

神経症状を改善する抗体薬の開発に向けて。

神経疾患の共通の病態として、神経の障害によって、動かない、痛いなど様々な神経症状が出現する。筋肉などと違い、損傷を受けた神経の再生は極めて遅く、回復困難な場合が多い。

失われた神経機能の回復のためには、神経細胞から伸びる突起（軸索）の必要な部位への伸展、シナプス、髄鞘の再形成など多くの段階を必要とするが、本来、生物には再生能力が備わっているため、神経機能も速やかに回復がなされるべきであるが、それができないのは代償性神経回路の構築を阻む作用が生体内にあると考えられる。もしその作用を除去することが出来れば神経回路の再生が促進され、神経機能の回復が期待される。

現在、軸索の再生を阻害するものとして、RGMa, Nogo-A, MAG (myelin-associated glycoprotein), CSPG (chondroitin sulfate proteoglycan), OMgp (oligodendrocyte myelin glycoprotein), Semaphorinなどが発見されている。これらは通常は過剰な神経回路の形成を阻止することで神経回路の安定性を保つ役割を担うと考えられるが、神経回路が破壊された場合は、神経回路の再生の阻害要因となる。

実際に中枢神経疾患動物モデルを用いての結果では前掲のRGMaの機能を抑制すると顕著な神経回路の修復促進が認められている。

RGMaは、GPI (glycosylphosphatidylinositol) anchor型タンパク質であり、神経細胞に発現するNeogeninとUnc5Bからなる受容体複合体と結合する。RGMaはこの受容体複合体を介して神経細胞内でRhoAの活性化、Rasの不活性化、LMO4などの転写因子の活性化をして、複数のシグナルを制御することによって強力な軸索伸展抑制作用をもたらすと考えられている。

例としてラットに脊髄損傷を与えた後にRGMa機能中和抗体を投与すると、随意運動を制御する皮質脊髄路の再生が確認できる。またRGMaの抑制によって、ラットの運動機能の改善のみならず、脊髄損傷後の知覚障害の緩和を確認できた。

RGMaは受容体に結合し、神経細胞内で複数の細胞内シグナルを制御することにより神経の再生を阻害するのでRGMa機能中和抗体は、神経回路の再生、細胞生存を促進すると考えられる。

霊長類においても頸髄を半側損傷させ、同側の四肢に永続的な麻痺を生じさせた成体のマカクザルを用いてRGMa機能中和抗体の効果検証を行った例では、運動機能の回復、特に手指などの細かい運動の改善が認められ、解剖の結果、皮質脊髄路からの軸索枝が尾側に向かって伸長し、軸索枝が運動神経にシナプスを作ることで運動機能回復がされたとの報告もある。この結果から、成体の霊長類でもRGMaを取り除くことで神経回路が適切に構築されることが確認でき、成体の中枢神経も再生能を有しているとの結論に至った。もちろん神経回路が再生するためには、複数のプロセスが適切に進む必要があるがRGMaに代表される軸索再生阻害因子は、最初の段階である軸索の伸展というステップを阻害してお

りそれを取り除くことで神経の再生のステップを開始出来る事は容易に予想される。

RGMa は樹状細胞などの抗原提示細胞にも発現しており、ヘルパーT 細胞の活性化を行う。多発性硬化症患者の検体を用いた分析では、RGMa が多発性硬化症を悪化させることが示されており。さらに RGMa は Th17 細胞にも発現しており神経細胞死と軸索の変性を惹起するとの研究結果もある。このことから RGMa は免疫制御に関わり、免疫疾患において重要な役割をしていると予想される。

特に神経免疫疾患に対しては、RGMa を抑制することにより免疫制御と神経回路の修復促進が相まって、神経障害の治療につながる可能性がある。

また、多発性硬化症のマウスに対し、RGMa 機能中和抗体で治療をすると明らかな病態の改善をもたらされると共に再発防止効果が認められたとの報告もある。他には、脊髄炎のマウスモデルにおいても、RGMa 機能中和抗体が発症を抑制するとの報告もある。

更には脳梗塞急性期においてRGMaを抑制すると、症状の悪化が改善されることが、複数のグループにより報告されている。

その一方では、パーキンソン病の脳においては、病変部の黒質のニューロンに RGMa が強く発現していることが報告されている。マウスの黒質のニューロンに RGMa が過剰発現すると、黒質へのミクログリアの集積が顕著になり、神経細胞が変性に陥る。この結果から、RGMa がミクログリアの集積および活性化を誘導し、神経変性をもたらすことも考えられる。

これらから、RGMa は神経細胞の免疫系細胞などに発現し、再生障害や炎症の増悪のみならず、細胞死・変性を引き起こしていると予想される。RGMa は神経疾患における病態の形成に重要な役割を担っており、今後当該分子を標的とした治療法、特に再生期のみに効果を発揮する抗体薬が出来れば様々な神経疾患の改善が出来ると考えられる。