

様式3

神戸大学バイオシグナル総合研究センター共同利用研究報告書

平成30年 4月 13日

神戸大学バイオシグナル総合研究センター長 殿

所属機関・部局名 富山大学・和漢医薬学総合研究所
職 名 助教
研究代表者名 久保山友晴

下記のとおり平成29年度の共同利用研究成果を報告します。

記

(課題番号:292001)

1. 共同利用研究 課題名	マイクログリアの善玉化に着目した脊髄損傷治療法の開発			
2. 共同利用研究 目的	脊髄損傷では損傷部位で軸索が断裂し、運動機能障害が生じる。損傷部位ではマイクログリアが集積して炎症を誘発し、軸索再生を阻害するため、運動機能障害が永続する。マイクログリアには、炎症性のもの(M1、悪玉)と抗炎症性かつ組織修復作用を示すもの(M2、善玉)がある。本研究は、漢方生薬・遠志が M2 を増加させ、M1 を減少させることにより脊髄損傷を回復させることを証明し、その機序を解明する。これにより、“マイクログリア善玉化“という新たな脊髄損傷治療法を提唱する。			
3. 共同利用研究 期間	平成29年 4月 1日 ～ 平成30年 3月 31日			
4. 共同利用研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 久保山友晴	富山大学・和漢医薬学総合研究所	助教	研究の統括、培養細胞実験	
(分担研究者) 東田千尋 小湊誠也	富山大学・和漢医薬学総合研究所 富山大学・和漢医薬学総合研究所	教授 大学院生	脊髄損傷マウス実験 LC-MS 実験	
5. センター内受入研究者	研究部門・ 分野名	分子薬理分野	氏 名	上山健彦

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同利用研究計画

脊髄損傷後の炎症反応を抑制するとされるメチルプレドニゾロンが、唯一の脊髄損傷治療薬であるが、実際には脊髄損傷患者の運動機能回復にほとんど効果がなく(Hurlbert, J Neurosurg, 2000)、現在では臨床でほとんど用いられていない。近年、マイクログリアの活性を抑制するミノサイクリンが脊髄損傷治療薬として臨床試験中であるが、その効果は非常に弱い(Cash et al, Brain, 2012)。これら薬剤は、M1 関連遺伝子の発現を抑制するが、M2 関連遺伝子の発現にほとんど影響を与えない(Frankenberger et al, Int Immunopharmacol, 2005; Kobayashi et al, Cell Death Dis, 2013)。脊髄損傷したマウスでは、損傷部位で M1 が増加し M2 が減少する(Kigerl et al, J Neurosci, 2009)。また、M2 を脊髄損傷ラットに移植することにより、運動機能が回復することが報告されている(Ma et al, Brain Behav Immun, 2015)。以上のことから申請者は、M2 は抗炎症作用を示すだけでなく、何らかの軸索伸長因子やシナプス形成促進因子を分泌しており、脊髄損傷時は M1 を減らすだけでなく、M2 を増加させることも重要であると考えた。我々のこれまでの基礎検討により、遠志水エキスは M1 を減らしかつ M2 を増加させるという非常に興味深い作用を有している可能性を申請者が見出している。本研究では、遠志がマイクログリアを M2 化して脊髄損傷後の運動機能障害から回復させるかどうかを明らかにする。そして遠志経口投与時に脊髄内で作用する活性化合物を同定し、その M2 増加作用・M1 減少作用の機序を解明する。さらに M2 が脊髄損傷からの回復に果たす役割を明らかにする。

7. 共同利用研究の成果

遠志水エキスを脊髄損傷マウスに経口投与することにより、後肢運動機能が有意に回復した。また遠志水エキス投与は、損傷脊髄内でマイクログリアを M2 化する傾向を示した。さらに、遠志水エキス経口投与後に脊髄内で検出される化合物を数種同定した。これら化合物を培養マイクログリアに処置したところ、一部の化合物がマイクログリアを M2 化する傾向を示した。さらに、これら化合物を処置した培養マイクログリアの培養上清を培養神経細胞に処置したところ、軸索伸長が誘発される傾向を示した。以上のことから、遠志を脊髄損傷マウスに経口投与すると、損傷脊髄内でマイクログリアが M2 化され、何らかの軸索伸長因子が分泌され、その結果軸索伸長が生じて運動機能が回復したと考えられた。現在、損傷脊髄内で軸索再生が生じるのか検討中である。また M2 マイクログリア除去マウスを用い、遠志の作用がマイクログリアの M2 化を介しているのかどうか、明らかにしていく予定である。さらに、脊髄内に移行する活性化合物がマイクログリアに作用した際、どのような軸索伸長因子を分泌するのか、そしてその作用機序についても明らかにする予定である。

8. 共同利用研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本センターの担当教員の氏名の記載、又はこの共同利用研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

学会発表

1. Kominato S, Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia predominance and improves spinal cord injury. 第 40 回日本神経科学大会(千葉市)2017,7,20-23.
2. 小湊誠也、久保山友晴、東田千尋. マイクログリアを M2 に誘導する生薬エキスの探索とその脊髄損傷改善作用の検討. 第 34 回和漢医薬学会学術大会(福岡市)2017,8,26-27.
3. Kominato S, Kuboyama T, Tohda C. Polygalae Radix extract induces M2 microglia and improves the locomotor function in the spinal cord injury. International Symposium on Scientific Research of Traditional Medicine (Toyama) 2017,11,10.

9. 共同利用研究に関連した受賞、博士学位論文の取得、大型研究プロジェクトや競争的資金の獲得等がありましたらご記入ください。

受賞

1. 小湊 誠也: 第 40 回日本神経科学大会 Junior Investigator Poster Award [2017, 7, 20-23]