

概説：中枢神経組織のプロテオグリカン研究 ～現状と将来～

大平敦彦（愛知県心身障害者コロニー・発達障害研究所・周生期学部）

学習・記憶・感情・決断など神秘的ともいえる脳の高次機能は、神経細胞のネットワークの働きにより生み出される。このネットワークの形成と維持に、脳の細胞間隙（細胞外マトリックス）や細胞表面に存在する複合糖質が、重要な役割を担っていることは容易に想像できる。

脳に酸性ムコ多糖が存在することは、すでに、半世紀ほど前に、古典的な組織染色により示唆されていた。1960年代の初めには、脳の酸性ムコ多糖の主成分がヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸Aであることが、生化学的手法により示された。さらに、1970年には、コンドロイチン硫酸の繰返二糖組成が調べられ、4-硫酸(A)単位と6-硫酸(C)単位が主体であること、高硫酸化二糖であるDおよびE-単位も存在することが報告された。ちょうどこの頃、軟骨を材料とした研究により、硫酸化グリコサミノグリカンをタンパク質に共有結合したままで（プロテオグリカンとして）可溶化し、その構造や機能を調べる手法が生み出された。そして、その手法を用いて、軟骨など結合組織を材料としたプロテオグリカン研究が飛躍的に発展した。しかし、不思議なことに、中枢神経組織のプロテオグリカン研究は、その後30年間近く、ほとんど進展しなかった。

1980年代後半になって、脳には、それまでに結合組織から単離されたプロテオグリカンとは物理化学的性質の異なる新規な分子がいくつか存在することが報告された。これをきっかけとして、中枢神経組織に存在するプロテオグリカンの同定が進み、現在では、コアタンパク質の構造が異なる20種類以上のプロテオグリカン分子種が中枢神経組織に存在することが確認されている。そのなかには、

中枢神経組織に特異的に発現しているものと、中枢神経組織のみならず非神経組織にも発現しているものがある。

最近の10年ほどの間に、脳におけるこれらのプロテオグリカンの発現様式および機能の解析が飛躍的に発展した。その結果、プロテオグリカンは、その特徴的なマルチドメイン構造により、成長因子・細胞接着分子・細胞骨格分子などと作用し合い、脳の発達の様々な局面で、細胞-細胞あるいは細胞-細胞外マトリックスの相互作用を制御していることが明らかとなりつつある。また、コアタンパクの遺伝子を改変して変異マウスを作製し、動物個体レベルでプロテオグリカンの機能を解析する研究も報告されるようになった。また、中枢神経の損傷修復や、アルツハイマー病患者に見られる脳内蓄積物質の形成に、プロテオグリカンが関与していることもわかってきた。このようにして、プロテオグリカンは、中枢神経組織の形成・損傷修復・老化を制御している重要な機能分子の一つとして、神経科学分野でも認知されるようになった。同時に、静的な構造分子としての印象を与える従来のプロテオグリカン像を打破し、生理活性を持つ多機能分子としてのプロテオグリカン像を提示するに至った。

今後、中枢神経組織のプロテオグリカン研究を通じて、高次脳機能の発現・維持・再建を制御する機構の解明が進展することが期待されるが、そのための課題も多い。課題の第1は、グリコサミノグリカン糖鎖の構造と機能の解明である。プロテオグリカンが一般タンパクと異なる点は、グリコサミノグリカンを多糖側鎖として持つことであるが、この生物学的意味について、未だ充分には解明されていない。第2は、プロテオグリカンを介した細胞内・外の情報伝達機構の解明である。さらに第3の課題として、プロテオグリカン自身の発現制御機構およびプロテオグリカン/グリコサミノグリカンの構造を修飾する機構の解明

も待たれるところである。この課題は、不可能とされてきた中枢神経の再生を考える上でも重要となる。中枢神経が再生しないのは、中枢神経組織の細胞環境が神経再生に不都合な分子組成になっているためと考えられている。プロテオグリカンは、中枢神経組織の細胞環境を構築する主要分子である。したがって、その量や構造の改変に関する知見は、神経再生に都合の良い細胞環境を構築するための研究に必須である。なお、プロテオグリカンに限らず、脳に存在する分子では、高次脳機能への関与を動物個体レベルで調べることが不可欠である。そのため、行動生理学、電気生理学、あるいは脳のイメージングなどを専門とする研究者との緊密な提携が必要となる。

以上議論してきたように、中枢神経組織のプロテオグリカン研究は、新たな局面に入ってきた。研究の現状をもう少し詳細に知りたい方は、下に掲載した最近の総説を参照されたい。今回のプロテオグリカンフォーラムが、この分野で意欲的な研究を志す方々の一助となり、この魅力的な研究分野の更なる発展を促すきっかけとなることを願う。

参考文献

1. Fawcett, J. W. and Asher, R. A. (1999) *Brain Res. Bull.*, 49: 377-391.
2. Bandtlow, C. E. and Zimmermann, D. R. (2000) *Physiol. Rev.*, 80:1267-1290.
3. Oohira, A. et al. (2000) *Arch. Biochem. Biophys.*, 374: 24-34.
4. 大平敦彦 (2001) *生化学*, 73: 471-474.