

## プロテオグリカンによるオートファジーと神経軸索再生の制御

名古屋大学大学院医学研究科 門松健治

RNA はセントラルドグマの中核を担い、リボザイムと総称される酵素機能を持ち、さらに相互作用する他の RNA やタンパク質の機能を調整する。このような多層的な機能を獲得したのは RNA というポリマーの物性によるところが大きいわけだが、そのお蔭でこの分子は生命に大きな可能性をもたらした。このようなポリマーは我々の体に大別して 3 種類ある。すなわち、ヌクレオチドの鎖の核酸 (DNA・RNA)、アミノ酸の鎖のタンパク質、そして単糖の鎖の糖鎖である。糖鎖が第三の生命鎖といわれる所以は、物質としてポリマーであるだけでなく、核酸やタンパク質と同様に多岐にわたる重要な生物学的機能を有することが明らかになってきたからである。

元来、我々の細胞の一つ一つは糖鎖の森に覆われている。従って、ウィルスの感染や細胞間相互作用などの場面で、細胞が他と最初に出会うのは糖鎖である。これまで、糖鎖の担う主な生物学的機能は、他の分子との結合・相互作用、付加したタンパク質の機能制御、そして植物等の骨格構成に分類・包括されると理解されてきた。それでは、糖鎖はタンパク質やステロイドのようにリガンドとして細胞内シグナルを動かすことはできないのか？この大きな問いには最近まで明確な答えがなかったが、我々を含む複数の研究室によってそれが明らかになってきた。

我々が見出したのは、CS-PTPR $\sigma$  のリガンド-受容体の軸が、神経細胞内でコータクチンの脱リン酸化、オートファジーの中断、軸索再生阻害という一連の流れを作るというものである。すなわち、神経組織損傷が起きるとコンドロイチン硫酸 (CS) の発現が誘導される。これが神経細胞軸索先端の受容体型チロシンフォスファターゼ PTPR $\sigma$  と結合すると、この受容体の単量体化を引き起こし、その結果コータクチンの脱リン酸化が起こる。コータクチンはアクチン重合を介してオートファゴソームとリソソームの融合に必須であることが知られている。従って CS と PTPR $\sigma$  の結合はオートファゴソームとリソソームの融合を妨げることになる。その結果、軸索先端でのオートファジーの中断が起こり、軸索先端は球状となり、軸索再生が阻害される。オートファジーの中断は多くの神経変性疾患で観察される現象であり、上記のシグナリングの一部は神経変性疾患の病態形成にも重要である可能性がある。

## 略 歴

平成 元年	医学博士（九州大学医学研究科）
平成 元年	九州大学医学部附属病院医員（小児外科）
平成 2年	鹿児島大学医学部助手（第二生化学）
平成 2年—5年	米国 National Cancer Institute 研究員
平成 5年	名古屋大学医学部助手、講師、助教授（第一生化学）
平成 12年	名古屋大学大学院医学系研究科助教授 （生物化学講座分子生物学分野：名称変更）
平成 16年—現在	同上 教授
平成 27年—現在	名古屋大学予防早期医療創成センター長
平成 29年—現在	名古屋大学大学院医学系研究科 研究科長
平成 28年—30年	Advances in Neuroblastoma Research Association, Asia/Australia/Africa representative
平成 30年—現在	Journal of Biochemistry, Editor-in-Chief
平成 30年—32年	香港中文大学医学部 Clinical Professor (honorary)

## 受賞歴

平成 9年	日本生化学会奨励賞
平成 13年	Folkert Belzer Award (Liu 博士らと共同)