

Small leucine rich proteoglycan と疾患

新海 滄(千葉大学大学院基質代謝治療学)

先天性結合組織形成不全症として知られるエーラス・ダンロス症候群は皮膚の過伸展、関節の過可動、皮膚の脆弱、易出血を呈する。この原因としてコラーゲン分子異常、コラーゲン分子を修飾する分子の異常が知られている。細胞から分泌されたコラーゲン分子の前駆体は細胞外で、コラーゲン分子となり、分子の重合により線維へと成熟する。この成熟過程に関わる分子の異常は線維成熟の異常症として表現されることが考えられる。我々は2例のエーラス・ダンロス症候群の患者からデルマトン硫酸鎖の欠如を見いだした。このデルマトン硫酸プロテオグリカンはデコリンと呼ばれ、コラーゲン線維の表面を飾っている分子として呼ばれているが、単にコラーゲン線維を修飾するものでなく、線維の径の制御に関わることが、この分子のKOマウスの解析から判明してきた。デコリンと極めて類似する分子としてバイグリカンの欠如は骨に骨粗鬆症として表現型として現れる。遺伝子工学からの解析から、これらのsmall proteoglycanはコア蛋白を構成するアミノ酸配列、エクソンの数、N末端に存在するシスチンを含む配列の相違から、leucine rich repeat protein familyとして4分類されている。II群に分類されるkeratocan、lumican、fibromodulin、III群のmimecanはケラタン硫酸を有しているが、デコリンと同様コラーゲン線維の径に影響を与えることが個々のKOマウス解析から判明してきた。これらの遺伝子はエーラス・ダンロス症候群の様な先天性結合組織異常症の候補遺伝子として今後注目されてくると思われる。

デコリンと親和性を有する分子としてデルマトポンチンを我々は見いだしたが、この分子を欠如させることにより、コラーゲン線維の径に異常が起こることが判明した。Small leucine rich proteoglycanと親和性を有する分子の発見は先天性異常症の解決に多大な貢献を成すものと考えられる。