

中枢神経系における損傷後の神経再生

川野 仁、李 洪鵬、川村光毅
(東京都神経科学総合研究所・発生形態研究部門)

成体哺乳類の中枢神経系では損傷後の神経再生が極めて困難である。その理由として、ニューロン自体の再生能の低さの他に、Nogo や MAG などのミエリン関連蛋白、グリア瘢痕とそこに発現する種々のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) などの神経再生を阻害する因子の存在があげられている。

実際に成体マウスの黒質線条体ドーパミン神経路を切断すると、軸索再生はほとんど見られず、損傷部には IV 型コラーゲンを含む繊維性瘢痕が形成され、損傷部周囲には反応性アストロサイトが増加していた。また損傷部とその周囲にはニューロカン、フォスファカン、NG2 などの各種 CSPG が発現した。

これに対して、生後 1 週間までのマウス新生仔で成体と同様の切断を行うと軸索再生がみられた。損傷部周囲には反応性アストロサイトと CSPG が増加していたが、損傷部には繊維性瘢痕は形成されていなかった。生後 2 週間以降で同様の手術を行うと、軸索再生は起こらなくなり、損傷部には繊維性瘢痕が形成されるようになった。この結果から、繊維性瘢痕が軸索再生を阻害する主要な因子であると考えられた。

この仮説を実証するために、繊維性瘢痕の主成分である IV 型コラーゲンの合成を阻害する 2,2'-dipyridyl (DPY) を切断時に損傷部に投与すると、コラーゲンが消失するとともに繊維性瘢痕の形成も抑制され、軸索再生がみられた。この場合にも、損傷部周囲には反応性アストロサイトと CSPG が増加していた。

コンドロイチン硫酸を分解する酵素であるコンドロイチナーゼ ABC を損傷部に投与すると、コンドロイチン硫酸が消失するだけでなく、繊維性瘢痕も形成されず、軸索再生がみられた。この結果からコンドロイチン硫酸は繊維性瘢痕の形成に関係することが示唆された。

さらに、間脳視床下部では損傷後の神経再生が例外的に起こることも見いだした。マウスに金硫化グルコース (GTG) を投与すると視床下部弓状核の背側部の組織が破壊された。弓状核から視床下部内に投射する neuropeptide Y (NPY) 含有ニューロンの軸索は GTG の破壊領域内で変性・切断されるが、2 週間後には再生軸索が損傷部を越えて伸長していた。損傷部周囲にはミクログリアとアストロサイトが増殖していたが、CSPG の増加や繊維性瘢痕の形成は見られなかった。

以上のような軸索再生が可能な状況では、いずれの場合も繊維性瘢痕が形成されなかった(下表参照)。繊維性瘢痕の形成は免疫能の低い中枢神経系を感染から防御するための損傷後の組織修復過程の一環であり、軸索が損傷部を越えて再生しないのは感染を防ぐ上で理に叶っていると考えられた。さらに、損傷後増加する CSPG はそれ自身が再生軸索の伸長を阻害するというより、損傷部の組織修復過程(繊維性瘢痕の形成)に関与するという生物学的意義を持っていることが示唆された。

	成体の 中枢神経系	新生仔 +DPY	+ ChABC	弓状核
反応性ミクログリア	+	+	+	+
反応性アストロサイト	+	+	+	+
プロテオグリカン	+	+	+	-
コンドロイチン硫酸	+	+	-	-
繊維性瘢痕	+	-	-	-
神経再生	-	+	+	+