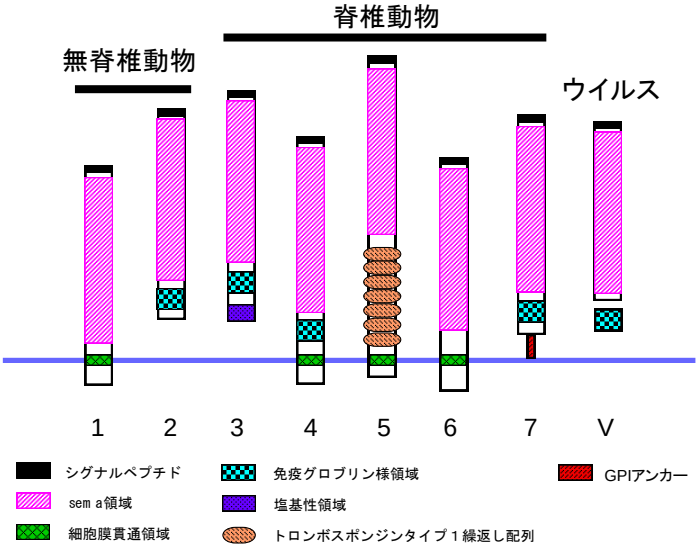
神経回路形成における分子機構の解明と臨床応用の研究

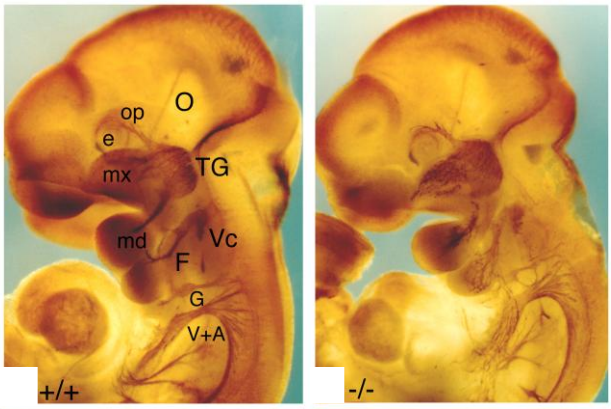
附属フロンティア医学研究所　分子医化学部門　准教授　谷口雅彦　taniguti@sapmed.ac.jp

脳は数百億～一千億個の細胞より形成されていると言われている。このような複雑な脳神経系において機能的な神経回路が形成されるためには、標的細胞への神経軸索の正確な投射が必須である。この正確な軸索投射を制御する分子として軸索ガイダンス分子が存在する。主として反発性軸索ガイダンス分子として機能するセマフォリンに注目して研究を進めている。本研究の目的は、神経回路形成及び高次脳機能における分子メカニズムを解明することである。



セマフォリンは現在までに25種類以上報告されていて、ウイルスからヒトに至るまで存在する。構造により、７つのクラスとウイルスに分類される。神経発生以外でも、肺形成、骨形成、血管形成、免疫系、癌発生などに関与していることが報告されている。

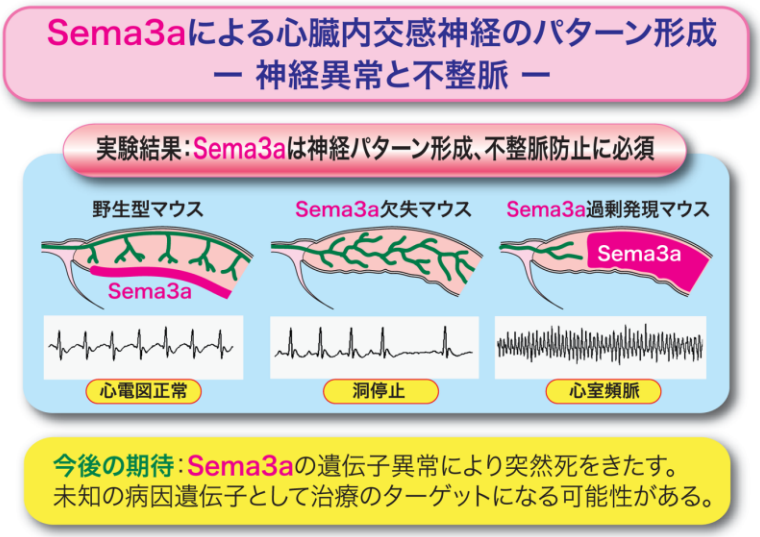
レセプターとしてはニューロピリンとプレキシンが報告されている。



コントロールマウス　　ノックアウトマウス

セマフォリンの中で一番研究が進んでいるセマフォリン3A(Sema3A)のノックアウトマウスを作成して解析すると、末梢神経系の回路形成に乱れがあった。脳神経である三叉神経（op,mx,md）、顔面神経（F）、舌咽神経（G）、迷走神経と副神経（V+A）や脊髄神経に認められた。図は胎生10.5日齢のマウス胎児である。

他にも、嗅覚系や大脳皮質などの神経投射において乱れが認められた。



臨床応用を考えた研究としての例を2つ示す。1つ目は脊髄損傷後のSema3Aの役割についてである。Sema3Aは脊髄損傷部位において一過性に発現が上昇する。Sema3Aの阻害剤を開発し脊髄損傷部位に投与すると、神経再生の促進や運動機能の回復が認められた。慶応大学医学部岡野研究室との共同研究。

心臓への交感神経の投射は心臓の機能のために必須である。これが正しく行われないと不整脈などの症状を示すが、分子メカニズムは良く分かっていない。Sema3Aは胎児期や生後の心臓において発現が認められるので、解析を行った。遺伝子改変マウスにおいて交感神経投射の乱れや不整脈を示した。慶応大学医学部福田研究室との共同研究。

以上のような臨床応用を考えた解析も基礎研究と同時に行っている。