慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord |
| Sub Title | セマフォリン3A選択的阻害剤による損傷脊髄の再生および運動機能回復の促進 |
| Author | 金子, 慎二郎 |
| Publisher | 慶應医学会 |
| Publication year | 2007 |
| Jtitle | 慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.11- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0011 |

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord

（セマフォリン3A選択的阻害剤による損傷脊髄の再生および運動機能回復の促進）

金子　慎二郎

## 内容の要旨

末梢神経系と比べて中枢神経系において軸索の再生が乏しい理由の一つとして、中枢神経系においては損傷部で軸索の再生を阻害する因子が存在することが指摘されてきた。中枢神経系で軸索の再生を阻害する因子は、髄鞘（ミエリン）中に存在するNogo-A、MAG、OMgpなどのミエリン関連蛋白質と、損傷部瘢痕組織中に存在するコンドロイチン硫酸プロテオグリカンやSemaphorin3A（Sema3A）などのいわゆる細胞外基質の２つに大きく分けられる。近年Verhaagenらは中枢神経系に存在するこれらの軸索再生阻害因子の中で、Sema3Aがその中心的役割を果たしている可能性を指摘している。そこで本研究では、Sema3A阻害剤を開発し、ラット脊髄損傷モデルにおける有効性を検討した。

実験では、約14万種類の化合物の中からSema3Aに対する選択性および阻害活性の高い薬剤のスクリーニングをgrowth cone collapse assayなどを用いて行い、その結果得られたSM-216289を、ラット胸髄完全切断モデルに対して、損傷後４週間持続的に損傷部に注入し、14週間運動機能評価を行った後、組織学的検討も行った。その結果、組織学的にはSM-216289投与群でNeurofilament、GAP43、CGRPなどに対する免疫組織染色で軸索再生の有意な促進を認め、また網様体脊髄路の特異的マーカである5HTに対する免疫組織染色でも、5HT陽性軸索の再生の有意な促進を認めた。またSM-216289投与群における再生軸索の多くに末梢神経型の髄鞘形成を認めるとともに、SM-216289投与群においては損傷部に多くのシュワン細胞を認めた。そこで*in vitro*においてシュワン細胞のmigration assayを行ったところ、Sema3Aにはシュワン細胞のmigrationを抑制し、またSM-216289を投与することによって、シュワン細胞はmigrationの機能を回復することを見い出した。これらの実験結果から、胸髄完全切断モデルの損傷部においてSM-216289投与群で有意に多く観察されたシュワン細胞は、SM-216289の作用により損傷部へより多くmigrateして来たものである可能性が高いと考えられた。これらのシュワン細胞は、軸索再生に対するguidance的役割も果たした可能性も高いと考えられた。また運動機能評価においても、SM-216289投与群において運動機能の回復の有意な促進を認めた。

これらの結果から、脊髄損傷後の損傷部における軸索再生を阻害する因子としてSema3Aがその中心的役割を果たしている可能性が強く示唆されるとともに、このSema3Aを標的とした阻害剤を用いた治療の脊髄損傷に対する有効性が示唆された。

## 論文審査の要旨

中枢神経系においては軸索の再生が乏しいことは知られている。その理由の一つとして中枢神経系においては軸索再生を阻害する因子が存在し、損傷部瘢痕組織中に存在するセマフォリン3A（Sema3A）がその中心的役割を果たしている可能性が指摘されてきたが、Sema3Aノックアウトマウスの致死性が高いことなどから損傷後脊髄内におけるSema3Aの役割を明確に示した報告はなかった。そこでSema3Aに対する阻害活性および選択性の極めて高い阻害剤を用いてラット脊髄損傷モデルに対する有効性を検討した。その結果、損傷部における網様体脊髄路の軸索再生の促進、損傷部へのシュワン細胞のmigrationの促進とそれに伴う再生軸索に対する末梢神経型の髄鞘形成の促進、損傷部におけるアポトーシスの抑制、損傷部における血管再生の促進効果などが明らかとなり、運動機能の有意な回復も認められた。本研究により、Sema3A阻害剤の脊髄損傷治療への有効性が示されたとともに、損傷後の脊髄内においてSema3Aが様々な再生反応を阻害する因子として中心的役割を果たしている可能性が示唆された。

審査では、皮質脊髄路の再生が認められなかったにも関わらず、なぜ運動機能の回復が認められたのかとの質問がなされた。これに対して、一般的に本実験系で用いた脊髄完全切断モデルにおいては皮質脊髄路の再生を得るのは非常にハードルが高いこと、また過去の報告においても網様体脊髄路の軸索再生がある程度の運動機能の回復につながることが報告されており、皮質脊髄路の再生は運動機能の回復には必ずしも必要ないと考えられるとの回答がなされた。次に、損傷部へSema3A阻害剤投与群において多く認められた末梢神経型の髄鞘形成の意義についての質問がなされた。これに対して、一般的に末梢神経型の髄鞘は中枢神経型の髄鞘中に含まれる軸索再生阻害因子を含まないため、軸索再生にとって有利であり、またシュワン細胞が軸索再生のガイダンス的役割を果たした可能性が考えられるが、その一方、これら末梢神経型の髄鞘を有する損傷部の再生軸索が末梢神経由来である可能性も否定できず、現時点では、それらを判別するための良い手段はないとの回答がなされた。また本Sema3A阻害剤の作用機序に関する質問がなされたが、本薬剤はSema3Aの化学構造を変化させることにより、その受容体への結合能を失わせるという作用機序を有するため、損傷部にSema3Aが分泌され続けている限りその効果を維持するには本剤を持続投与する必要があるとの回答がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、損傷脊髄内におけるSema3Aの役割を明らかにし、脊髄再生医療への道を切り開いた点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　整形外科学　戸山　芳昭
　　解剖学　仲嶋　一範　　内科学　鈴木　則宏
　　生理学　柚崎　通介

学力確認担当者：
　審査委員長：仲嶋　一範

試問日：平成19年2月13日