

2025年7月22日
(公財) 東京都医学総合研究所
東京都保健医療局

視神経の再生に新たな可能性 ～DOCK3 と HAUS7 の連携が軸索再生を促進～

公益財団法人東京都医学総合研究所 視覚病態プロジェクトの原田 高幸 プロジェクトリーダー、行方 和彦 研究員、篠崎 陽一 研究員らは、東北大学大学院医学系研究科・眼科学分野の清田直樹 非常勤講師（元・東京都医学総合研究所協力研究員）、中澤 徹 教授らと共同で、「HAUS7」が視神経再生を促進する分子であることを発見し、その機能メカニズムを解明しました。

本研究成果は、緑内障や視神経外傷といった視神経疾患に対する**新たな治療法の開発につながる可能性を示すもの**であり、再生医療や神経修復研究の分野において重要な一歩となることが期待されます。

この成果は、米国科学振興協会（AAAS）が発行するオープンアクセス学術誌「*Science Advances*」のオンライン版において、米国東部時間 2025 年 7 月 25 日 14 時（日本時間 7 月 26 日午前 3 時）に先行公開される予定です。

<論文名>

“Role of HAUS7 as a DOCK3 binding partner in facilitating axon regeneration”

（HAUS7 は DOCK3 の結合パートナーであり視神経再生を促進する）

<著者>

Naoki Kiyota[#], Youichi Shinozaki[#], Xiaoli Guo, Atsuko Kimura, Kazuto Kawamura, Euido Nishijima, Sari Honda, Chikako Harada, Toru Nakazawa, Kazuhiko Namekata* and Takayuki Harada*

[#]共同筆頭著者、*共同責任著者

<発表雑誌>

Science Advances

DOI: [10.1126/sciadv.adq7105](https://doi.org/10.1126/sciadv.adq7105)

【問合せ先】

(研究に関すること)

公益財団法人東京都医学総合研究所 視覚病態プロジェクト

プロジェクトリーダー 原田 高幸 電話：03-6834-2340

メールアドレス：harada-tk@igakuken.or.jp

(東京都医学総合研究所に関すること)

事務局研究推進課：乙竹・伊藤 電話：03-5316-3109

＜研究の背景＞

私たちの視覚は、目から脳へと情報を伝える「視神経」によって成り立っています。しかし、緑内障などの病気や外傷によって視神経が損傷すると、視機能が大きく低下し、場合によっては失明に至ることもあります。現代の医療においては、こうした損傷を受けた視神経の回復は極めて困難であり、その主な要因として、視神経の再生を促す仕組みが十分に解明されていないことが挙げられます。

このような背景のもと、東京都医学総合研究所の「視覚病態プロジェクト」では、長年にわたる研究の成果として、「HAUS7（ハウスセブン）」という遺伝子が視神経再生に重要な役割を担っていることを発見しました。研究チームは、モデル動物を用いた実験により、そのメカニズムを明らかにすることに成功しました。

本成果は、視神経の再生を分子レベルで制御するための新たな手がかりを提供するものであり、緑内障や視神経損傷といった難治性疾患の克服に向けた治療法の開発につながることで期待されます。

＜研究の概要＞

研究グループは、神経の保護および再生に関わる新たな分子機構を発見しました。神経栄養因子である BDNF（脳由来神経栄養因子）のシグナル伝達によって活性化されるタンパク質 DOCK3 が、視神経の再生において重要な役割を果たすことに関して、これまでに多くの報告を行ってきました。

本研究では、DOCK3 と結合する新たな分子を探索した結果、HAUS7（HAUS augmin like complex subunit 7）というタンパク質を新たに同定しました。HAUS7 は、微小管の分岐形成に関与するオーグミン（Augmin）複合体の構成因子の一つであり、これまで主に細胞分裂の場面で注目されてきた分子です。

研究グループの実験により、HAUS7 は DOCK3 と結合して神経細胞の軸索 [注 1] 内を移動し、軸索の伸長に必要な微小管の分岐を促進することで視神経の再生を誘導することが明らかとなりました。

視神経は、網膜の神経節細胞から脳へと視覚情報を伝達する重要な経路ですが、一度損傷を受けると再生が困難で、視機能の回復が難しいとされています。これまでに研究グループは、BDNF/TrkB 経路によって活性化される DOCK3 が、網膜神経節細胞や視神経の保護・再生に不可欠であることを報告してきました。

そこで本研究では、DOCK3 と連携して働く未解明の分子を明らかにすることを目的とし、酵母ツーハイブリッド法 [注 2] を用いて DOCK3 と相互作用するタンパク質を網羅的に探索しました。

その結果、微小管の形成と分岐に関与する HAUS7 を、DOCK3 の新たな結合因子として同定しました。HAUS7 は HAUS1～8 で構成されるオーグミン複合体の一員であり、微小管に結合する TII と呼ばれる部分に含まれます (図 1a)。オーグミン複合体は微小管の分岐構造を形成する働きを持つことが知られています (図 1b)。

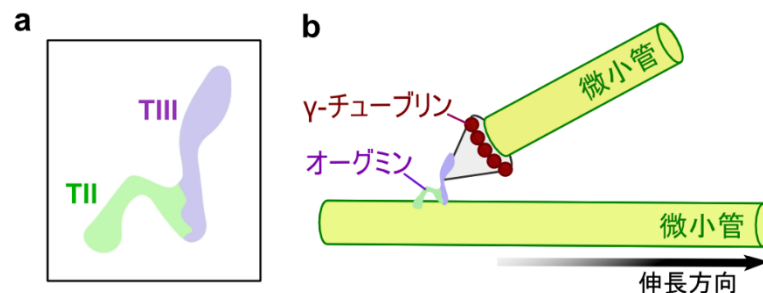


図1 オーグミン複合体の概要

(a) オーグミン複合体の構造。

オーグミンは、HAUS1～HAUS8 の 8 種類のサブユニットから構成され、TII (Tubulin Interaction Interface) および TIII (Tripartite Interaction Interface) と呼ばれる機能領域を持ちます。特に HAUS7 は TII に属し、微小管との結合に関与します。

(b) 微小管分岐形成におけるオーグミンの機能。

オーグミン複合体は既存の微小管に結合し、新たな微小管の**分岐形成**を促進します。この分岐構造は、神経細胞の軸索の成長方向の制御や、軸索再生に重要な役割を果たすと考えられています。

神経細胞は「軸索」と呼ばれる長い突起を持ち、損傷した軸索は適切な条件下で再生することができます (図 2a)。軸索の伸長には、内部の微小管という構造が重要な役割を果たしています。

これまでの考えでは、軸索の微小管は伸長方向にまっすぐ伸びるだけで十分だとされてきました（図 2b）。しかし近年の研究により、軸索の先端部に位置する「成長円錐 [注 3]」では、多数の微小管が分岐しながら動的に伸長しており、この構造が軸索の進行方向を精密に制御している可能性が示唆されています。

このような微小管の分岐には、前述のオーグミン複合体が関与していると考えられており（図 2a の拡大部分）、今回新たに同定された HAUS7 が、その過程において重要な役割を担っている可能性があります。研究グループは、HAUS7 が DOCK3 と連携して軸索の伸長や方向制御に関与するという仮説のもと、その機能の解析を進めました。

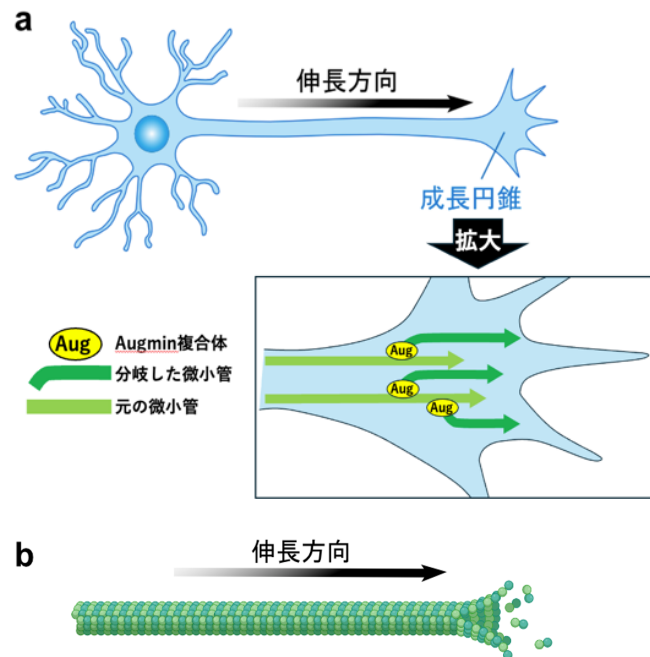


図 2 神経軸索と微小管の伸長

(a) 神経軸索の成長。

神経細胞は、情報伝達のために「軸索」と呼ばれる長い突起を伸ばします。軸索の先端には成長円錐と呼ばれる構造が存在し、外部からのシグナルに応じて進む方向を変えたり、複数の標的細胞に向かって分岐したりすることが可能です。こうした軸索の分岐は、複雑な神経ネットワークの形成や再編成に欠かせない過程で、そこには HAUS7 を含むオーグミン複合体の機能が関与していると考えられています。

(b) 軸索内の微小管構造に関する従来モデル。

軸索の内部には、「微小管」と呼ばれる線維状の構造が存在し、軸索の構造的支持や成長方向の誘導に重要な役割を果たします。これまでの研究では、軸索内の微小管は一方に直線的に伸びることが、軸索の成長および再生に必要であると考えられてきました。

次に、研究グループは HAUS7 が軸索の伸長を制御するメカニズムについて調べました。培養した神経細胞を用いた実験の結果、DOCK3 が HAUS7 を細胞体から軸索の先端にある成長円錐まで運ぶ役割を果たしていることが明らかになりました。DOCK3 の発現を shRNA [注 4] を使って抑制すると、HAUS7 の成長円錐への輸送が減少し、その結果、軸索の伸長も抑えられました（図 3）。

具体的には、赤色蛍光タンパク質が付いた HAUS7 (Haus7-DsRed) と、緑色蛍光タンパク質が付いた DOCK3 に対する shRNA (*shDock3*-ZsGreen) を神経細胞に導入したところ、緑色に染まった DOCK3 が抑制された細胞では、HAUS7 の赤いシグナルが細胞体にとどまり、軸索には移動しませんでした (図 3a)。一方、DOCK3 を抑制しない対照の細胞では、HAUS7 の赤いシグナルが軸索の先端まで伸びていました。

さらに、DOCK3 の発現を抑えた神経細胞では、成長円錐における HAUS7 のシグナルが大幅に減少することも確認されました (図 3b)。これらの結果から、HAUS7 は DOCK3 の制御によって神経軸索内を移動し、成長円錐に到達して軸索伸長に寄与していることが示されました。

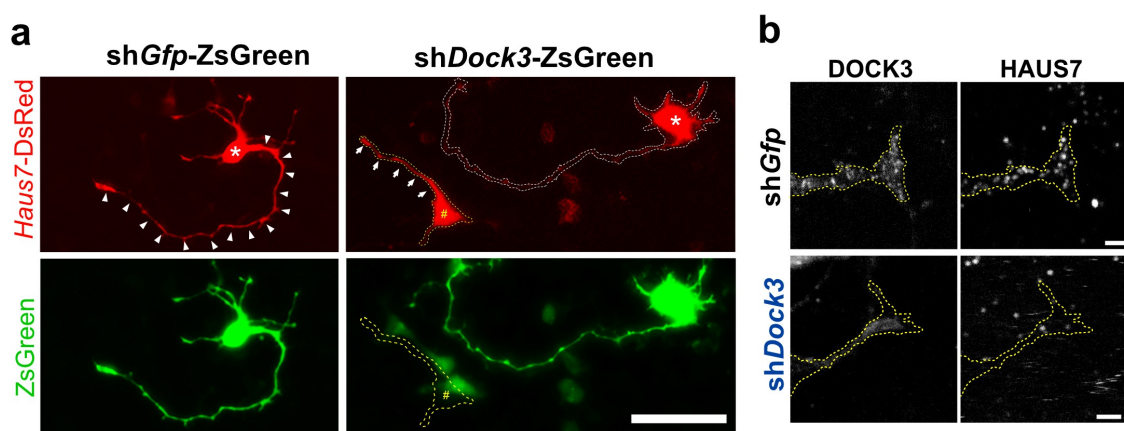


図 3 HAUS7 は DOCK3 と結合して軸索内を移動する

- (a) DOCK3 を *shDock3*-ZsGreen でノックダウンすると (下段右、緑色)、DsRed で標識した HAUS7 (上段右、赤色) が細胞体 (アスタリスク表示) に留まり、軸索の先端へ移動しない。対照群 (*shGfp*-ZsGreen、DOCK3 はノックダウンされない) では、赤色のシグナルが軸索先端まで移動している (上段左)。
- (b) DOCK3 ノックダウンにより、成長円錐内の HAUS7 シグナルが顕著に減少する (下段右)。

また、BDNF/TrkB シグナルが、DOCK3 と HAUS7 の相互作用に関与することを明らかにしました。具体的には、BDNF の刺激によって DOCK3 の Y562 部位がリン酸化され (図 4a)、このリン酸化により HAUS7 が DOCK3 から解離することが示されました (図 4b)。

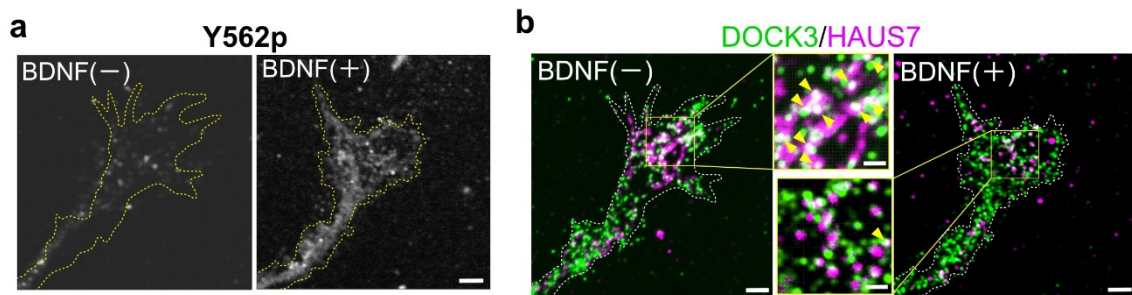


図4 HAUS7 は BDNF による DOCK3 リン酸化によって、DOCK3 から解離する

- (a) BDNF 刺激により、DOCK3 の Y562 部位がリン酸化される様子を、自作したリン酸化特異抗体により細胞内で可視化。BDNF 投与後（右）では、成長円錐領域におけるリン酸化 DOCK3 のシグナルが顕著に増加している。
- (b) BDNF は DOCK3 と HAUS7 の結合を解離させる作用を持つ。BDNF 投与前（中央上段）では DOCK3 と HAUS7 の複合体（黄色矢頭）が確認されるが、投与後（中央下段）ではそのシグナルが大きく減少しており、両者の結合が阻害されたことを示している。

HAUS7 の生体内での役割を明らかにするため、研究グループは HAUS7 遺伝子を欠損させたマウスを作製し、視神経の構造と再生能力を解析しました。電子顕微鏡を用いて視神経軸索を観察したところ、HAUS7 欠損マウスでは、正常マウスと比較して軸索内の微小管の数が著しく減少していることが確認されました（図 5a）。これは、HAUS7 が微小管の形成や維持に関与している可能性を示しています。

さらに、視神経外傷モデルを作製し、軸索再生を促進する遺伝子治療を実施したところ、HAUS7 欠損マウスでは正常マウスに比べて視神経の再生能力が大きく低下していました（図 5b）。これらの結果から、HAUS7 は視神経軸索内の微小管の安定化を通じて、視神経の再生に不可欠な役割を果たしていることが示されました。

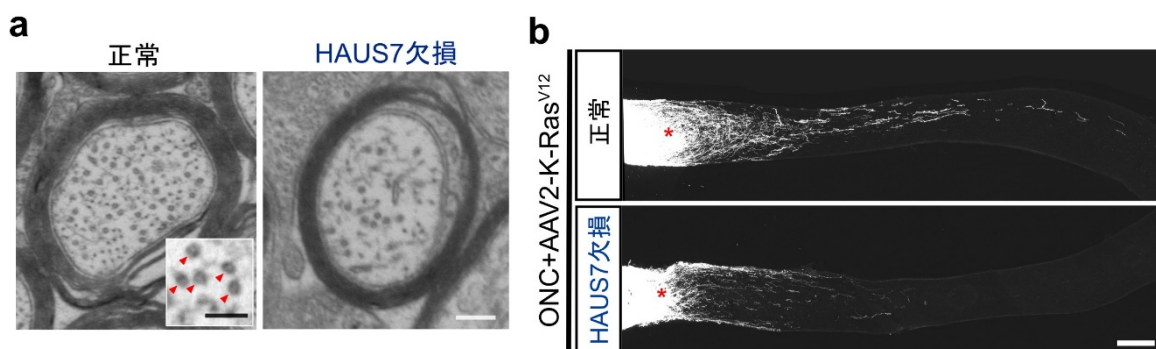


図5 HAUS7 欠損は視神経再生を抑制する

- (a) 視神経軸索の断面図（電子顕微鏡画像）。HAUS7 欠損マウス（右）では、生まれつき正常マウス（左）に比べて、微小管（赤色矢頭）の数が減少していることが確認された。
- (b) 視神経損傷マウスに対して遺伝子治療を施し視神経再生を誘導した結果、HAUS7 欠損マウス（下段）では正常マウス（上段）に比べて、視神経の再生能力が大きく減弱して

いた。

視神経外傷に加えて、日本における最大の失明原因である緑内障との関連についても検討を行いました。公開データベースを用いた遺伝子発現解析の結果、緑内障モデルマウスでは *Haus7* および *Dock3* 遺伝子の発現が低下していることが明らかになりました (図 6a)。一方で、軸索再生を促進する遺伝子治療を受けた視神経損傷モデルマウスの網膜神経節細胞においては、*Haus7* 遺伝子の発現が高いことがわかりました (図 6b)。

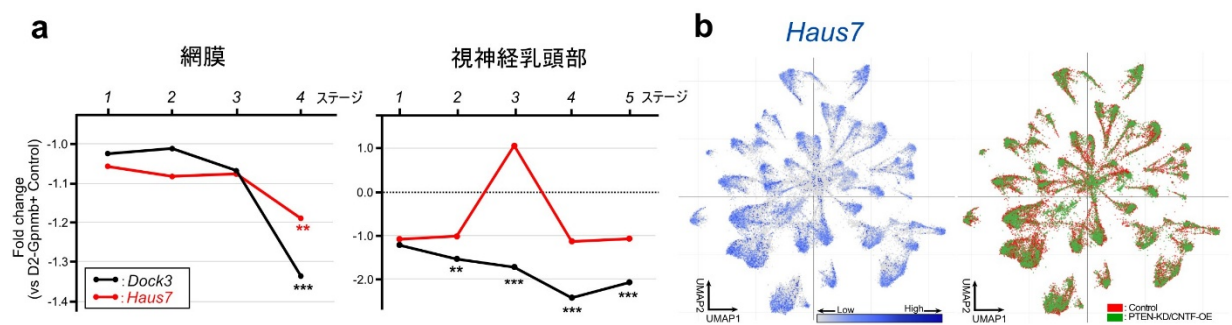


図 6 HAUS7 欠損は視神経再生を抑制する

- (a) 緑内障モデルマウスの網膜 (左) や視神経乳頭部 (右) において、*Dock3* および *Haus7* の遺伝子発現が低下していることが示されている。
- (b) 視神経傷害後、軸索が再生している網膜神経節細胞では、*Haus7* の遺伝子発現が上昇していることが確認されている。

以上の研究結果から、DOCK3 の結合分子として HAUS7 が軸索再生に不可欠であり、視神経の再生にも重要な役割を果たしていることが明らかとなりました (図 7a)。さらに、緑内障モデルにおいて *Haus7* の発現が低下していることが確認され、HAUS7 の機能障害が緑内障における視機能障害の一因である可能性が示唆されました (図 7b)。

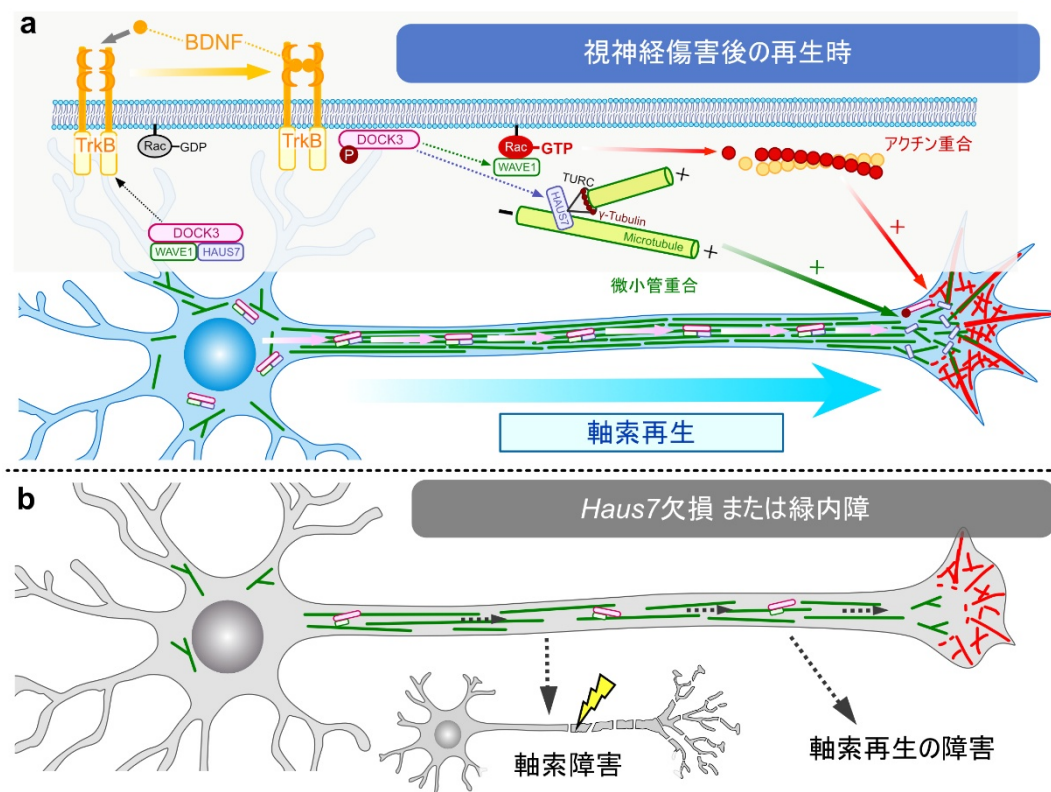


図7 本研究成果のまとめ

- (a) DOCK3 と結合する HAUS7 は、視神経軸索内を移動し、微小管の分岐を促進することで軸索再生を誘導し、視神経の再生に不可欠である。
- (b) 緑内障モデルマウスでは *Haus7* の発現が低下しており、HAUS7 の機能障害が視神経障害・視機能障害の一因である可能性が示された。

<今後の展望>

緑内障に対しては現在、主に眼圧を下げる治療法が中心であり、視神経の損傷からの回復は困難とされてきました。しかし、本研究で明らかとなった HAUS7 および Augmin ファミリー分子の軸索再生における重要な役割は、新たな治療戦略の可能性を示しています。今後は HAUS7 の機能や作用機序をさらに詳細に解明し、緑内障や視神経外傷に対する効果的な視機能回復法の開発に向けた研究を進めていく予定です。これにより、失明予防や視力回復を目指す革新的な治療法の創出が期待されます。

<本研究の主な助成事業>

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金（挑戦的萌芽研究・基盤研究）、公益財団法人 武田科学振興財団、三菱財団などの助成を受けて実施されました。

<用語説明>

[注 1] 軸索

軸索は脳などの神経組織に存在する神経細胞（ニューロン）の一部分で、情報を他の細胞へ伝達するための「ケーブル」の役割を果たします。細胞体から伸びる細長い突起であり、電気信号を他の神経細胞とのシナプスまで伝える役割を持っています。

[注 2] 酵母ツーハイブリッド法

酵母ツーハイブリッド法（Yeast Two-Hybrid System）は、2つのタンパク質間の相互作用を検出するための実験手法です。この方法は、未知の相互作用パートナーを探索したり、既知のタンパク質間相互作用を確認するために広く利用されています。酵母を用いることで、細胞内でのタンパク質結合を効率的に解析できます。

[注 3] 成長円錐

成長円錐は、神経細胞が発達・再生する際に軸索や樹状突起の先端に形成される特殊な構造で、進むべき方向を制御する「先導役」を担います。動的に形を変えながら外部のシグナルを感知し、軸索や樹状突起を適切な方向へ伸ばす働きを持っています。

[注 4] shRNA によるノックダウン

shRNA（短鎖ヘアピン RNA）は、特定の遺伝子の発現を抑制する技術で、RNA 干渉の仕組みを利用しています。shRNA はヘアピン状の二次構造を持つ人工的な RNA で、細胞内で標的遺伝子の mRNA に結合し、その分解を促進することで遺伝子の発現を低下（ノックダウン）させます。