
- \*2 末梢神経 … 脳と脊髄以外の神経。脳と眼、鼻、耳をつなぐ神経や、脊髄と体の他の部位をつなぐ神経、内臓に分布する神経などが該当する。
- \*3 シュワン細胞 … 末梢神経を構成する細胞で、軸索を取り囲み軸索の機能を維持する。
- \*4 修復型シュワン細胞 … 末梢神経が損傷された細胞が変化したもの。損傷した神経の修復や再生のために働く。
- \*5 GFR $\alpha$ 1 … GDNF はグリア細胞株由来神経栄養因子のこと。神経栄養因子の一種であり、神経細胞を含む様々な細胞の生存、分化、増殖、移動を促進する。GFR $\alpha$ 1 は GDNF の受容体で、他の分子と共に GDNF の刺激を細胞内に伝える。
- \*6 NCAM … 神経細胞接着分子のこと。様々な細胞の表面に存在し、細胞と細胞、あるいは、細胞と細胞外基質の接着を介した機能を制御している。
- \*7 インテグリン  $\alpha$ 7 $\beta$ 1 … 様々な細胞の表面に存在し、細胞と細胞、あるいは細胞と細胞外基質の接着を介した機能を制御している。
- \*8 ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) … 細胞内でシグナルを伝達する経路の一つで、細胞の新生、増殖、代謝、細胞など数多くの生物学的プロセスに関与している。
- \*9 人工神経 … 末梢神経の欠損部を架橋するように使用される、末梢神経を再建する人工材料のこと。

### 【関連論文】

1. Endo T, Kadoya K, Suzuki T, Suzuki Y, Terkawi MA, Kawamura D, Iwasaki N. Mature but not developing Schwann cells promote axon regeneration after peripheral nerve injury. npj Regen Med. 2022 Jan 28;7(1):12.
2. Suzuki T, Kadoya K, Endo T, Iwasaki N. Molecular and regenerative characterization of repair and non-repair Schwann cells. Cell Mol Neurobiol. 2023 Jul;43(5):2165-2178.
3. Endo T, Kadoya K, Kawamura D, Iwasaki N. Evidence for cell-contact factor involvement in neurite outgrowth of DRG neurons stimulated by Schwann cells. Exp Physiol. 2019 Oct;104(10):1447-1454.