

脳損傷時のグリア細胞の動態とプロテオグリカン

和中明生、伊関 憲、萩野 精太、張 玉想、横屋幸彦、森 徹自
(福島県立医科大学 医学部附属生体情報伝達研究所 細胞科学研究部門)

脳損傷はヒトの疾病の中でも最も機能障害が回復しにくい障害の一つである。最も大きな原因として高等動物では中枢神経細胞の再生能力が著しく低いということが挙げられる。近年の神経再生研究の成果を俯瞰すると、神経細胞自体には再生する能力が存在するにも関わらず周囲の環境(グリア細胞)が抑制的に働いているという仮説が有力となってきている。Nogo に代表されるオリゴデンドロサイトの抑制分子が注目されているが、これとは別に同じグリア細胞でもアストロサイトが抑制環境を作り出しているとする研究も多く発表されている。特に損傷部位におけるアストロサイトの反応(グリオシス)は損傷神経にとって再生を阻止する効果が高いことが知られている。しかしこのグリオシス組織による再生阻害の分子基盤については長らく不明なままであった。グリオシス組織では数多くの細胞外基質分子が産生分泌されているが、この中でもコンドロイチン硫酸プロテオグリカンである Neurocan、Phosphacan、NG2 プロテオグリカンなどは押しなべて培養神経細胞の突起伸展を抑制する。すなわちグリオシス組織はこれら抑制性プロテオグリカンを産生分泌することにより組織修復を図ると同時に神経再生を妨げていると考えられる。このような再生阻害プロテオグリカンの発現制御は将来的な遺伝子治療の格好の標的になると考えられるが、これまでグリオシス現象の詳細な分子メカニズムについてはほとんど研究されていないのが実態である。

我々は培養系でのグリオシスモデルを用いて新規転

写調節因子 OASIS を同定した。OASIS は CREB/ATF ファミリーに属する全く新規の蛋白で、実際に凍結脳損傷を与えると損傷部における反応性アストロサイトに発現する。この OASIS の発現パターンと種々のプロテオグリカン類コア蛋白の発現パターンを比較したところ、上記の再生障害プロテオグリカン類のそれと時間的空間的によく相関することを見出した。我々は OASIS の基本的な転写調節能を培養細胞を用いて検討したところ転写活性化能を持っていることも見出した。また OASIS を強制発現させた C6 細胞から得た膜分画はコントロール細胞より神経突起伸張を抑制する。これらの事実を考え合わせると OASIS は損傷脳のグリオーシス組織で再生抑制性プロテオグリカンの発現制御を通じて再生を阻害していると想定される。現在 OASIS の標的分子の検索を行っているところである。

また我々はヘパラン硫酸プロテオグリカンの一種であるシンデカンファミリーについても損傷脳での発現を検討し、シンデカン 1 - 4 が時間的、空間的に協調してグリオーシス組織で発現上昇すること、及びシンデカンがそのシグナル伝達に関与することが知られているヘパリン結合性成長因子であるプレイオトロフィン/HB-GAM や FGF 受容体が同一細胞に共存することも見出した。損傷脳におけるグリオーシス組織は再生障害性のコンドロイチン硫酸プロテオグリカン類だけではなく、おそらく再生促進に機能すると思われるヘパラン硫酸プロテオグリカン類をも発現していることから、損傷局所における複雑な制御が存在することが考えられる。