

脳特異的コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ニューログリカン C の神経突起伸長促進活性

中西 圭子 (愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・周生期学部)

ニューログリカン C (NGC) は私達の研究室で精製、クローニングされた脳特異的コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) である。その発現は、主にニューロンの *neuropil* や *filopodia* に認められ、ラットでは胎生後期～生後2週頃にピークをもつことから、神経回路網形成に重要な役割を果たしていることが推測されていた。

そこで、我々は、NGC コア蛋白の細胞外領域リコンビナント蛋白 (NGCect) を作製し、培養ラット大脳皮質ニューロンに添加したところ、著明な神経突起伸長活性が認められた。NGC コア蛋白の細胞外領域は、CS 結合ドメイン、Acidic aminoacid (AA) ドメイン、および EGF ドメインの、3つの構造的に異なる特徴をもつドメインに分けられる。このうちのどのドメインに活性があるのかを調べるため、各々のドメインのみを含むリコンビナント蛋白を作製し同様の実験をしたところ、AA ドメインおよび EGF ドメインに神経突起伸長活性があることがわかった。また、EGF ドメインは1本の神経突起を伸ばす傾向があり GABA 陽性ニューロンに対しても伸長活性をもつものに対し、AA ドメインは数本の突起を伸ばし GABA 陽性ニューロンに対する伸長活性をもたないことから、2つのドメインは異なる機序で作用していることが推察された。さらに、EGF ドメインの活性は用量依存的であり、EC50 は約 5microg/ml と一般的な神経栄養因子等の至適濃度に比較して高濃度が必要であることもわかった。NGCect で刺激したニューロンではチロシンリン酸化に変化がみられたことから、NGCect は何らかの情報をニューロンに伝えることにより、神経突起伸長促進をひきおこしていることが推察された。

この知見は、これまで推測されていた NGC の神経突起に影響を与える分子としての機能を直接証明するものである。しかし、生体内では NGC 分子の多くが膜蛋白として存在する。したがって、脳の中でも培養系でみられたと同様の機能をもっているか否かについては、さらに

詳細な検討を要する。また、今回の結果は、NGCect 由来のペプチドがヒトの脳損傷や神経変性疾患の治療に対する創薬等に応用できる可能性をも示唆している。

Ref.

- 1) Watanabe E et al., Neuroglycan C, a novel membrane-spanning chondroitin sulfate proteoglycan that is restricted to the brain. *J. Biol. Chem.* **270**: 26876-82, 1995.
- 2) Inatani M et al., Neuroglycan C, a neural tissue-specific transmembrane chondroitin sulfate proteoglycan, in retinal neural network formation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**: 4338-46, 2000.
- 3) Oohira A et al., Neuroglycan C, a brain-specific part-time proteoglycan, with a particular multidomain structure. *Glycoconj. J.* **21**: 53-57, 2004.