

プロテオグリカン合成系の調節と神経損傷の修復機構

五十嵐 道弘

新潟大学 医歯学系分子細胞機能学 (医学部生化学第二)

グリコサミノグリカン (GAG) は細胞外基質や膜タンパク質の構成成分として、極めて重要な役割を果たしているが、演者が専門とする神経系でも例外ではない。演者の主たる研究対象は、成長円錐 (growth cone) と呼ばれる発達期の神経細胞の突起先端に形成される運動性に富んだ構造体であり、その役割は正確な神経回路を形成する (すなわち正しい経路で標的に到達してそこでシナプス終末に変化する) というものであるが、この機能調節に GAG が関与していることは種々の細胞生物学的実験から明らかとなっている。例えば、コンドロイチン硫酸 (CS) は成長円錐に抑制的に働く、最も大量に存在する分子であり、一方ヘパラン硫酸 (HS) は成長円錐機能に促進的に作用することが多い。また GAG は発生だけでなく、成熟脳での神経現象、例えば神経可塑性、損傷修復、神経幹細胞の分化調節、シナプス伝達の調節などに作用することも示唆されている。但し、これらの知識は断片的なもので、その作用機序などは他の神経系の調節因子に比べてはるかに不十分である。

そのような観点から、演者は CS 合成のキーエンザイムである CSGalNAcT1 遺伝子のノックアウトマウス (KO) を作成し、この酵素の影響を脊髄損傷への CS の影響という観点から解析することとした。当該酵素は、近年の研究で CS 合成に特異的な最初の合成ステップである GalNAc のリン化一部分への転移反応を担っている可能性が高い分子である。脊髄損傷は哺乳動物ではヒトを含めて非常に回復が難しい病態であり、損傷軸索の再生が生じにくいのが原因であるが、その中で最も大きな要因は損傷を最小限に抑える役割を有する反応性グリア (reactive astrocytes) が CS を産生し、これが軸索再生を担う成長円錐を強く抑制するために軸索再生が図れないことである。演者らは、まず野生型マウスの脊髄損傷モデルに *in vivo* で CSGalNAcT1 の RNAi を行ったところ、損傷回復の程度は従来から行われているコンドロイチナーゼ ABC (ChABC) と同程度の顕著な回復を示した。一方、この酵素のアイソフォームである CSGalNAcT2 では全くそのような効果は見られなかった。さらに CSGalNAcT1-KO では、損傷後の機能的回復は ChABC 処理をもしのぐ好成績であり、かつ損傷部位より尾側にある運動性の神経終末数も再生困難な野生型に比べて圧倒的に多数であった。一方、CSGalNAcT2 の KO マウスではこのような改善は全く認められなかった。

種々の解析の結果、CSGalNAcT1-KO では損傷後に反応性グリアの増殖した癒痕形成が小さくなっていること、CS 合成は 25%程度の減少であることが見出された。さらに CS 合成酵素やコアタンパク質の発現の変動は野生型と比較してさほど変化ないが、他の GAG 合成系に変動がみられることが明らかとなった。これらをもとに、脊髄損傷の効率的修復に関する GAG 合成調節の戦略を論ずる。