

II. 富山県産和漢薬から開発する脊髄損傷改善薬に関する研究

富山大学・和漢医薬学総合研究所

神経機能学分野 東田千尋

和漢薬製剤開発分野 紺野勝弘

神経機能学分野 久保山友晴

脊髄損傷では、外傷性に脊椎が損壊し、挫滅あるいは離断した脊髄内で神経細胞やミエリン細胞が破壊され脳と末梢を繋ぐ信号が断裂され、損傷脊髄部位およびその下位脊髄が支配する体幹・上下肢の運動と感覚が機能不全に陥る。現在、全世界で約250万人の脊髄損傷者がおり、さらに年間13万人があらたに脊髄損傷を負っている。脊髄損傷の治療に関して、多方面からの研究が進められているが、慢性期に至った脊髄損傷の機能回復は極めて困難である。

本研究では、脊髄損傷を効果的に回復させ得る新しい治療薬の創出を目指している。そのために、①初代培養神経細胞を用いたスクリーニング、および動物モデルでの検討による、軸索伸展作用を有する和漢薬成分の同定、②軸索再生不全に陥った軸索を再伸展させる分子メカニズムの解析、③脊髄損傷慢性期で運動機能の改善を阻む因子の同定、を進めている。また②および③の結果を逐次①のスクリーニング系に反映させ、軸索再生を達成するいくつかの機序ごとに、和漢薬から活性化化合物を探索することで、軸索伸展を導く複数のメカニズムにもとづき、創薬シーズとなる活性成分の多面的な同定を進める。

【各班の概要】

脊髄損傷モデルマウスにおける和漢薬の有効性の検討

東田 千尋

脊髄損傷後、慢性期に移行するにしたがって損傷中心を囲うように形成されるグリア性瘢痕は、軸索が再伸展したり分枝することを物理的障壁となり阻害するだけでなく、軸索伸展を阻害する細胞外基質を分泌する。主たる軸索阻害因子はコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) である。よって、CSPG 存在下でも軸索伸展が可能になることは、慢性期脊髄損傷の運動機能を改善する上で鍵となる重要な活性である。本年度は、CSPG コーティング上でも軸索を伸展させる活性の検出を目的として、110種類の生薬水エキスを検討した。活性ありと認められた生薬に関しては、さらに脊髄損傷モデルマウスでの活性評価を実施し、2つの生薬の有効性を見出した。

和漢生薬を脊髄損傷改善に有効な薬物素材と考え、各種和漢生薬エキスを対象にして脊髄損傷改善作用の薬理活性を検討し、活性成分の同定と作用機序の分子的解明を目指した。本年度は、110種類の生薬水エキスを検討し、3種（苦参、牛膝、連翹）に強い軸索再生活性が認められた。さらに、うち2種（苦参、連翹）は、脊髄損傷マウスの運動機能を有意に回復させた。これら3種の生薬エキスの活性成分同定を目指し、溶媒による分画を行ない、各分画の成分プロファイルをLC-MSにより検討した。

細胞接着斑形成制御を機序とする脊髄損傷治療薬の開発

久保山 友晴

グリア性瘢痕内では活性化アストロサイトから阻害因子のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) が分泌され、これが濃度勾配を形成して沈着し、軸索再生を阻害する主たる原因の一つとなっている。CSPG による軸索再生阻害の機序は未だ解明されておらず、これを紐解くことは、軸索再生の機序を知ることに繋がる。昨年度までに久保山は、p21-activated kinase (PAK) がpaxillin をリン酸化して CSPG 濃度勾配上の軸索再生を促進することを明らかにした。PAK は Protein kinase A (PKA) によってリン酸化されることによって不活性化されることが報告されていることから、CSPG 濃度勾配上の dystrophic endball では PKA が活性化しているため PAK が不活性化し、paxillin のリン酸化が抑制されているのではないかと考えた。そこで本年度は、dystrophic endball における PKA の活性を検討した。