

第 5 回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名		助成金額
郡山 恵樹	医薬保健系研究域医学系・准教授		900,000 円
研究課題名	機能回復を目指した新規中枢神経再生モデルの開発		
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>中枢神経は修復・再生が困難である。神経は正しい回路形成が構築されてはじめて正常な機能を示すが、神経再生後の機能回復に関する報告は極めて少ない。再生後の機能回復に関する研究は皆無である。本研究では効率良い神経再生と機能回復を目的とした劇的な新規神経再生モデルを構築し、将来的な再生応用研究の基盤を築きたい。</p> <p>特に①の細胞死回避を目的に PTEN 不活性化を誘導させる。②の遺伝子発現制限への緩和に対してはヒストンアセチル化誘導剤を用いる。③の軸索伸長について、新規再生分子オンコモジュリンを誘導させる。④に対しては Rho シグナル阻害剤を検討している。これらの 4 条件の組み合わせにより著しい神経再生モデルを構築する。</p>		
研究の成果	<p>脱リン酸化酵素 PTEN の不活性化 (PTEN 欠損マウス) が損傷後の網膜神経節細胞 (RGC) を大幅に生存させ、再生効率が高まることが分かった (文献 1)。また、PTEN を一酸化窒素により活性を阻害させても視神経の再生が高まることが分かった (文献 2)。我々はすでに新生期ほ乳類が神経再生しやすい理由はヒストンが過剰にアセチル化され遺伝子発現が豊富であることを報告している (Koriyama et al., J. Neurochem 2011)。今回新たにヒストン H3 リジンの 9 番目をアセチル化する化合物で成熟期でも神経再生が可能であることが分かった ()。我々は眼球内に神経再生分子オンコモジュリンを誘導させれば神経再生が誘導されることを報告している (DeLima and Koriyama et al., PNAS(2012))。また、神経再生阻害シグナルを回避すれば神経再生が促進されることを報告している (Dickendesher and Koriyama et al., Nature Neurosci (2012))。これらを組み合わせたモデルでは著しい視神経再生が認められ、再生した網膜神経節細胞の軸索は視神経、視交叉、視索などを通過し、視蓋前域オリーブ核、内側終止核、外側膝状体に再投射されることも確認できた (文献 3)。</p> <p>上記①から④までの条件のうち、③のヒストンアセチル化誘導剤による視神経再生効果は現在単独による精査しか行えておらず、今後 4 条件の包括的視神経再生の検討が課題となる。さらなる神経再生モデルの開発が中枢神経疾患への応用に役立つことを期待する。</p>		
研究成果発表状況	<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Koriyama Y</u> et al., Nipradilol promotes axon regeneration through S-nitrosylation of PTEN in retinal ganglion cells. <i>Adv. Exp. Med. Biol.</i> 801:751-757, 2014. 2. <u>Koriyama Y</u> et al., Neuritogenic activity of trichostatin A in adult rat retinal ganglion cells through acetylation of histone H3 lysine 9 and RARβ induction. <i>J Pharmacol Sci</i> 124:112-116, 2014. 3. <u>Koriyama Y</u> et al., Reinnervation of central visual areas and recovery of visual functions following optic nerve regeneration in adult mice. <i>Brain and Nerve</i> 66:265-272, 2014. 		
経費の執行状況	区 分	執行額 (円)	備 考
	実験設備 実験用消耗品 その他	693,000 67,716 139,284	論文掲載料