

公益財団法人 三重医学研究振興会

令和4年度医学研究助成金研究成果報告書

令和 5年 2月 15日

緑の風記念三重医学研究振興会賞（基礎医学・看護学部門）

報告者 氏名 （年齢） 郡山 恵樹 （49歳）

所属・職名 鈴鹿医療科学大学薬学研究科 薬学部 教授

○ 受賞の感想と今後の抱負

この度は、緑の風記念三重医学研究振興会賞を賜り、大変光栄に存じます。今日に至るまで様々な研究機関において多くの先生方から、研究手技、哲学、また創造の喜びについてご指導いただき、感謝の念に堪えません。引き続き自身の研究に邁進するとともに、研究心に富んだ若き医療人の育成に研鑽積む所存です。

○ 受賞テーマ

「中枢神経変性および再生の分子機構解明と新規治療法の確立」

○ 研究の概要と将来展望

神経科学者カハールは中枢神経系の発達がいったん終わると、成長と再生の泉は枯れ二度と再生しないと提唱した。そのため、難治性の中枢神経疾患や脊髄損傷は再生が極めて困難であるとされてきた。ところが、1990年代から成熟した哺乳類においても神経細胞の新生や軸索再伸長が確認され、多くの研究者が、再生医療を用いた難治性中枢神経疾患治療への挑戦をしている。網膜-視神経系は発生過程において、外肺葉性神経管前部に由来するため中枢神経のひとつとされており細胞体や軸索が観察しやすいことから

「Approachable part of brain」とされ、脳機能や中枢神経研究にとって絶好の対象とされてきた。特に、網膜-視神経モデルは、脳から離れたコンパートメントに細胞体（網膜神経節細胞（RGCs））があり、軸索束が観察、手術しやすい特殊構造である。

しかし、成体マウスの視神経再生は極めて困難であり、トップジャーナルにおいてもせいぜい数百ミクロンの軸索再生が報告されていた。視神経損傷後の視覚機能を回復させるには、少なくともセンチメートル単位の再伸長軸索の視覚中枢への到達とシナプス再形成が必須である。申請者はこれまで、損傷後の著しい軸索再生と視覚機能の回復には①視神経損傷後のRGCsの生存、②神経再生阻害環境からの克服、③RGCsの内因性軸索伸長ポテンシャルの増強、④再生されたRGCs軸索線維の中枢までの再到達といった4つ条件が必須と提唱してきた。末梢神経系に存在するシュワン細胞は種々の栄養因子を放出して損傷

後の神経修復・再生の手助けをする。しかし、中枢神経を取り巻くオリゴデンドロサイトや反応性アストロサイトは「再生阻害因子」と呼ばれるタンパク質群を産生し、再生を抑えることが分かってきた。神経損傷後、オリゴデンドロサイトから再生阻害因子である NogoA、ミエリン関連糖タンパク質 (MAG)、オリゴデンドロサイトミエリン糖タンパク質 (OMgP) が遊離される。また、損傷により反応性アストロサイトの増殖によって作られたグリア瘢痕からコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) が分泌される。我々はそれらサブタイプのダブルおよびトリプルノックアウトマウスを使って、CSPG の受容体が NgR1 と NgR3 であることを明らかにし、再生阻害に関与するシグナルを見出した。また、ホスファターゼ・テンシン・ホモログ (PTEN) のコンディショナルノックアウトマウスにより神経損傷後の RGCs の生存と再生能力を高めつつ、再生阻害環境回避のための cAMP と神経軸索伸長作用をもつザイモサンを眼球内投与したモデルは、先に述べた修復・再生に必須の4条件をクリアし、多くの再生線維が中枢に到達することを確認するとともに、複数の視覚依存の行動試験において、マウスの視覚機能の回復を報告した。

一方、糖尿病はアルツハイマー病 (AD) の発症リスクを2倍ほど高めることが知られている。米国において、異性化糖 (HFCS) の大量消費が始まってから、10年後ごとに肥満率上昇、糖尿病患者の上昇、AD患者数の増加が認められている。我々は HFCS 由来の糖代謝物であるグリセルアルデヒドが生体内で終末糖化産物 (AGEs) を形成し強力な中枢神経毒性を示すことから Tocix AGEs (TAGE) と定義してきた。TAGE の標的分子をスクリーニングした結果、細胞骨格タンパク質である β チューブリンが主な標的分子の一つであることを証明した。興味深いことに TAGE 化を受けた β チューブリンはそのもの同士が異常なオリゴマー形成をし、神経軸索の形成を阻害する。また、その際にタウタンパク質の過剰リン酸化が認められ、ADにおける神経原線維変化様の現象が認められている。現在、生体内タンパク質の TAGE 化を抑制できる化合物の探索をしている。

このように神経脱落と神経再生の両面から分子機構を追究し、神経変性疾患治療法と神経再生薬の創成を目指したい。

○ 本研究に関連する代表的な原著学術論文 (5編)

1. de Lima S, Koriyama Y et al., Full-length axon regeneration in the adult mouse optic nerve and partial recovery of simple visual behaviors. Proc Natl Acad Sci U S A. 109:9149-9154 (2012).

2. Dickendesher TL, Baldwin KT, Mironova YA, Koriyama Y et al., NgR1 and NgR3 are receptors for chondroitin sulfate proteoglycans. Nat Neurosci. 15:703-712 (2012).

3. Koriyama Y, Furukawa A, Muramatsu M et al., Glyceraldehyde caused Alzheimer's disease-like alterations in diagnostic marker levels in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. Sci Rep. 5:13313 (2015).

4. Nasu R, Furukawa A, Suzuki K, Takeuchi M, Koriyama Y. The effect of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products on β -tubulin-inhibited neurite outgrowth in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Nutrients*. 12:2958 (2020).

5. Ooi H, Nasu R, Furukawa A, Takeuchi M, Koriyama Y. Pyridoxamine and aminoguanidine attenuate the abnormal aggregation of β -tubulin and suppression of neurite outgrowth by glyceraldehyde-derived toxic advanced glycation end-products. *Front Pharmacol*. 13:921611 (2022).

○ 略歴

1997年3月 北陸大学薬学部 卒業
2003年3月 北陸大学薬学部博士後期課程修了
2003年4月 独立行政法人科学技術振興機構 (JST/CREST) 研究員
2005年4月 金沢大学大学院医学系研究科 脳情報分子学 助手
2007年4月 金沢大学大学院医学系研究科 脳情報分子学 助教
2010年7月 ハーバード大学 医学部神経外科
2012年8月 金沢大学大学院医学研究科 脳情報分子学 准教授
2014年4月 鈴鹿医療科学大学 薬学部 准教授
2021年4月 鈴鹿医療科学大学 薬学部 教授

○ 専門分野

神経化学、神経再生、神経薬理学、眼薬理学

○ 医学博士、専門医資格など

2003年3月 博士(薬学)
2009年9月 博士(医学)