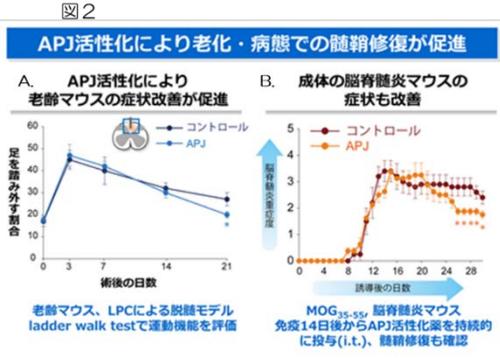


研究テーマ番号	IPSN204001
研究・発明のタイトル	新規な神経回路の修復治療薬
研究分野	医薬
<p>1) 研究・発明の概要</p> <p>2) 成果概要</p>	<p>1) 中枢神経系の神経回路は、神経細胞ネットワークを基本構造とするが、脳や脊髄の多くの神経回路は有髄神経回路である。髄鞘は、神経細胞間の跳躍伝導や神経細胞の恒常性維持に重要で、神経回路の機能回復には髄鞘の修復が必須である。髄鞘はグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイト (OD) により構成されるが、OD は脳組織幹細胞であるオリゴデンドロサイト前駆細胞 (OPC) から分化する。OPC の効率的な分化は、髄鞘修復を促進させ神経回路の機能回復が期待できる。ただ、これまで報告された動物モデル解析から得た髄鞘発達分子はいずれも「成体」で関与するものである。髄鞘修復力は加齢に伴い減弱する。また、中枢神経疾患患者の多くが高齢者であることを考慮すると、加齢に伴い減少する髄鞘の修復分子がより重要である。今回、発明者らは、老化とともに減少する神経回路の修復分子として APJ を同定した。APJ 作動薬は、神経回路の修復治療薬として、中枢神経系疾患の改善に寄与することが期待される。</p> <p>2) 【老化に伴って発現減少する OPC 関連遺伝子の解析】</p> <ul style="list-style-type: none"> 髄鞘修復は、OD への分化依存的に細胞内外から協奏的に制御されると考えられる。細胞外環境の加齢に伴う応答性の変化が分化能の低下に繋がると想定し、若齢と老齢の両マウスから得た単離 OPC の RNA 解析を行い、老若間で発現差のある遺伝子を抽出した。次に、候補遺伝子と既知の髄鞘分化マーカー遺伝子の発現変動の相関解析を行い、髄鞘分化マーカーと正の相関を示す遺伝子を選択した。特に、細胞外環境の変化を感知しやすい受容体分子について探索し、aplnr 遺伝子 (タンパク質名 APJ) を同定した (図 1 A)。 <p>【APJ の OPC 分化に及ぼす効果の in vitro 検証】</p> <ul style="list-style-type: none"> APJ の発現亢進によって髄鞘分化が促進するかを調べるため、以下の実験を行った。 <p>図 1</p> <p>・aplnr 遺伝子変化が分化能へ影響を及ぼすか調べるため、OPC 分化培養系に aplnr の siRNA を添加したところ、無添加群に比べて OD への分化が抑制されることがわかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 逆に、OPC 分化培養系に APJ の作動薬 ML233 (市販品) を添加したところ、OD への分化が促進した (図 1B)。また、ヒト OPC 分化培養系

	<p>への ML233 添加も、髄鞘分化マーカー遺伝子発現を促進した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ML233 の分化促進能は、APJ 下流の低分子量 G タンパク質 Ran に依存するのであった (Ran は加齢に伴い不活性化することが知られている)。 <p>【APJ ノックアウト (KO) マウスを用いた APJ の髄鞘修復能の検証】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ APJ の in vivo 機能を解析するため、まず APJ リガンド apelin-13 の全身での発現分布を調べた。その結果、apelin-13 は肺など脳・脊髄以外の臓器で豊富に産生され、その産生量は高齢マウスで低下することがわかった。 ・ 成体において、受傷脳部位に脳以外の臓器から放出されるホルモンが流入することで髄鞘修復が直接制御される。高齢マウスの血中 apelin-13 量を調べたところ、若齢マウスに比べて減少していることがわかった。 ・ APJ KO マウスにおける髄鞘発達や損傷後の髄鞘修復能を調べたところ、脳梁の白質形成の組織学的解析から、発育期における髄鞘形成が不良であることを認めた。また、個体レベルの運動機能不良も同マウスで有意に認められ、脳梁における髄鞘形成不良が示唆された。 ・ aplnr 遺伝子発現が低い高齢マウスは、脱髄刺激後の髄鞘の自然修復が生
	<p>じ難い。同マウスに ML233 を持続的に髄腔内投与したところ、髄鞘の自然修復が促進され、神経機能 (運動機能) が改善した (図 2)。</p> <p>以上から、APJ が髄鞘修復の促進分子として働くことが明らかとなった。</p>
<p>3) 適用分野・目標</p> <p>4) 今の研究予定</p>	<p>3) ・多発性硬化症を含む中枢性脱髄を示す疾患への APJ 治療薬の開発 (視神経脊髄炎、脊髄損傷、脳梗塞等)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アンチエイジング創薬の可能性、(エイジング予防) サプリメント等 ・エイジングを評価するバイオマーカーの可能性 <p>4) 中枢性疾患における APJ 関与の解明</p>
<p>希望する提携の種類</p>	<p>提携形態は問わない。本件の医薬開発に関心のある企業の参画を求める。</p>
<p>特許出願 (予定)</p>	<p>出願済</p>
<p>関連特許の出願の有無</p>	<p>無</p>
<p>学術発表 (予定)</p>	<p>有</p>
<p>共同研究の有無</p>	<p>無</p>



註：本資料は知的財産戦略ネットワーク (株) が全ての権利を有しており、本目的外の使用を禁ずる。