

神経由来コンドロイチン硫酸プロテオグリカンと神経系の可塑性

宮田 清司(京都工芸繊維大学)

コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)は、脳における主要な細胞外マトリックス構成成分であり、神経回路形成や可塑性に関与すると考えられている。CSPG は、生後2 - 3週目頃ぐらいから、特定の神経細胞周辺に蓄積し Perineuronal net と呼ばれる複合体を形成する。大脳視覚野に Chondroitinase ABC を注入し、Perineuronal net を破壊すると、臨界期を越えて神経系の可塑性が回復することより、Perineuronal net が神経回路の固定化に関わると考えられているが、そのメカニズムは不明である。

そこで、培養系において、神経由来の CSPG 発現を調べた。大脳神経細胞を用いて、レクチンあるいはコンドロイチン硫酸抗体により CSPG を検出したところ、培養2 - 3週頃から、抑制性の介在神経周辺に特異的に発現することがわかり、in vivo の発現パターンと類似していることがわかった。CSPG は神経細胞の樹状突起や細胞体周辺に局在するが、シナプス部位には存在していなかった。培養神経細胞が発現している CSPG は、Neurocan や RPTP に加え、Brevican や Neuroglycan C などが考えられた。これらの事実は、神経細胞自らが細胞外マトリクスである CSPG 複合体を合成、分泌することが可能であることを示している。次に、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンである RPTP と Phosphacan の神経細胞における発現を、大脳神経培養細胞を用いて調べた。RPTP と Phosphacan の mRNA あるいはタンパク発現は、グリア細胞よりも神経細胞から多く検出され、神経細胞が RPTP と Phosphacan を合成、分泌することが明らかになった。免疫組織化学を用いて RPTP の局在を観察したところ、培養初期の神経細胞では、RPTP は細胞全体に局在しているが、培養日数の進行に伴い樹状突起と細胞体に限局されるようになった。多くの場合、シナプスへの局在は認められないが、稀にシナプス部位に局在する場合があ

った。

最後に、神経活動依存的に形態学的可塑性を示す視床下部視索上核や下垂体後葉における CSPG の発現を動物レベルで調べた。視索上核における Phosphacan あるいは Neurocan の局在を調べたところ、Phosphacan がバソプレッシン神経の周辺に主に観察されるのに対し、Neurocan はオキシトシン神経周辺に主に見られた。電子顕微鏡による観察では、Phosphacan はグリア突起や軸索膜などの細胞外マトリックスに観察された。オキシトシンやバソプレッシンの分泌が昂進する、慢性浸透圧刺激を動物に与えると、神経系の可塑的变化とともに視索上核や下垂体後葉にける Phosphacan 発現量は減少した。しかし、刺激の休止により Phosphacan の発現量はゆっくりと戻った。Phosphacan の減少は、神経活動依存的に放出された MMP3 や tPA などの酵素によるものと推測された。以上の結果は、神経活動に依存して、細胞外マトリクスである CSPG の発現量が調節され、神経系の可塑性に関わっていることを示唆している。