

28P1-am003

脳特異的プロテオグリカン,ニューログリカンCの細胞外領域切り出し機構の解析
○周尾 卓也¹,丸山 浩代¹,青野 幸子²,中西 圭子²,時田 義人²,藤原 泰之¹,
山本 千夏^{1,3},大平 敦彦²,鍛冶 利幸^{1,3}(¹北陸大薬,²愛知県コロニー研,³北陸大フ
ロンティア)

【目的】ニューログリカン C (NGC) は脳特異的な膜貫通型コンドロイチン硫酸プロテオグリカンである。これまでの解析から, NGC の細胞外領域には, 培養神経細胞の神経突起伸長を促進する活性があることが明らかになっていた。このことから, NGC は切断され, その結果生じた NGC の細胞外領域 (可溶性 NGC) が生理機能を発揮していることが予想された。そこで本研究では, NGC の細胞外領域の切り出し機構について検討した。

【方法・結果】脳の可溶性画分に NGC の細胞外領域が存在することを確認するために, 生後 10 日のラット脳から可溶性画分と膜画分を調製した。膜画分からは, 120 kDa のコアタンパクを持つ全長型 NGC と NGC の細胞内領域 (35 kDa) が得られた。一方, 可溶性画分からは, 細胞内領域を欠いた 75 kDa のコアタンパクを持つ NGC が検出された。この可溶性 NGC の量は, 神経回路形成が盛んな胎生期および新生仔期に多いことがわかった。ラット胎仔から得た神経細胞の初代培養系では, 全長型 NGC は細胞層に, 低分子量の可溶性 NGC は培養上清に回収された。この培養系に各種プロテアーゼ阻害剤を添加したところ, 可溶性 NGC の遊離は, TAPI-1, TIMP-2, および TIMP-3 で効果的に阻害されたが, TIMP-1 では阻害されなかった。以上の結果から, NGC は細胞表面で切断され, 細胞外領域が遊離することが明らかとなった。プロテアーゼ阻害剤の特異性から, この切断には膜型マトリックスメタロプロテアーゼ (MT-MMP) の関与が考えられる。

【考察】NGC は, 発達期の脳組織内において, 神経細胞上に膜貫通型として発現した後, メタロプロテアーゼによって切断されることで可溶性 NGC となり, 神経突起の伸長促進活性をもつ生理活性分子として機能している可能性が示唆された。