



硫酸化糖鎖によるオートファジーと軸索再生の制御

○門松健治、坂元一真、尾崎智也、Yuanhao Gong

名古屋大学大学院医学系研究科

一度傷ついた中枢神経軸索は再生しない。その理由は元来の再生能力の弱さに加えて、損傷に伴って発現が誘導される軸索再生阻害因子のためである。特にこの 20 年間は阻害因子の探索と同定に費やされた。阻害因子は、(1) 軸索ガイダンス因子 (Semaphorin、Slit など) (2) ミエリン由来因子 (Nogo、MAG、Omgp) (3) 硫酸化糖鎖 (コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸) に大きく分類できる。中でもコンドロイチン硫酸 (CS) については近年特に注目されている。すなわち、その酵素分解は、脊髄損傷動物モデルの機能回復をもたらす。加えて、幼少時に見られる眼優位性可塑性、記憶消去可塑性などの神経可塑性をも成体に蘇らせることができる。

我々は、CS による軸索再生阻害に際して現れる軸索先端の変形 (dystrophic endball) に注目し、そこから再生阻害の機構に迫ろうとした。その結果、dystrophic endball 形成はオートファゴゾームの蓄積を伴うことが判明した。この現象は *in vitro*、*in vivo* 両方の dystrophic endball 形成で見られた。詳細な解析の結果、この現象はオートファジーが中断されるために起こることが判り、その上流で CS とその受容体 PTPRs の結合が必要であることが分かった。

もう一つ面白い現象として、CS は軸索再生を抑制するが、CS に酷似した構造を示す硫酸化糖鎖へパラン硫酸 (HS) はむしろ促進することが知られている。しかも CS と HS は共通の受容体として PTPRs を持つ。我々は、この機構に迫った。PTPRs との結合様式を解析することにより、天然の CS と HS には独自の暗号が隠されており、それによって正反対の受容体の制御が行われることが判明した。

本講演では、CS と HS という硫酸化糖鎖とその受容体によるシグナルがどのようにオートファジーを制御し軸索再生を制御するか、について議論したい。