

神経系の発生と再生におけるプロテオグリカンの発現と機能

川野 仁 (東京都神経科学総合研究所・発生形態研究部門)

発生初期の神経路形成にはおびただしい種類の分子が関与することが知られている。それらの中で、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) は神経突起伸長を抑制する作用を持ち、発生初期の神経系において伸長する軸索の障壁として存在することが報告されてきた。しかしながら、以前から CSPG が軸索伸長を促進するという報告もあり、さらに同一の CSPG の作用がニューロンの種類によって異なることも指摘されている。これらの事実は神経系に存在する各種の CSPG が多様な生理機能を有する可能性を示しているが、いまだにその詳細については不明な点が多い。

Margolis らのグループは一連の実験により、発生初期の脳に豊富に存在する CSPG であるニューロカンとフォスファカンが NCAM、L1、TAG-1 などの免疫グロブリンスーパーファミリーに属する神経接着分子群と特異的に結合することを明らかにした。そこで、これらの CSPG と接着分子との局在を胎生期の脳で調べると、大脳新皮質のサブプレートを始めとしてニューロカンの豊富に発現する領域には、L1 陽性の軸索は伸長するが、TAG-1 陽性の線維は進入しない現象が見られた。これに対しフォスファカン陽性の領域には両軸索とも進入していた。細胞培養系で調べてみると、TAG-1 を強制発現させた PC12D 細胞の突起伸長活性はニューロカンによって著しく抑制されるが、逆にフォスファカンによって促進された。これらの作用はアンチセンスオリゴや特異抗体を用いて TAG-1 の機能を阻害すると消失することから、CSPG は TAG-1 を始めとする神経接着分子と異分子間結合することにより、神経路形成に重要

な役割を果たすことが強く示唆された。

さらに、CSPGは軸索再生の阻害因子としても注目を集めている。ほ乳類の中樞神経系では損傷部位に出現する反応性アストログリアがCSやニューロカンの特異的に発現し、軸索再生を阻害する可能性が示されている。実際、CSを分解するコンドロイチナーゼABCで処理すると再生軸索が損傷部位を越えて伸長することが最近報告された。われわれは新生仔(生後1日)の脳において、黒質線条体系ドーパミン線維を外科的に切断する実験を行った。その結果、いったん切断された軸索は反応性アストログリアの存在する領域を活発に伸長し、術後10日目には線条体の線維は正常と変わらないまでに回復していた。この時期の上行性ドーパミン神経路にはCSとニューロカンが豊富に存在することから、この場合の軸索再生にCSPGが阻害的に働いているとは考えにくい。今回の講演では以上の結果を踏まえて、神経系の発生と再生におけるCSPGの機能的意義を考察したい。