

## プロテオグリカン型チロシンホスファターゼの情報伝達と脳の形態形成

---

前田信明（東京都神経科学総合研究所）

これまで多くの神経研究者が、発達期脳組織をコンドロイチナーゼ ABC で処理し、コンドロイチン硫酸を除去すると、軸索走行や神経細胞の形態形成に大きな異常が生じることを観察している。このことは、コンドロイチン硫酸鎖が何らかの情報伝達経路の維持に必須であり、これを破壊すると脳の形態形成に破綻が生じることを示唆している。しかしながら現在まで、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンが、どのような情報伝達系に寄与しているのかについては、ほとんど明らかにされていない。

RPTP / は、脳に選択的に発現する受容体型チロシンホスファターゼであり、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンとして合成される。また、本受容体の細胞外領域は、脳の主要な可溶性コンドロイチン硫酸プロテオグリカン、ホスファカンとして分泌される。我々はこれまでに、 RPTP

/ のリガンドとして、ヘパリン結合性成長因子であるプレイオトロフィンとミッドカインを同定した。この両者は、互いに約50%のアミノ酸配列の相同性を示す成長因子ファミリーであり、神経細胞に対して、生存維持促進、神経突起伸展促進、細胞移動促進等多様な生理作用を及ぼす。これらの成長因子と RPTP / との高親和性結合には、コンドロイチン硫酸の寄与が必須であり、本受容体からコンドロイチン硫酸鎖を除去すると、その情報伝達が破綻することが明らかになっている。このことは、上に述べたような脳の形態形成に関わる情報伝達系に、 RPTP / とプレイオトロフィン/ミッドカインが関与している可能性を示唆している。

実際 *in vitro* の実験系で、 RPTP / とプレイオトロフ

インあるいはミッドカインの相互作用が、大脳神経細胞の細胞移動と神経突起伸展、さらに小脳プルキンエ細胞の形態形成に参与していることが明らかになっている。これらの現象は、共通してコンドロイチン硫酸標品の添加により阻害されるが、その阻害効果には明瞭な構造特異性が存在する。すなわち、コンドロイチン硫酸 A には阻害効果が見られないのに対し、コンドロイチン硫酸 C は中程度の、コンドロイチン硫酸 E は非常に強い阻害効果を示す。このことは、RPTP / の情報伝達に、特異的なコンドロイチン硫酸配列が関与していることを示唆している。現在、本情報伝達システムに寄与するコンドロイチン硫酸の特異構造を解析中である。

一方我々は、RPTP / の細胞内情報伝達経路の解析を進め、本分子の細胞内基質として Cat-1 (Cool-associated, tyrosine-phosphorylated 1) を同定した。Cat-1 は、c-src や FAKにより高度にチロシンリン酸化される蛋白質であり、神経細胞の成長円錐において RPTP / との共局在が観察される。Cat-1 は、Pak キナーゼ (p21-activated kinase) の活性調節によって、アクチン細胞骨格を制御していると考えられており、RPTP / -プレイオトロフィン/ミッドカイン経路の下流として、細胞移動や神経突起伸展に関与していることが示唆される。

従来、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンは、情報伝達に参与するものとして捕らえられることが少なかったが、我々を含む多くの研究者がコンドロイチン硫酸プロテオグリカンの情報伝達に注目するようになってきた。今後、さらにコンドロイチン硫酸プロテオグリカンに共役した情報伝達経路を一つ一つ同定していくことが、脳の形態形成におけるプロテオグリカンの機能を解明する上で重要であると考えられる。