

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		神経回路修復の基礎研究:プロテオグリカンの作用機序解明と軸索再生法開発への応用			
研究テーマ (欧文) AZ		Basic research for neuronal circuit regeneration: Molecular mechanisms underlying proteoglycan-mediated inhibition of axon regeneration			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) カミグチ	名) ヒロユキ	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	上口	裕之	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	KAMIGUCHI	Hiroyuki	研究機関名	理化学研究所
研究代表者 CD 所属機関・職名		理化学研究所 脳科学総合研究センター 神経成長機構研究チーム チームリーダー			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>成体中枢神経組織に損傷が起こると、活性化されたグリア細胞がグリア性瘢痕を形成し、軸索再生が阻害される。グリア性瘢痕が産生する主要な再生阻害因子であるコンドロイチン硫酸プロテオグリカンは、損傷部位が高濃度で周辺部位が低濃度といった特徴的な濃度勾配を呈する。このプロテオグリカン濃度勾配を上る方向に伸長してきた軸索の先端部は、dystrophic endball と呼ばれる膨腫した球状構造体を呈し、前方への移動(再生)を停止する。この構造体が移動を停止するメカニズムを解明することは、グリア性瘢痕を横切って軸索を伸長させる技術を開発するための糸口となる。そこで申請者らは、グリア性瘢痕による軸索再生阻害を再現した培養系(プロテオグリカン濃度勾配を提示した培養神経軸索)を用いて、dystrophic endball の移動を制御する分子機構の研究を行った。得られた成果の概要は以下の通りである。(1)細胞と細胞外基質の接着を担う分子集合体(接着斑)の異常が dystrophic endball の移動障害と密接に関連する、(2)接着斑を構成する形質膜裏打ち蛋白質であるパキシリンの 301 番目のセリンをリン酸化すると dystrophic endball の移動能が回復する、(3)パキシリンのリン酸化は protein kinase A (PKA)およびその下流の p21-activated kinase (PAK)により制御される、(4)PKA 阻害剤は、パキシリンリン酸化を介して接着斑のダイナミクスを亢進し軸索再生を促進する。本研究により、軸索突起とその細胞外環境との接着性が軸索再生に重要であることが明らかになり、接着斑の構成蛋白質の機能を修飾した軸索突起はプロテオグリカン基質上を再生できることが証明された。よって、接着斑の構成蛋白質を標的とした薬剤が神経回路修復に有用である可能性が示唆された。</p> <p>なお、本成果の論文発表は 2010 年の予定である。</p>					
キーワード FA	軸索	プロテオグリカン	接着斑	パキシリン	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

In the damaged mammalian central nervous system, reactive glial cells form a scar that contains chondroitin sulfate proteoglycan (CSPG). Damaged axons stop elongation after forming bulbous endings called dystrophic endballs, upon encountering an up-gradient of CSPG. The present study focuses on molecular mechanisms underlying the CSPG-induced dystrophic change. We cultured adult rat neurons on a CSPG gradient and reproduced the formation of dystrophic endballs *in vitro*. Large-scale screening led to the identification of an intracellular signaling pathway that is likely to control the ability of axons to cross the inhibitory CSPG rim. Serine phosphorylation in paxillin, which regulates the turnover of focal adhesive contacts, is involved in this signaling pathway. We made a phosphorylation-mimicking form of paxillin by mutating the serine residue into an aspartate. Axons expressing the mutant form of paxillin crossed the inhibitory CSPG rim. These results suggest that dynamics of focal adhesive contacts plays a critical role in the regulation of axon regeneration across the glial scar and that damaged axon tracts can be repaired in part by drugs that act at focal adhesion components.