

Fasudil, a ROCK inhibitor, recovers methylmercury-induced axonal degeneration by changing microglial phenotype in rats.

「ROCK 阻害剤 Fasudil はマクログリアのタイプ変化を介してメチル水銀による神経軸索変性を回復させる」

Fujimura M, Usuki F, Nakamura A

Toxicol. Sci. 2019 Mar 1; 168(1): 126-136.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30462329>

水俣病において短期間で死に至る劇症型患者の場合、大量のメチル水銀によって直接的に神経細胞死（神経細胞体自体の死滅）を生じさせたと考えられますが、比較的メチル水銀の摂取量が少なかったと考えられる慢性期患者の場合、神経機能に重要な役割を果たす神経軸索に特異的な変性が生じ、神経細胞死に至っていても情報伝達の不全による神経機能障害が起こっていることが水俣病患者剖検例の脊髓末梢神経系において示唆されています。よって、神経軸索が傷害を受けていたとしても、細胞体さえ残存していれば、変性した神経軸索を再び伸展（再生）させて神経伝達を正常化することによって神経機能が回復する可能性が考えられました。

神経軸索を再び伸展（再生）させるには、神経軸索の収縮に関与する ROCK 経路を抑制すること（ROCK 阻害剤）が有効だと考えられたことから、確立した慢性メチル水銀中毒モデルを用いて Fasudil（ROCK 阻害剤）の効果を調べました。その結果、Fasudil の投与は、脊髓末梢神経の神経軸索変性（図 1）およびそれに伴う神経機能障害を回復させることが明らかになりました。また、その回復作用には神経軸索傷害に関与するマクログリアのタイプ変化が重要であることもわかりました。以上の結果は、あくまでも実験動物の脊髓末梢神経を用いた結果ではありますが、メチル水銀による神経機能障害に対して ROCK 阻害剤を用いた薬物治療が有効である可能性を示すものです。

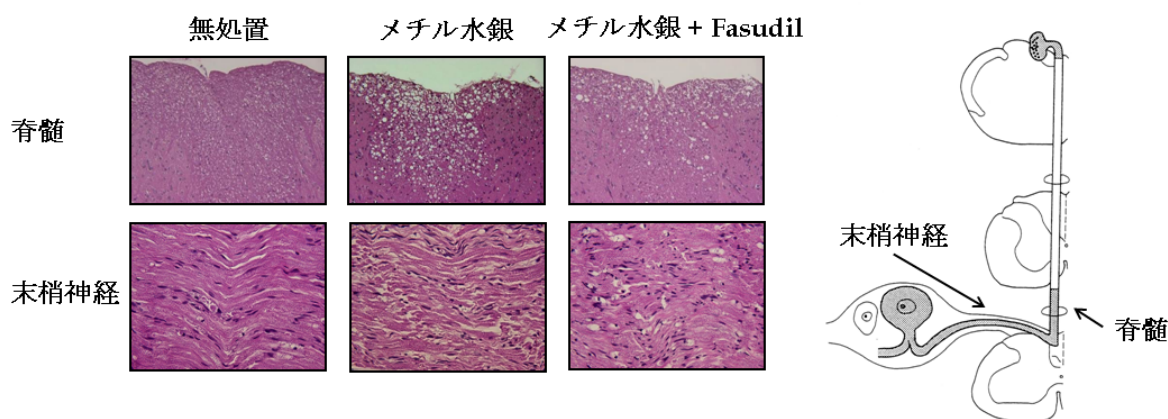


図 1. メチル水銀中毒モデルにおける脊髓末梢神経の神経軸索変性（神経軸索の消失による空胞化変性）に対する Fasudil の回復効果