

神経変性疾患とケラタン硫酸

門松 健治

名古屋大学大学院 医学系研究科 生物化学講座

数々のプロテオグリカン (PG) の特徴の中で、中枢神経でのそれは、なんと言っても圧倒的に細胞外マトリックスの PG 含有量が多いことであろう。このような組織は他には軟骨と角膜ぐらいしかない。何ゆえに存在するのか？この疑問への挑戦は 1900 年代後半から静かにスタートした。中でも特筆すべき転換は、2001~2002 年のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) の存在意義に言及する複数のレポートによってなされた。すなわち、損傷後軸索再生・分枝ならびに経験依存的神経可塑性を CSPG は阻害する。少し乱暴な換言を許されるならば、CSPG は神経回路を守り、余分な再編を防ごうとするのである。CS 分解酵素によってこの阻害活性が無くなるあるいは減退することから、このような阻害の本質を CS という糖鎖 (グリコサミノグリカン : GAG) に求めようとする機運が盛り上がった。

それでは他の GAG はどうか？ヘパラン硫酸 (HS) はむしろ軸索伸長を促進するガイドランスであるというレポートが大勢である。一方、CS や HS と並ぶもう一つの GAG、ケラタン硫酸 (KS) についてはそもそも研究人口も少なく、その機能についてはほとんど手付かずであった。私たちの教室は KS 欠損マウスや KS 分解酵素を用いた研究から、少なくとも軸索再生・分枝に関しては CS と同等の阻害活性を持つことを見出してきた。この発見の最も重要な点は CS と KS が同じ axis の上で、ともに主役として働くという点である。中でも私たちが注目しているのは CS 分解酵素と KS 分解酵素は脊髄損傷後の機能回復を同じように促進するのだが、両者を同時に投与しても相加あるいは相乗効果がないことである。このことは、今後これらの糖鎖を認識する受容体を同定する上で重要な示唆を与える。

さて、上述とは多分異なる KS の機能を私たちは神経変性疾患について見出した。ALS (筋萎縮性側索硬化症 : amyotrophic lateral sclerosis) は運動ニューロン特異的に起こる変性疾患で発症すると数年以内に死に至る。ほとんどは孤発性であり、遺伝性は 10% 足らずに見られるに過ぎないが、SOD1 (superoxide dismutase 1) の変異は遺伝性 ALS の約 20% に見られるもので、ALS の病態解明に SOD1 変異マウスの果たした貢献は多大である。特に、ALS 発症・進行のためには、SOD1 変異が運動ニューロンのみに起こっても不十分であり、アストロサイトやミクログリアなどのグリア細胞の SOD1 変異が病気の進行に重要であることが分か

っている。

SOD1^{G93A} マウスを用いた解析によって、私たちはミクログリアに発現する KSPG が ALS 発症の鍵を握る分子であることを見出した。本講演ではこのことについて最新のデータを紹介する。

参考文献

1. Sakai K, Yamamoto A, Matsubara K, Nakamura S, Naruse M, Yamagata M, Sakamoto K, Tauchi R, Wakao N, Imagama S, Hibi H, Kadomatsu K, Ishiguro N, Ueda M. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. **J Clin Invest.** 2012 Jan 3;122(1):80-90. doi: 10.1172/JCI59251. Epub 2011 Dec 1.
2. Imagama S, Sakamoto K, Tauchi R, Shinjo R, Ohgomori T, Ito Z, Zhang H, Nishida Y, Asami N, Takeshita S, Sugiura N, Watanabe H, Yamashita T, Ishiguro N, Matsuyama Y, Kadomatsu K. Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. **J Neurosci.** 2011 Nov 23;31(47):17091-102.
3. Ito Z, Sakamoto K, Imagama S, Matsuyama Y, Zhang H, Hirano K, Ando K, Yamashita T, Ishiguro N, Kadomatsu K. N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1-deficient mice show better functional recovery after spinal cord injury. **J Neurosci.** 2010 Apr 28;30(17):5937-47.
4. Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, Kato N, Asai N, Sato W, Maruyama S, Ito Y, Kobori H, Ikematsu S, Nishiyama A, Matsuo S, Kadomatsu K. The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice. **J Clin Invest.** 2009 Jun;119(6):1616-25. doi: 10.1172/JCI37249. Epub 2009 May 18.
5. Zhang H, Muramatsu T, Murase A, Yuasa S, Uchimura K, Kadomatsu K. N-Acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1 is required for brain keratan sulfate biosynthesis and glial scar formation after brain injury. **Glycobiology.** 2006 Aug;16(8):702-10. Epub 2006 Apr 19.