

財団法人 日中医学協会

2012年度共同研究等助成金報告書—調査・共同研究—

2013年 3月 6日

財団法人 日中医学協会 御中

貴財団より助成金を受領して行った調査・共同研究について報告いたします。

添付資料：研究報告書

受給者氏名：田中英明

所属機関名：熊本大学大学院生命科学研究部

所属部署名：神経分化学分野 職名：教授

所在地：熊本市中央区本荘1-1-1

電話：096-373-5292 内線：5292



1. 助成金額： 100万 円

2. 研究テーマ

毛髪の形成維持に関わる神経軸索ガイダンス分子draxinの機能解析

3. 研究組織：

日本側研究者氏名：田中英明

職名：教授

所属機関名：熊本大学大学院生命科学研究部

部署名：神経分化学分野

中国側研究者氏名：蘇 玉紅

職名：副教授

所属機関名：中国河北医科大学

部署名：人体解剖学教研室

4. 当該研究における発表論文等

未発表

毛髪の形成維持に関わる神経軸索ガイダンス分子 draxin の機能解析

研究者氏名

教授 田中英明

日本所属機関

熊本大学大学院生命科学研究部神経分化学分野

中国研究者氏名

副教授 蘇 玉紅

中国所属機関

河北医科大学人体解剖学教研室

〈要 旨〉

我々の脳機能は、発生過程において正しく形成される神経回路網に依存する。発生過程の神経細胞はお互いに連結することが運命付けられた神経細胞に向かって軸索を伸ばし、軸索ガイダンス分子群の制御によってこの軸索成長は可能となり、正しい標的細胞に到達する。我々は、分子探索によって、draxinと命名した新規の分泌型タンパクである軸索ガイダンス分子を見出し、その受容体が DCC(Deleted in Colorectal Carcinoma)であることを明らかにした。さらに、DCC が生体内で受容体として機能するかどうかを明らかにするため、draxin(+/*LacZ*)とDCC(+/-)のダブルヘテロマウス draxin(+/*LacZ*)/DCC(+/-)を作製したところ、それぞれの単独ヘテロマウスでは観察されない脳梁形成異常が観察され、DCC が Draxin 受容体として働いていると結論した。

この研究過程で、ダブルヘテロマウス draxin(+/*LacZ*)/DCC(+/-)のヒゲが消失することを見出した。draxin の発現を*LacZ* の染色で確認したところ、draxin は毛の根本にある毛乳頭に選択的に発現し、DCC は毛根から毛母全体に発現しているものの、毛乳頭には発現していない。毛乳頭は発毛と育毛にとって重要な栄養素や酵素、BMP のようなシグナル伝達分子を分泌する細胞であり、Draxin もそのような役割を果たしていることが推察された。

〈Key Words〉

毛髪、毛球、毛乳頭、draxin、DCC(Deleted in Colorectal Carcinoma)

〈本文〉

緒 言

軸索ガイダンス分子探索過程から draxin を発見し(1)、その受容体が DCC(Deleted in Colorectal Carcinoma)であることを明らかにした過程から(5)、ダブルヘテロマウス draxin(+/*LacZ*)/DCC(+/-)のヒゲが消失することを見出し、そのメカニズムを解析することを計画した。

研究対象と方法

マウスのヒゲ領域を対象にして、免疫組織化学、電気穿孔法による遺伝子導入を、野生型マウス、draxin(+/*LacZ*)か DCC(+/-)のシングルヘテロマウス、ダブルヘテロマウス draxin(+/*LacZ*)/DCC(+/-)を対象にして解析する。

結 果

1)野生型や DCC と draxin の単独ヘテロ、draxin のホモマウスでは正常ながら(図1左)、ダブルヘテロマウス DCC(+/-)/draxin(+/-)ではヒゲが脱落し、皮膚が見えている(図1右)。

2) マウスを固定し、皮膚を LacZ の酵素反応染色をすると、毛の根本の毛乳頭に選択的に色素が沈着する(図2右)。ホールマウント観察から、ヒゲの太い毛の毛乳頭では大きな染色像が得られ、体毛で小さな染色が観察された(図2左)。

図 1

(+/+), DCC(+/-), draxin(+/-), draxin(-/-) マウス

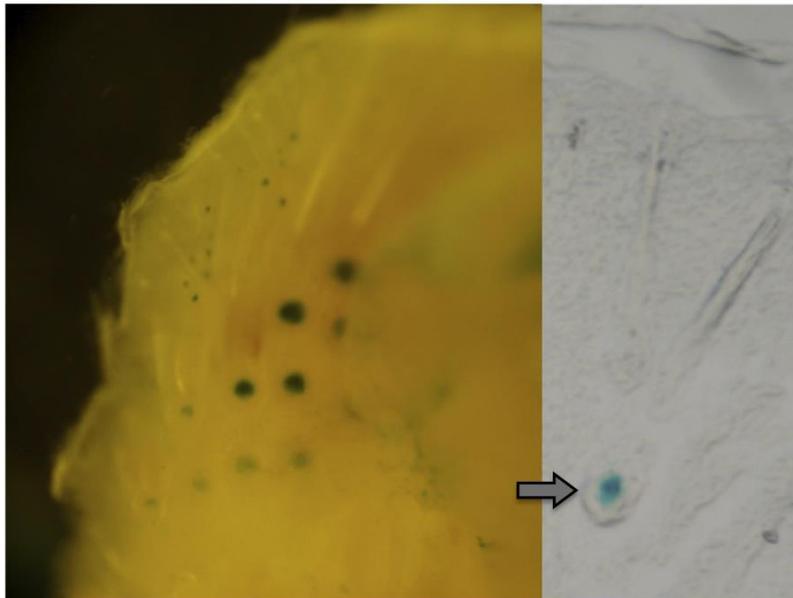
DCC(+/-)/draxin(+/-) マウス



図 2 LacZ 染色

ホールマウント皮下から観察

切片像



考 察 :

我々が発見した軸索ガイダンス分子 draxin は全脳の交連神経(脳梁、海馬交連、前交連)形成に必須である重要な分子であるが(1、6)、軸索ガイダンスばかりではなく、神経冠細胞の移動(2)や脊髄介在神経の移動(4)も調節している。さらには、draxin 遺伝子欠損マウスの海馬では神経細胞死が誘導され海馬が萎縮することから、栄養因子的な働きもしている(3)。今回の研究から、draxin は毛髪成長維持にも関与することが明らかとなり、幅広い生物活性を持つ重要な因子であることが明らかになった。さらに、毛髪での draxin 受容体としても DCC である可能性が高いと思われる組織分布が既に報告されている(7)。今後は、draxin によってどのようなシグナルが入るのか、draxin タンパクが発毛を増進する塗り薬とし

て使えるのかどうかなど、興味深い疑問点を明らかにする予定である。

参考文献：

1. Islam S.M., Shinmyo, Y., Okafuji, T., Su, Yuhong., Naser I.B., Ahmed, G., Zhang, S., Chen, S., Ohta, K., Kiyonari, H., Abe, T., Tanaka, S., Nishinakamura, R., Terashima, T., Kitamura, T. and Tanaka, H. (2009).

Draxin, a Repulsive Guidance Protein for Spinal Cord and Forebrain Commissures.

Science 323, 388–393.

2. Su, Yuhong, Naser, I. B., Islam, S. M., Zhang, S., Ahmed, G., Chen, S., Shinmyo, Y., Kawakami, M., Yamamura, K.-I., Tanaka, H. (2009)._Draxin, an axon guidance protein, affects chick trunk neural crest migration.

Dev Growth Differ. 51, 787–796.

3. Zhang, S., Su, Yuhong, Shinmyo, Y., Islam, S. M., Naser, I. B., Ahmed, G., Tamamaki, N., Tanaka, H. (2010). Draxin, a repulsive axon guidance protein, is involved in hippocampal development.

Neurosci. Res. 66, 53–61.

4. Su Yuhong, Zhang, S., Islam, S. M., Shinmyo, Y., Naser, I. B., Ahmed, G., Tanaka, H. (2010). Draxin is involved in the proper development of the dl3 interneuron in chick spinal cord.

Dev Dyn. 239, 1654– 1663.

5. Ahmed G., Shinmyo Y., Ohta K., Islam S., Hossain M., Naser IB., Asrafuzzaman R., Su Y., Zhang S., Tessier-Lavigne M. & Tanaka H. (2011). Draxin Inhibits Axonal Outgrowth through the Netrin Receptor DCC.

J. Neurosci. 31, 14018–14023.

6. Hossain M, Ahmed G, Bin Naser I, Shinmyo Y, Ito A, Asrafuzzaman Riyadh M, Felemban A, Song X, Ohta K, Tanaka H. (2013). The combinatorial guidance activities of draxin and Tsukushi are essential for forebrain commissure formation.

Dev Biol. 374, 58–70.

7. Combates NJ., Chuong C-M., Stenn KS., Prouty SM. (1997). Expression of Two Ig Family Adhesion Molecules in the Murine Hair Cycle: DCC in the Bulge Epithelia and NCAM in the Follicular Papilla.

J Invest. Dermatol. 109, 672–678.

作成日：2013年3月6日