

新規脳リンクプロテイン Bra1 の中枢神経ランビエ絞輪におけるの発現と機能

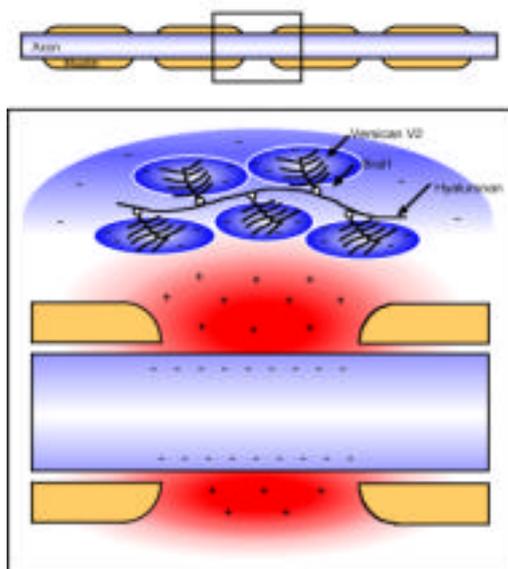
大橋俊孝 (岡山大学大学院医歯学総合研究科・分子医化学)

ヒアルロン酸(HA)結合型の細胞外マトリックス及び細胞膜蛋白質は、HA結合ドメインとして機能するリンクモジュールを持つ。そのうちHA結合型コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPG)はレクティカンプロテオグリカンと呼ばれる。レクティカンファミリーは、Aggrecan, Versican, Neurocan, Brevicanの4遺伝子からなる。Aggrecanは軟骨に豊富に存在し、versicanは比較的広範な臓器に発現し、他の2者は神経系特異的なCSPGとして知られている。しかしながら、Aggrecan, Versicanも含めこれら4遺伝子のCSPGは部位あるいは時期が異なるがいずれも脳に発現していることが観察された¹。このことはレクティカンプロテオグリカンが各々神経系において特異的な機能を果たしていることを示唆している。レクティカンはコアプロテインペプチド鎖のN-末端、C-末端両側において互いに高い相同性をもつ。特にN-末端にある上述のHA結合ドメインの相同性が最も高い。HA結合ドメインのHA結合能については軟骨に非常に豊富なaggrecanを材料として最も解析が進んだ。Aggrecanの生化学的・分子生物学的解析からそのHAへの強固な結合にはリンクプロテインが必要であり、通常軟骨においてはHA/Aggrecan/Link Proteinの会合体として機能すると考えられている。従来リンクプロテインは1遺伝子(Crt11)のみ知られていた。我々は最近中枢神経特異的リンクプロテイン遺伝子Bra1をクローニングし²、Bra1は中枢神経特異的プロテオグリカンversican V2とランビエ絞輪にcolocalizeすることを報告した³。このversican V2-Bra1の組み合わせはAggrecan-Crt11以外で初めて明らかにさ

れた機能的関係であり、特定のレクチカンに特定のリンクプロテインが必要とされることがあることを示している。

ランビエ絞輪は神経の活動電位の発生と跳躍伝導に重要であることが知られている。我々は *Bral1* が絞輪の細胞外部において、ヒアルロン酸に *versican* コアプロテインを固定し、その結果 *versican* コアプロテインに結合している多数のグリコサミノグリカン鎖をランビエ絞輪に蓄積させ陰性に荷電させているのではないかと予想している。即ち、電位依存性 *Na* イオンチャンネルにより *Na* イオンが細胞内外に出入りし活動電位を生ずるための細胞外環境を整えている役割をしていると考えている。我々は絞輪における「細胞外 *Na* イオンプール」という仮説をたて、*Bral1* がその中心的な分子であるのではないかと考えた。

ランビエ絞輪の構造と機能については最近 *Na* イオンチャンネルとそれに関連したランビエ絞輪特異的機能分子が報告されているが、絞輪外のマトリックスについてはあまり詳しくは調べられていない。現在、神経活動電位発生・伝達に与えるヒアルロン酸結合型細胞外マトリックスの生理的重要性を検証中である。



図：ランビエ絞輪外の versican/Bral1/HA 会合体マトリックスのイメージ

¹ Milev et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 247, 207-212.

² Hirakawa et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 276, 982-989.

³ Oohashi et al. *Mol. Cell Neurosci.*, 2002, 19, 43-57