

論文要旨

『Roles of vitronectin in central nervous system (中枢神経系におけるビトロネクチンの機能)』

橋本 恵

全ての細胞は、細胞接着により組織・器官の構造と機能を形成・維持し、生物の生存を司っている。この当たり前の事実が明らかになったのは、つい40年前のことである。1950年代に細胞培養法が確立されるも、細胞がディッシュ上に接着して生存できるのは、細胞表面とディッシュの電気的な親和力にのみ起因すると考えられてきた。1970年代に Richard O. Hynes そして Kenneth M. Yamada らによって細胞接着活性を担うタンパク質が発見され、ようやく細胞接着は多細胞生物の基本原理のひとつであり、多細胞製の構築に必須であると認識された。細胞接着を担う細胞外タンパク質は細胞外マトリックスと総称されている。細胞外マトリックスは、細胞と細胞の間を埋めるタンパク質であり、現在では、細胞接着だけでなく、細胞移動、増殖、分化制御など多くの役割を果たすことが明らかになっている。

ビトロネクチン(VN)は、細胞外マトリックス及び血漿中に存在する細胞接着タンパク質のひとつであり、足場として細胞を固定維持、血液凝固・線溶系、補体作用、細胞の移動、増殖、分化などの調節に深く関与している。2000年頃、神経系におけるVNの機能が報告され始め、現在ではVNが小脳顆粒神経前駆細胞の増殖抑制・分化促進や、神経突起伸長促進に関与することがわかっている。しかし、小脳皮質形成における生体内でのVNの機能は明らかになっていない。本研究では、小脳形成時において、顆粒神経前駆細胞の増殖・分化にVNがどのように関わっているかを明らかにするために、VNノックアウトマウス(KO)における小脳皮質形成を観察した。すると、小脳顆粒神経細胞への分化が抑制され、小脳顆粒神経細胞の数が減少していた。また、増殖に関して、野生型マウスとVNKOマウスで有意な差は観察されなかったことから、生体内では、VNは小脳顆粒神経前駆細胞の増殖制御に関与していないことがわかった。さらに、VNKOマウス発生中小脳皮質において、初期分化マーカーTransient axonal glycoprotein 1 (TAG1)の発現量が増加し、分化初期段階の小脳顆粒神経前駆細胞数が増加することも明らかになった。これらのことから、VNは、小脳形成において、顆粒神経細胞の細胞周期を抜けてから、分化が完了するまでの分化進行の促進に関

与していることが示された。神経細胞への分化進行中には、軸索及び樹状突起の運命決定、神経突起伸長が行われる。VN 欠損により小脳顆粒細胞の軸索・樹状突起運命決定や突起伸長が遅れ、それに伴い分化の進行が遅れ、その結果、分化初期段階の小脳顆粒前駆細胞である TAG1 陽性細胞が増加すると考えられる。ビトロネクチンが分化の過程の中でも軸索運命決定を制御するというのは独創的な発見であり、細胞外マトリックスの新たな機能が提示された。このことから、ビトロネクチンは神経細胞を幹細胞から効率的に作製する材料となり、脳の再生医療の進歩に貢献すると考えられる。

上記の研究から、中枢神経系において、VN が神経発生を制御することが明らかになった。神経発生過程は、神経再生過程と類似しており、ともに細胞増殖・分化という過程をたどる。このことから、VN は、中枢神経系の創傷治癒に貢献する可能性があるかと推察される。しかし、中枢神経系の創傷治癒における VN の機能はこれまで全く明らかにされていない。損傷した中枢神経系は、血液凝固・線溶系、神経再生、炎症・抗炎症、血液脳関門修復が起こることで修復することが知られている。そこで、本研究では、VN が血液凝固・線溶系を介して中枢神経系の創傷治癒を促すかどうか知るために、VNKO マウスの大脳皮質に穿刺性損傷を与え、その後の損傷部位回復を観察した。その結果、VN 欠損により、損傷部位からの血液漏出が長引き、創傷治癒が遅れていることがわかった。また、VNKO マウスでは、線溶系阻害因子プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1 活性が上昇せず、さらに血栓溶解因子プラスミノゲンアクチベーター発現が増加していた。このことから、血液凝固が完了しない段階から線溶系がはたらくため、血液漏出が長引くと考えられる。これらのことから、VN は、中枢神経系において、線溶系制御を介して創傷治癒を促すことが明らかになった。

本研究により、VN は中枢神経系において、神経細胞分化を制御することで小脳形成に貢献すること、そして、血液凝固・線溶系のバランス調節をすることで大脳皮質の創傷治癒に貢献することが明らかになった。このことから、VN は、中枢神経系の構築を司るだけでなく、中枢神経系の恒常性を支える機能をもつと考えられる。今後は、細胞外マトリックスが中枢神経系損傷後の神経再生を制御するかどうかを明らかにしたい。