

AL01 糖鎖リモデリングによるコンドロイチン硫酸の機能解析 Functional Analysis of Chondroitin Sulfate by Sugar-Remodeling

北川 裕之 (Hiroshi KITAGAWA)

神戸薬科大学薬学部 (Kobe Pharmaceutical University)

コンドロイチン硫酸・CS・と呼ばれる糖鎖は、直鎖状の硫酸化糖鎖で、ほとんどすべての細胞表面や細胞外マトリックスに存在する。CSの機能発現は、合成によって厳密に調節されていると考えられている。我々の研究室では、モデル動物や培養細胞を用いてCS合成酵素遺伝子の発現や組織分布を改変(リモデリング)することにより、CSの機能とCS合成異常による疾患の発症機構の解析を行ってきた。

1) コンドロイチン硫酸の量の変化による多核形成制御

我々は、モデル動物の一つである線虫を用いてCSの合成を阻害すると、初期胚における細胞分裂が不全となり、細胞が多核化することを見いだした。しかし、線虫には哺乳動物の初期胚に発現するヒアルロン酸・・・が存在しないため、CSがHAの機能を担っている可能性が指摘されていた。そこで、哺乳動物でのCSの機能解明を試みたところ、CSを欠くマウスの初期胚の多くが8細胞期以前に多核となり致死となった。この結果は、時間的空間的に発現制御されたCSが、初期胚の細胞分裂といった限定した現象に関与するのみならず、多核化を伴う骨格筋などの細胞分化過程にも関与している可能性を想起させた。我々は、*in vitro*で骨格筋分化過程を再現できるC2C12細胞を用いてCSの発現変動を調べたところ、多核の細胞が出現し始める筋分化過程の最終段階においてCSの量は減少し、筋芽細胞にCSを特異的に分解する酵素を加えると、融合と多核化が促進した。さらに、筋損傷における筋再生や筋ジストロフィーなどの筋原性疾患に対して、CSを分解する酵素による治療が有効であることも示した。

2) コンドロイチン硫酸の構造変化による神経機能の制御

CSは、外傷性障害を受けた成体脳において、再生軸索の伸長を阻害する分子として認知されている。しかし、すべてのCSが神経突起の伸長を阻害するのではなく、高硫酸化された構造をもつCSには、神経細胞の突起伸長を促進する働きがある。この一見矛盾したCSの神経突起に対する作用の差異は、CSの硫酸化構造の違いに起因する。実際、CS-Eと呼ばれる高硫酸化CSをコートした基質上で海馬神経細胞を培養すると、軸索様の長い神経突起の伸長が促進されるが、高硫酸化CSであっても、CS-Eとは異なる硫酸化構造をもつCS-Dをコートした基質上では、短い神経突起が複数本観察されるに過ぎない。我々は、神経細胞上に発現するcontactin-1(CNTN-1)がCS-Eを認識するレセプターとして機能し、CS-Eによる神経突起伸長がCNTN-1を介した細胞内シグナル伝達経路の活性化により引き起こされることを見出した。また、経験依存的可塑性の代表的モデルである眼優位可塑性は、生後初期の特定の時期(臨界期)にだけ存在し、それ以降は失われる。我々は、CSの硫酸化構造が臨界期前後で劇的に変化することを見出していたので、CSの硫酸化構造依存的に臨界期終了の時期が調節されるのではないかと考えた。そこで、成体においても未熟なCS硫酸化構造をもつコンドロイチン6-硫酸基転移酵素高発現マウスを作製したところ、そのマウスでは抑制性神経細胞の成熟が不十分で、通常では臨界期が終了している成獣においても可塑性を有していた。このことは、CSがこれまで考えられてきたような単なる阻害因子ではなく、CSの硫酸化構造により神経可塑性が厳密に制御されることを示している。

謝辞: これまでの研究を支えて頂いた諸先生、研究室のメンバーならびに多くの共同研究者の皆様にご心より感謝申し上げます。