

総論・動向

神経系におけるサイトカインの機能

— 神経 - 免疫連関から切り離して —

The function of hematolymphopoietic cytokines in the nervous system,
unrelated to neural-immune interactions

小西吉裕・澤田千栄・原野昭雄*

はじめに

サイトカインは種々の細胞に多様な (pleiotrophic) 作用を有する生理活性物質であり、神経系に対する作用も例外ではない。種々のサイトカインが、神経系諸疾患で見られる炎症性病変において神経系と免疫系の相互対話の観点からその病変への関与が論じられているのみならず、MehlerとKessler¹⁾が述べているように、神経-免疫連関から切り離して神経系の発生・分化・機能維持へのprimaryな関与において、神経系でのサイトカインの存在意義を議論した報告も多い。他稿では、神経系での免疫・炎症性反応においてよく議論されるサイトカインについて神経-免疫連関の立場から概説した²⁾。本稿では、たとえ脳内の各種病態で見られる免疫・炎症反応で重要な機能を果たしているサイトカインとしてよく知られていても、新たな機能として神経系の発生・分化・機能維持へのprimaryな関与が注目されているサイトカインを中心に述べてみたい。

インターロイキン-2 (interleukin-2, IL-2)

IL-2は多発性硬化症 (multiple sclerosis) などの免疫性神経疾患において、その免疫学的病態に関わる因子として研究されてきた。一方では、IL-2が神経系や神経内分泌系の調節・制御因子として神経伝達物質の遊

離や代謝に影響することが明らかとなってきた³⁾。IL-2をラット側脳室内へ投与すると、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能亢進のほか、脳ではアセチルコリンやドパミンの受容体への結合性に变化が起こると報告されている⁴⁾。in vitroでは、IL-2は培養神経細胞の神経突起伸長や生存促進作用、アセチルコリン合成酵素choline acetyltransferase (ChAT) 活性亢進作用を有する⁵⁾。

最近、IL-2 受容体が海馬に豊富なことに関連して、IL-2ノックアウト・マウスが空間の学習記憶障害を呈し、空間学習記憶能に深く関わっている海馬の苔状線維の発達が悪いことが示された⁶⁾。この異常はIL-2受容体 γ 鎖の遺伝子異常を有するSCID (重症複合性免疫不全) マウスでは見られず、ほかの数種のサイトカインも受容体サブユニットとして利用する γ 鎖 (よって、共通 γ 鎖と呼ばれる) を介するシグナル伝達異常に基づく免疫不全から二次的に惹起されるものではないと考えられる⁶⁾。

インターロイキン-3 (interleukin-3, IL-3)

一般的には、IL-3に関しては造血細胞に限局した作用を有すると記載されている。しかし、IL-3もサイトカインの特徴であるpleiotrophyの例外ではない。MehlerとKessler による総説¹⁾では、IL-3は免疫系の活性化に伴う働き以外に定常的に神経細胞の分化・成熟に関わる因子として紹介されている (図1)。中枢神経細胞に対し、IL-3はChATのほか、 γ -aminobutyric acid

*川崎医科大学学生化学

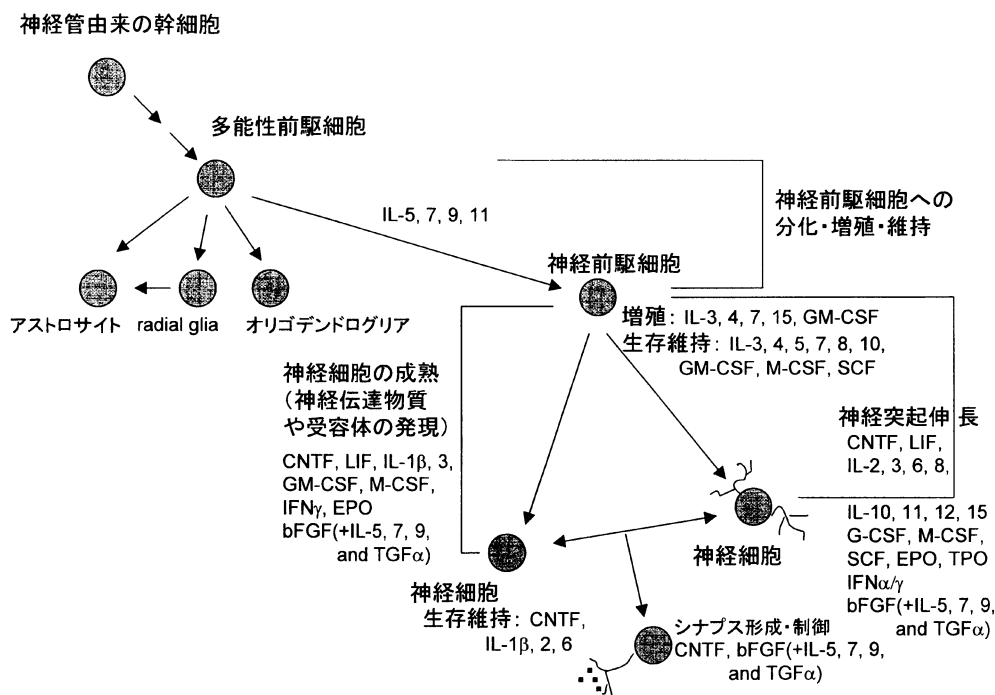


図1. 中枢神経系の細胞の分化とサイトカイン

とくに、中枢神経系の神経細胞について、その分化・増殖・生存維持のほか、成熟に伴う神経伝達物質やその受容体の発現、神経突起伸長、シナプス形成や制御に関わるサイトカインを示す（文献1の図を一部を抜粋し、改変した）。
 bFGF: basic fibroblast growth factor, CSF: colony-stimulating factor, CNTF: ciliary neurotrophic factor, EPO: erythropoietin, G-CSF: granulocyte CSF, GM-CSF: granulocyte-macrophage CSF, IFN: interferon, IL: interleukin, LIF: leukemia inhibitory factor, M-CSF: macrophage CSF, SCF: stem cell factor, TGF: transforming growth factor, TPO: thrombopoietin

(GABA) 合成酵素 glutamate decarboxylase (GAD) 活性を亢進させる^{7, 8)}。IL-3の神経系での作用に関する全体像は他誌の総説にまとめてあるのでそれを参照されたい^{9, 10)}。IL-3やその受容体のノックアウト・マウスは世界で2か所の施設で作成されているが、神経系の詳細な検討はなされていない（私信による）。

コロニー刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF)

CSF には、多能性 (multi-) CSF (IL-3)、顆粒球・マクロファージCSF (GM-CSF)、顆粒球CSF (G-CSF)、マクロファージCSF (M-CSF) の4種がある。これらのCSFは中枢神経細胞のChAT活性を亢進し、in vivoでは、中隔野から海馬への神経投射路を切断したラットの側脳室にCSFを注入すると、中隔野の神経細胞の生存維持が促進される¹¹⁾。それ以外の神経系での作用に関する報告は、大半がM-CSFに関するものである。

従来、M-CSFはミクログリアの分化・増殖・機能に関わる因子と理解されていたが、以下に述べるように神経細胞への作用をin vivoで検討した報告がみられる。神経細胞もM-CSFを産生し、ミクログリアへ働いて活性化することで産生・分泌される諸因子による二次的・間接的な神経細胞への作用のほか、神経細胞にもM-CSF受容体が存在し、M-CSFは直接的に神経細胞に対して保護作用を示す¹²⁾。このようにM-CSFは免疫系と神経系の相互対話を媒介する重要な因子といえるが、炎症以外の刺激でもM-CSFの産生・分泌は惹起され得る。たとえば、マウスの実験的脳虚血において、腹膜あるいは脳病変部にM-CSFを含んだ微小カプセルを植え込むことで、大脳虚血部位の神経細胞の生存促進と梗塞巣の縮小がみられ、グリア細胞でなく神経細胞でのM-CSF受容体の発現が高まるという¹³⁾。また、M-CSFが完全に欠損したミュータントで

ある op/op マウスでは、正常マウスに比べて実験的脳虚血での生存神経細胞数と活性化ミクログリア数が少なく、これらはM-CSFの投与で改善される¹⁴⁾。しかし、 op/op マウスの顔面神経を末梢で切断した際に、顔面神経核では活性化ミクログリア数は少ないが、神経細胞とアストロサイトの反応は正常マウスと違いがないという異なった報告もある¹⁵⁾。

マウス脳では、M-CSFは胎齢13日から生後15日齢まで一定して発現がみられ、受容体も同様の期間に発現がみられる¹⁶⁾。M-CSFは神経回路形成やプルキンエ細胞の発育など、脳の発育・成長にprimaryに関与している重要な因子かもしれない^{17, 18)}。

エリスロポエチン (erythropoietin, Epo)

Epoの神経系での働きに関する報告は最近増加傾向を示しており、IL-3やCSFを含め神経系での造血因子の作用を述べる際には、Epoは無視できない。Epoは脳内ではアストロサイトで産生され、その発現は常酸素分圧培養 (21%O₂) に比して低酸素分圧培養 (5-1%O₂) では著しく亢進する¹⁹⁾。最近、神経細胞でも

産生され、低酸素条件下で亢進すると報告された²⁰⁾。一方、Epo受容体は各種の神経細胞に発現し^{21, 22)}、低酸素条件下で増加する²³⁾。Epoは培養神経細胞に対して、ChAT活性亢進、細胞内カルシウム濃度上昇、モノアミン類の細胞内濃度上昇作用を有し、グルタミン酸や低酸素による神経細胞死を抑える^{21, 22, 24)}。in vivoでは、中隔野から海馬への神経投射路を切断したラットの側脳室内へEpoを注入すると、中隔野の神経細胞の生存が促進される¹¹⁾。また、スナネズミやラットの一過性脳虚血において側脳室や腹腔内にEpoを注入すると、梗塞巣の縮小やその周囲の神経細胞死の減少、虚血による遅発性海馬神経細胞死の減少、学習障害の改善がみられると報告されている^{25, 26)} (図2)。ただし、Epoの中等度増加で梗塞巣は縮小するが、その過剰によって赤血球数の増加、ヘマトクリット値の上昇が起こり梗塞を憎悪させることが、Epoトランスジェニック・マウスでの検討で明らかにされている²⁷⁾。さらにneurogenesisにも関与しているという²⁸⁾。

最近、神経細胞のアポトーシスに対するEpoの阻止作用に、異なる経路とされてきたjakとNF- κ Bのシグナ

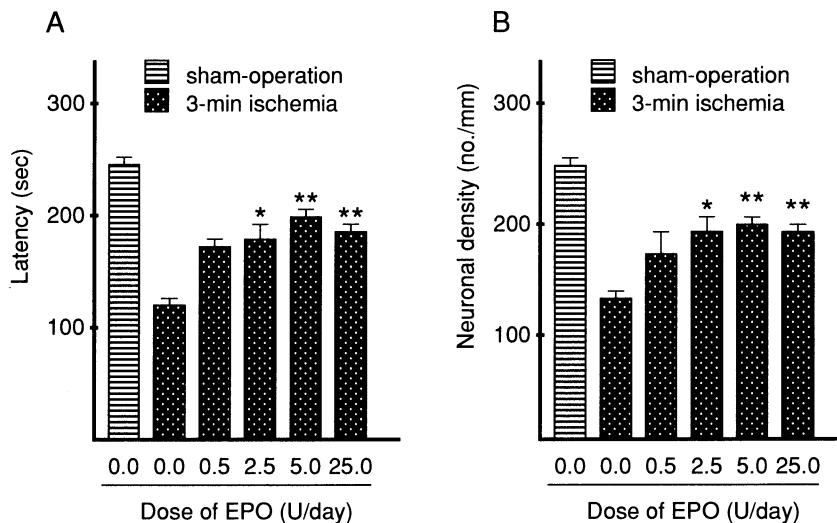


図2. 一過性脳虚血負荷スナネズミの学習能力障害と神経細胞壊死に対するエリスロポエチンの効果

スナネズミに3分間の脳虚血を負荷することで海馬を虚血に暴露した後、受動的回避学習実験の反応潜時 (Latency, sec) (A)、海馬CA1 錐体神経細胞密度 (Neuronal density, no./mm) (B) に対するエリスロポエチン (EPO) 脳室内注入の効果を検討した。結果は平均値+標準偏差で表示 (n=8-11)。A, Bそれぞれ、左の棒グラフからsham-operated gerbils, vehicle-infused ischemic gerbils, EPO-infused (0.5, 2.5, 5.0, 25.0 U/day) ischemic gerbils の場合を示す (文献25の図を一部抜粋した) *p<0.05, **p<0.01 (Mann-Whitney U テスト)

ル伝達系間のクロス・トークが関わっていることが示され、非常に興味深い²⁹⁾。

幹細胞因子 (stem cell factor, SCF)

神経系の発生では、神経堤 (neural crest) 細胞が移動・分化・増殖してメラノサイト、脊髄後根神経節細胞、自律神経節細胞となる。この細胞の移動・分化・増殖に、SCFとその受容体c-kit receptor (c-kit R)が重要な役割を担っている。c-kit Rは移動する幹細胞や神経前駆細胞に、SCFはその移動路において、c-kit R陽性細胞を支持するグリア細胞や到達点の神経細胞に発現している^{30, 31)}。実際in vitroで、SCFはc-kit R陽性の後根神経節細胞の突起伸長、生存維持作用を有する³⁰⁾。

中枢神経系では、SCFとc-kit Rは胎生期から生後の成熟期を通じて強く発現しており、両者は同時期に重ならないように隣り合った領域で、互いにシナプス結合している部位の間で、相補的な関係で異なった細胞群に発現している。胎生期では神経細胞の移動・シナ

プス形成に、成熟期では細胞間接着やシナプスの維持にSCFとc-kit Rが働いていると推測されているゆえんである^{31, 32)}。さらに、神経細胞とグリア細胞それぞれがSCFとc-kit Rの両方を発現しており、神経細胞間のみならず神経細胞とグリア細胞間の相互作用にも関与している³¹⁾。SCF, c-kit R遺伝子の突然変異をそれぞれ示す*Sl/Sl*, *W/W*マウスでは神経系に構造異常は見られないとされているが、c-kit R遺伝子のチロシナーゼ領域に欠失のある*Ws/Ws*ミュータントラットの空間認知学習能や海馬でのシナプス増強が低下していることが報告されている³³⁾。

消化管のAuerbach神経叢の神経細胞 (myenteric neurons) および平滑筋層の平滑筋細胞はSCF (膜結合型) を発現している。一方、c-kit Rを発現しているCajal 介在細胞 (ICC) は、膜結合型SCFとc-kit Rの結合によって神経細胞や平滑筋細胞と密に接触し、それがICCのネットワークの発達や、神経細胞から平滑筋への刺激伝達時のペースメーカーとしてのICCの機能維持に必須であるという³⁴⁾ (図3)。

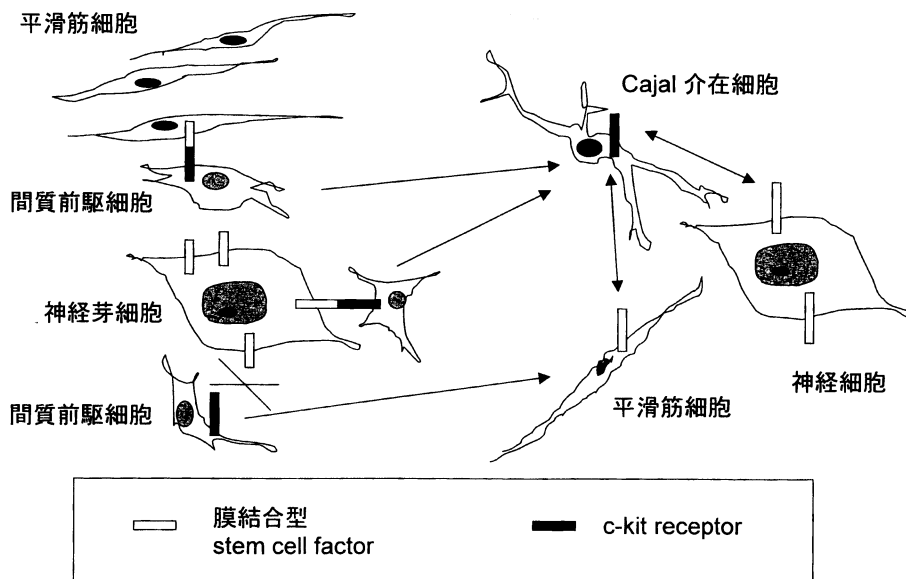


図3. Cajal介在細胞の分化と機能維持におけるstem cell factorとその受容体 (c-kit受容体) の関わり

神経芽細胞と平滑筋細胞は膜結合型stem cell factor (SCF) を発現している。間質前駆細胞はその受容体c-kit receptor (受容体) を発現しており、SCFからの信号を受けるとCajal 介在細胞 (ICC) に、信号が伝わらなければ平滑筋細胞へ分化する (以上、図の左半分)。c-kit受容体を発現しているICCは膜結合型SCFとの密な結合を介して、神経細胞から平滑筋への刺激伝達の際のペースメーカーとして機能している (以上、図の右半分)。

白血病阻害因子 (leukemia inhibitory factor, LIF) と gp130 サイトカイン

LIFは交感神経細胞をカテコールアミン作動性からコリン作動性に転換させるコリン作動性神経分化因子 cholinergic differentiation factor (CDF) と同一物質である。LIFが交感神経細胞に対しChATの発現を高め、tyrosine hydroxylaseの発現を抑えることは、トランスジェニック・マウスを用いた検討でも確認されている³⁵⁾。LIFは交感神経細胞のアポトーシスを引き起こす反面、生存促進や突起伸長効果を有するとの報告もあり、いずれも神経成長因子 (NGF) との相互作用の違いが絡んでいるようである^{36, 37)}。また、LIFは後根神経節での神経前駆細胞の感覚神経細胞への分化、脊髄内での神経前駆細胞の運動神経細胞への分化を促進する。分化後では、後根神経節細胞や脊髄の運動神経細胞の生存・突起伸長や神経伝達物質合成を促進し³⁸⁾、坐骨神経損傷、脊髄神経根引き抜き損傷、脊髄損傷での神経再生への効果も検討されている³⁹⁾。脊髄以外では、脳内の神経細胞への効果も報告されている³⁸⁾が、LIFの脳での作用は主として神経幹細胞からグリア細胞への分化の過程での関与のようである⁴⁰⁾。

受容体の β サブユニットとしてgp130を使用するサイトカイン、gp130サイトカインには、インターロイキン-6 (IL-6)、LIF、ciliary neurotrophic factor (CNTF)、oncostatin M (OSM)、cardiotrophin 1 (CT-1) が知られている。LIFやCNTFをホモに欠失したノックアウト・マウスでの神経系異常は軽微だが、LIF受容体やCNTF受容体をホモに欠失したノックアウト・マウスでの神経系異常は顕著であり、未知のgp130を受容体 β サブユニットに持つサイトカインが存在し、神経系の発達・機能維持に重要な役割を演じていることを示唆している^{38, 41)}。

トランスフォーミング増殖因子 β (transforming growth factor β , TGF β)

TGF β スーパーファミリーには、TGF β 以外にbone morphogenetic protein (BMP) を含むDVR (*Drosophila*

Dpp and *Xenopus* Vg1 related) や、glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)、activinなどのサブファミリーがあり、いずれも神経系での存在と機能が注目されている。TGF β サブファミリーに関しては、炎症などの各種ストレスが発現を制御しているTGF β_1 に対し、TGF $\beta_{2, 3}$ は、定常状態で液性調節や発生に関係するシグナルの制御を受けており⁴²⁾、本稿ではTGF $\beta_{2, 3}$ について述べる。TGF β_1 に関しては他稿³⁾を参照されたい。

TGF $\beta_{2, 3}$ は、胎生期から生後の成熟期を通じて脳内では広汎に神経細胞やアストロサイトで産生され、神経系の発生の基本的過程に関わり、神経細胞の移動や軸索の伸長を制御し、神経前駆細胞や神経細胞の増殖・分化や、それに伴って起こるアポトーシスに対する制御機構で重要な役割を担っている⁴²⁾。TGF $\beta_{2, 3}$ の神経細胞に対する作用には、直接的なもの、グリア細胞を介する間接的なものがあるが、たとえ直接的作用でも、周囲の非神経細胞やそこから産生される因子の共存が必要とされ、最近ではTGF $\beta_{2, 3}$ はそれ自体に神経細胞への作用があるのではなく、neurotrophin, fibroblast growth factor-2, CNTF, GDNFの作用を増強・調節するのに必須の因子、すなわちco-factorであるとの見方が主流となっている⁴³⁾。TGF $\beta_{2, 3}$ が機能する環境下で存在するその他の諸液性因子の濃度、組み合わせや、それらの産生部位や細胞の違いで、TGF $\beta_{2, 3}$ の中枢や末梢神経細胞に対する、一見相反する作用も含めた多種多様な作用が決定されていると考えられている。

各種神経疾患の病態形成へのサイトカインの関与

多くの神経疾患の原因や病態形成へのサイトカインの関与に関心が持たれ、脳の炎症性・免疫性諸疾患のみならず、意外にもアルツハイマー病など各種変性疾患の病態との関係にまでおよぶ議論が盛んである。本稿では神経系での機能の概略を、炎症・免疫反応となるべく切り離して解説した。ここでは詳細に触れなかったが、最近では、神経系細胞内での情報伝達系分子群へのサイトカイン・シグナルの伝達機構の解明が進み

つつある。それに関連させて、サイトカインの神経細胞への直接作用と間接作用、神経細胞を救命する作用 (beneficial effect) と、変性しつつある神経細胞を除去する作用 (detrimental effect)、さらにはサイトカインの神経細胞由来とグリア細胞由来での構造や機能の違いを明らかにすることが、治療への応用の第一歩といえる。本来はこの疾患の治療への応用が最も興味あるところであるが、紙面の関係から総論的なことに留めておきたい。

参考文献

- 1) Mehler, M.F., Kessler, J.A. (1997). Hematolymphopoietic and inflammatory cytokines in neural development. *Trends Neurosci.*, 20, 357-365
- 2) 小西吉裕 (2003). 向神経性サイトカイン. 臨床免疫, 39, 58-66
- 3) Hanisch, U.-K., Quirion, R. (1996). Interleukin-2 as a neuroregulatory cytokine. *Brain Res. Rev.*, 21, 246-284
- 4) Hanisch, U.-K., Neuhaus, J., Rowe, W., et al. (1997). Neurotoxic consequences of central long-term administration of interleukin-2 in rats. *Neuroscience*, 79, 799-818
- 5) Mennicken, F., Quirion, R. (1997). Interleukin-2 increases choline acetyltransferase activity in septal-cell cultures. *Synapse*, 26, 175-183
- 6) Petitto, J.M., McNakamura, R.K., Gendreau, P.L., et al. (1999). Impaired learning and memory and altered hippocampal neurodevelopment resulting from interleukin-2 gene deletion. *J. Neurosci. Res.*, 56, 441-446
- 7) Kamegai, M., Nijjima, K., Kunishita, T., et al. (1990). Interleukin-3 as a trophic factor for central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Neuron*, 4, 429-436
- 8) Tabira, T., Konishi, Y., Gallyas, F.Jr. (1995). Neurotrophic effect of hematopoietic cytokines on cholinergic and other neurons in vitro. *Int. J. Devl. Neurosci.*, 13, 241-252
- 9) Konishi, Y., Harano, T., Tabira, T. (1999). Neurotrophic effect of interleukin-3 (IL-3) and its mechanisms of action in the nervous system. *CNS Drug Rev.*, 5, 265-280
- 10) 小西吉裕 (2001). コリン作動性神経細胞の栄養因子としてのinterleukin-3. 愛媛医学, 20, 275-283
- 11) Konishi, Y., Chui, D.-H., Hirose, H., et al. (1993). Trophic effect of erythropoietin and other hematopoietic factors on central cholinergic neurons in vitro and in vivo. *Brain Res.*, 609, 29-35
- 12) Wang, Y.-Q., Berezovska, O., Fedoroff, S. (1999). Expression of colony stimulating factor-1 receptor (CSF-1R) by CNS neurons in mice. *J. Neurosci. Res.*, 57, 616-632
- 13) Berezovskaya, O., Maysinger, D., Fedoroff, S. (1996). Colony stimulating factor-1 potentiates neuronal survival in central cortex ischemia lesion. *Acta Neuropathol.*, 92, 479-486
- 14) Berezovskaya, O., Maysinger, D., Fedoroff, S. (1995). The hematopoietic cytokine, colony-stimulating factor 1, is also a growth factor in the CNS: congenital absence of CSF-1 in mice results in abnormal microglial response and increased neuron vulnerability to injury. *Int. J. Devl. Neurosci.*, 13, 285-299
- 15) Kalla, R., Liu, Z., Xu, S. (2001). Microglia and the early phase of immune surveillance in the axotomized facial motor nucleus: impaired microglial activation and lymphocyte recruitment but no effect on neuronal survival or axonal regeneration in macrophage-colony stimulating factor-deficient mice. *J. Comp. Neurol.*, 436, 182-201
- 16) Chang, Y., Albright, S., Lee, F. (1994). Cytokines in the central nervous system: expression of macrophage colony stimulating factor and its receptor during development. *J. Neuroimmunol.*, 52, 9-17
- 17) Michaelason, M.D., Bieri, P.L., Mehler, M.F., et al. (1996). CSF-1 deficiency in mice results in abnormal brain development. *Development*, 122, 2661-2672
- 18) Murase, S., Hayashi, Y. (1998). Expression pattern and neurotrophic role of the *c-fms* proto-oncogene M-CSF receptor in rodent Purkinje cells. *J. Neurosci.*, 24, 10481-10492
- 19) Masuda, S., Okano, M., Yamagishi, K., et al. (1994). A novel site of erythropoietin production. *J. Biol. Chem.*, 269, 19488-19493
- 20) Bernaudin, M., Bellail, A., Marti, H.H., et al. (2000). Neurons and astrocytes express EPO mRNA: oxygen-sensing mechanisms that involve the redox-state of the brain. *Glia*, 30, 271-278
- 21) Masuda, S., Nagao, M., Takahata, K., et al. (1993). Functional erythropoietin receptor of the cells with neural characteristics. *J. Biol. Chem.*, 268, 11208-11216
- 22) Morishita, E., Masuda, S., Nagao, M., et al. (1997). Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death. *Neuroscience*, 76, 105-116
- 23) Chin, K., Yu, X., Beleslin-Cokic, et al. (2000). Production and processing of erythropoietin receptor transcripts in brain. *Mol. Brain Res.*, 81, 29-42
- 24) Lewczuk, P., Hasselblatt, M., Kamrowski-Kruck, H., et al.

- (2000). Survival of hippocampal neurons in culture upon hypoxia: effect of erythropoietin. *NeuroReport*, *11*, 3485-3488
- 25) Sakanaka, M., Wen, T.-C., Matsuda, S., et al. (1998). *In vivo* evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *95*, 4635-4640
- 26) Sirén, A.-L., Fratelli, M., Brines, M., et al. (2001). Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *98*, 4044-4049
- 27) Wiessner, C., Allegrini, P.R., EkatoDRAMIS, D., et al. (2001). Increased cerebral infarct volumes in polyglobulic mice overexpressing erythropoietin. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* *21*, 857-864
- 28) Shingo, T., Sorokan, S.T., Shimazaki, T. (2001). Erythropoietin regulates the *in vitro* and *in vivo* production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J. Neurosci.*, *21*, 9733-9743
- 29) Digicaylioglu, M., Lipton, S.A. (2001). Erythropoietin-mediated neuroprotection involves cross-talk between jak2 and NF-kB signaling cascades. *Nature*, *412*, 641-647
- 30) Hirata, T., Morii, E., Morimoto, M., et al. (1993). Stem cell factor induces outgrowth of *c-kit*-positive neuritis and supports the survival of *c-kit*-positive neurons in dorsal root ganglia of mouse. *Development*, *119*, 49-56
- 31) Zhang, S.-C., Fedoroff, S. (1997). Cellular Localization of stem cell factor and *c-kit* receptor in the mouse nervous system. *J. Neurosci. Res.*, *47*, 1-15
- 32) Hirota, S., Ito, A., Morii, E., et al. (1992). Localization of mRNA for *c-kit* receptor and its ligand in the brain of adult rats: an analysis using *in situ* hybridization histochemistry. *Mol. Brain Res.*, *15*, 47-54
- 33) Katafuchi, T., Li, A.-J., Hirota, S.A., et al. (2000). Impairment of spatial learning and hippocampal synaptic potentiation in *c-kit* mutant rats. *Learning & Memory*, *7*, 383-392
- 34) Ward, S.M., Sanders, K.M. (2001). Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside I. Functional development and plasticity of interstitial cells of Cajal networks. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Physiol.* *282*, G602-G611
- 35) Bamber, B.A., Masters, B.A., Hoyle, G.W., et al. (1994). Leukemia inhibitory factor induces neurotransmitter switching in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, *91*, 7839-7843
- 36) Kessler, J.A., Ludlam, W.H., Freidin, M.M., et al. (1993). Cytokine-induced programmed death of cultured sympathetic neurons. *Neuron*, *11*, 1123-1132
- 37) Kotzbauer, P.T., Lampe, P.A., Estus, S., et al. (1994). Postnatal development of survival responsiveness in rat sympathetic neurons to leukemia inhibitory factor and ciliary neurotrophic factor. *Neuron*, *12*, 763-773
- 38) Murphy, M., Dutton, R., Koblar, S., et al. (1997). Cytokines which signal through the LIF receptor and other actions in the nervous system. *Prog. Neurobiol.*, *52*, 355-378
- 39) Hammarberg, H.Y., Piehl, F., Risling, M., et al. (2000). Differential regulation of trophic factor receptor mRNAs in spinal motoneurons after sciatic nerve transection and ventral root avulsion in the rat. *J. Comp. Neurol.*, *426*, 587-601
- 40) Blesch, A., Uy, H.S., Grill, R.J., et al. (1999). Leukemia inhibitory factor augments neurotrophin expression and corticospinal axon growth after adult CNS injury. *J. Neurosci.*, *19*, 3556-3566
- 41) Bugga, L., Gadiant, R.A., Kwan, K., et al. (1998). Analysis of neuronal and glial phenotypes in brains of mice deficient in leukemia inhibitory factor. *J. Neurobiol.*, *36*, 509-524
- 42) Flanders, K.C., Ren, R.F., Lippa, C.F. (1998). Transforming growth factor- β s in neurodegenerative disease. *Prog. Neurobiol.*, *54*, 71-85
- 43) Kriegstein, K., Strelau, J., Schober, A., et al. (2002). TGF- β and the regulation of neuron survival and death. *J. Physiol. (Paris)*, *96*:25-30

(2002年12月1日 受理)