

研究室紹介

横浜市立大学大学院生命医科学研究科生体機能医科学研究室

教授 竹居光太郎

2013年4月に横浜市の第2期中期計画に基づき、横浜市立大学では、医学系と理学系の連携を目的にそれらを融合させたハイブリッド型大学院の生命医科学研究科を発足しました。私は医学部に所属する身分ですが、ハイブリッド形成のためにこの年に医学部薬理学教室から大学院生命医科学研究科へ異動して生体機能医科学研究室を立ち上げることになりました。医学系（医学部）は横浜市南端の金沢区（横須賀市の隣）の八景島シーパラダイス隣接地に在り、一方の理学系（国際総合科学部）は横浜市東端の鶴見区（川崎市の隣）の理研横浜研究所と同一の敷地内に在ります。地理的にハイブリッドは困難な立地関係なのですが、私は双方のキャンパスに研究室を持ち、数日置きに30km離れた双方のキャンパスを行き来する身です。実験施設などの関係から、遺伝子操作や細胞培養などの分子生物学的・細胞生物学的研究は主として理学系の鶴見キャンパスで行い、動物実験などの生理学的・解剖学的研究やヒト検体を扱う臨床医学的研究は主として医学系の福浦キャンパスで行い、大学の医理連携（ハイブリッド）運営方針に沿った研究室体制となっています。ただ、30kmも離れたキャンパスの行き来は非常に時間がかかることですし、2カ所に研究室があると研究機材も倍必要となって運営は楽ではありません。

研究室の人員としては、正規スタッフは教授1名で、その他には特任助教（栗原裕司博士）が1名います。学生さんは、理学系と医学系の大学院生が混在する様々なバックグラウンドを持つヘテロな集団で、医学部・薬学部・理学部・生命科学部・国際総合科学部などの出身者で構成されていま

す。また、学部には理学系の生命医科学コースが設置され、学部3年の後期から卒業研究で研究室に配属されています。研究室が2カ所に分かれるため、院生らは月1回程度相互を行き来して合同のラボミーティングを開いています。私達の研究室のモットーは、「研究は楽しい」、「夢と理想を持つ」、「術なければ術を創る」、「転んでもただでは起きない」です。

私は、自らが開発に携わったことのある光照射分子機能阻害法（CALI・FALI法）を用いて神経細胞の細胞局所領域における分子機能解明に関する神経生物学的研究を長年行ってきました。特に、神経系の発生や再生の時にだけ観られる神経細胞の軸索先端に存在する成長円錐は、細胞体から遠く離れた局所領域でありながら、周囲の環境因子を感受して素早く運動（軸索伸長運動）を変化させます。この運動の制御機構は神経回路形成に重要な細胞局所領域の運動機構で、その機構に関わる種々の分子機能を明らかにする分子細胞生物学的研究を行って来ました。近年、CALI・FALI法の改変法を独自開発して神経回路形成の重要分子を網羅的に探索する研究を行い、嗅覚情報の2次投射路である嗅索（Lateral olfactory tract: LOT）の形成に関わる機能分子を同定してLOTUS（LOT Usher Substance）と名付けました。驚いたことに、LOTUSは中枢神経系の再生を阻む主要因と考えられているNogo受容体と結合し、Nogo受容体の複数のリガンド分子（Nogo, MAG, OMgp, CSPGs, BlyS）とNogo受容体の結合やその作用を完全にブロックする内在性のNogo受容体拮抗物質（アンタゴニスト）であることが明らかとなりました（Sato et al., 2011, Kurihara et



al., 2014)。嗅索の神経束は、Nogo と Nogo 受容体による反発性の細胞応答を LOTUS が抑制することで形成されることが分かり、今迄にない新しい神経回路形成機構を提唱しました (Sato et al., 2011)。前述のように、Nogo と Nogo 受容体の結合は、成長円錐の運動を停止させたり、成長円錐を崩壊させたりして軸索伸長を阻む作用を惹起します。発生期の神経細胞に Nogo や Nogo 受容体が発現することは知られていましたが、何故これらの影響で軸索伸長が阻まれることなく神経回路が形成されるのかは長らく未解決の問題でしたが、LOTUS の発見によって理解することが可能になりました。LOTUS は神経再生を阻む Nogo 受容体の作用をブロックする内在性アンタゴニストであることから、現在、神経再生における LOTUS の機能を解析し、治療法開発を目指した研究を展開するに至っています。

事故による脳や脊髄の損傷、緑内障による視神経障害、或は神経変性疾患による脳機能の喪失などに対する機能再建のため、神経再生医療が非常に重要な課題であることは言う迄もありません。そのための再生医学研究が世界中で行われ、ES 細胞や iPS 細胞を用いる幹細胞医療技術が現在最も注目される医療戦略です。このような多分化能を有する細胞を移植して失われた神経細胞を補填する研究が精力的に進められている一方、神経系の機能回復には、新生または補填した神経細胞が神経突起を形成・伸長し (神経突起伸長)、正しく標的細胞を見出し (軸索ガイダンス現象)、最終的に

標的細胞と結合すること (シナプス形成) の各々の素過程を正しくたどることが重要で、成体の脳、しかも損傷した異常な脳内環境下でこれらの神経回路形成の素過程を再現する必要があります。損傷した成体脳には Nogo 受容体のリガンド分子などの種々の神経再生阻害因子が存在するため、上述の神経回路形成過程をたどることが困難になります。現在、私達は神経回路形成因子 LOTUS が示す Nogo 受容体に対する拮抗作用を利用した新しい神経再生医療技術の基盤構築を目的に、LOTUS の神経発生や神経再生における生理機能について LOTUS の遺伝子欠損マウスや遺伝子過剰発現マウスを用いて詳しく検討しています。そして、脳虚血 (脳梗塞)、実験的自己免疫性脊髄炎 (EAE)、脊髄損傷や脳外傷などの各種のモデル動物を用いて神経障害を受けた脳における LOTUS の発現変動を調べて損傷や病態との関連を探ったり、LOTUS の遺伝子欠損マウスや遺伝子過剰発現マウスを用いて神経再生医療技術への応用を試みる実験研究を行ったりしています。私達は弱小の研究グループで力量不足ではありますが、中枢神経系の機能再建を必要とする社会ニーズに向けた医療技術の創成に奮励努力したいと考えています。御指導御鞭撻の程、どうぞ宜しくお願い申し上げます。

最後に、研究室紹介の執筆機会を与えて下さった名古屋市立大学の澤本和延先生に深謝申し上げます。