

平成 31 年 5 月 7 日

世界初！神経軸索の再生を阻害するメカニズムを解明

名古屋大学大学院医学系研究科分野の 門松 健治 (かどまつ けんじ) 教授、坂元 一真 (さかもと かずま) 助教、尾崎 智也 (おざき ともや) 特任助教の研究グループは、台湾中央研究院の Shang-Cheng Hung 教授、鳥取大学の 田村 純一 (たむら じゅんいち) 教授らと共同で、異なる糖鎖^{注1)}が神経軸索^{注2)}の伸長を制御する分子メカニズムを明らかにしました。特に、コンドロイチン硫酸 (CS)^{注3)}と呼ばれる糖鎖が、脊髄損傷などの外傷や脳梗塞などの虚血の際に、損傷軸索先端部に Dystrophic endball^{注4)}と呼ばれる異常球状構造を誘発して、損傷後の神経軸索再生を阻害してしまうメカニズムを、分子・細胞レベルで、世界で初めて解明しました。

私たちの神経細胞の軸索と呼ばれる部位は、身体の中でいわゆる「送電線」の役目をしており、様々な情報を電気信号で伝達しています。台風などで送電線が切れてしまうことがあります。神経軸索も同じように、外傷などで切断されてしまうことがあります。送電線はすぐに繋ぎ直しができますが、神経軸索は二度と再生できません。それは CS が神経細胞受容体 PTPR σ ^{注5)}を介して、本来、再生能力のある軸索を Dystrophic endball と呼ばれる異常球状構造に変化させてしまい、その再生能力を止めてしまうからです。本研究では、PTPR σ が Cortactin という分子を脱リン酸化^{注6)}し、オートファジー^{注7)}の流れを止めてしまうことが Dystrophic endball の形成要因であることを明らかにしました。今後、このメカニズムの解明により、脊髄損傷や神経変性疾患などへの応用が期待できます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Chemical Biology」(英国時間 2019 年 5 月 6 日 16:00 の電子版)に掲載されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業新学術領域研究「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明(神経糖鎖生物学)」(代表:門松 健治)の支援を受けて、台湾中央研究院、鳥取大学、フィリピン大学らとの国際共同研究により行われました。

世界初！神経軸索の再生阻害機構を解明

ポイント

- 脊髄損傷などでは、神経軸索が切断され回路が断絶されることで麻痺などの後遺症が残る
- 切断された神経軸索が再生機能失うメカニズムは不明であった
- 神経軸索の伸長を制御する2つの糖鎖の作用機構を解明した
- オートファジーの停滞が軸索再生阻害の原因であることを明らかにした
- 脊髄損傷などの軸索損傷における新しい治療標的分子を同定した

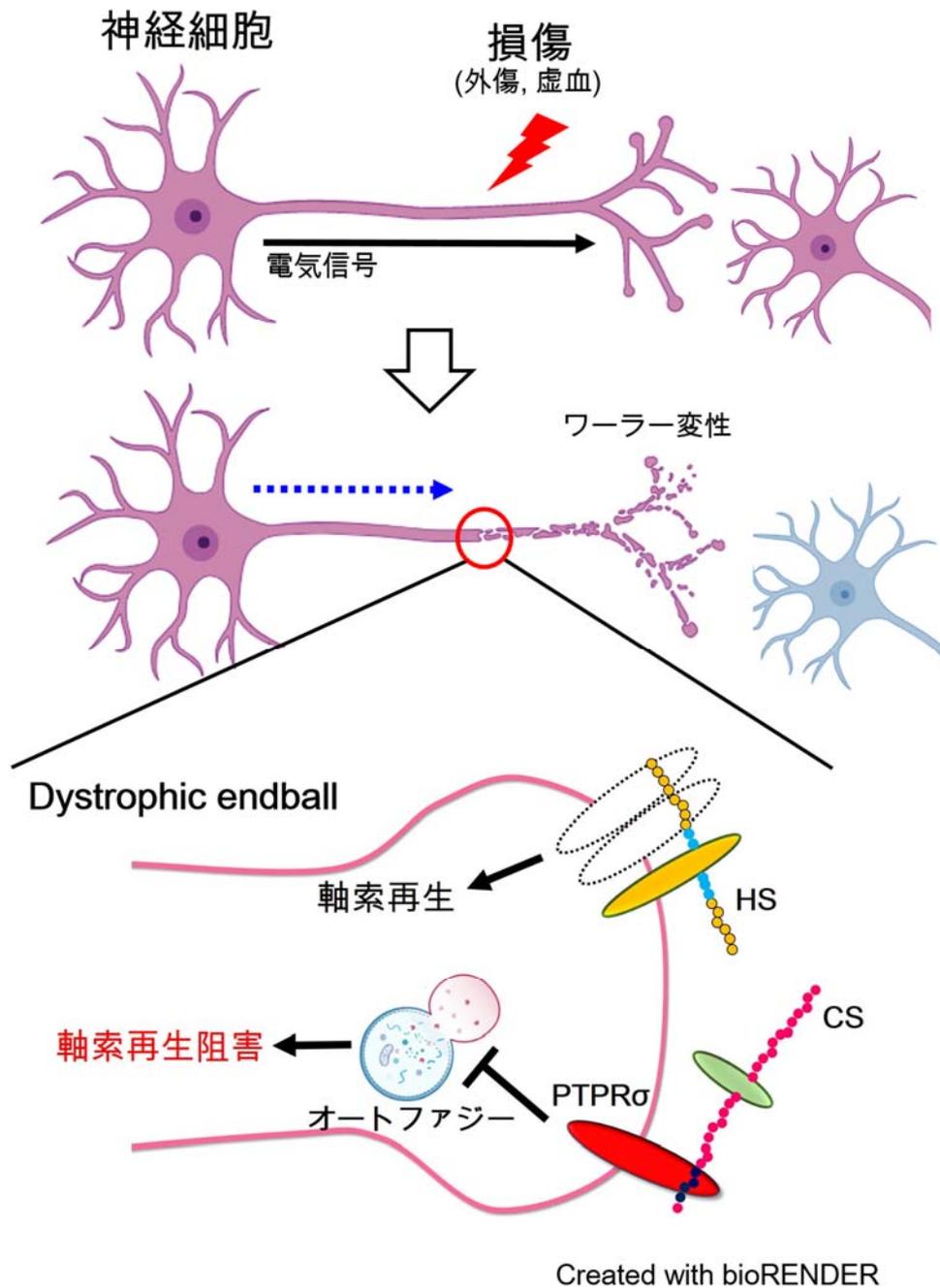
1. 背景

私たちヒトの神経回路は全長で 50 万キロメートルにも及びます。この神経回路を形成しているのが神経細胞の軸索です。

このように長大な神経回路は、外傷などにより容易に切断されてしまいます。例えば、脊髄損傷などがこれに当てはまります。神経細胞の一番遠くの先端は、ワーラー変性^{注 8)}と呼ばれる変性を起こしますが、近い先端（細胞体側）はまだ生きており、神経軸索は再伸長を試みます。しかし、中枢神経系の神経軸索はこの再生が強力に阻害されます【図、参照】。この結果、神経回路は永続的に断絶され、患者には麻痺などの後遺症が残ることになります。この原因がコンドロイチン硫酸（CS）という糖鎖です。CS は神経細胞受容体 PTPR σ に結合し、神経先端部に Dystrophic endball という異常球状構造を誘導してしまうからです。一方へパラン硫酸（HS）と呼ばれる糖鎖は軸索を伸長させますが、奇妙なことに、CS は HS と構造が極めてよく似ており、同じ受容体 PTPR σ に結合します。しかしながら、どのようにこれら 2 つのよく似た糖鎖が正反対の働きをするのか、長い間、不明でした。

2. 研究成果

研究チームは、まず、様々な構造と長さを持った一連の HS、CS を化学合成しました。これらを用いた解析の結果、HS は多数の PTPR σ と同時に結合できるため、この受容体を多量体^{注 9)}にし、CS は一つ、もしくは、ごく少数の PTPR σ としか同時に結合できないために、受容体を単量体^{注 9)}にすることを明らかにしました。この PTPR σ の状態の違いが、神経細胞に全く正反対の命令を送っていたのです。研究チームは、さらに、CS により PTPR σ の酵素活性が上がり、細胞内の Cortactin という分子を脱リン酸化することを明らかにしました。リン酸化 Cortactin はオートファジーを完了させるのに必須の分子です。その結果、軸索内のオートファジーが中断され、軸索伸長が抑制され、損傷軸索の象徴の一つである軸索末端の球状物 Dystrophic endball が形成されることを明らかにしました【図、参照】。



3. 今後の展開

本発見の重要なところは、CS-PTPR σ -cortactin-autophagy 経路という軸索伸長阻害のメカニズムを明らかにしたことです。これにより神経損傷に対する有効な治療標的分子が明らかになりました。例えば、HS オリゴ糖、PTPR σ 阻害剤などは候補薬となる可能性があります。もう一つの重要な点は、本発見は、パーキンソン病やアルツハイマー病など神経変性疾患の機構解明にも一石を投じる可能性があることです。何故なら、オートファジーの中断はこれらの病気でもよく見られるからです。

また、この研究は医学と化学、日本と台湾という学際・国際共同研究があって初めて成功したといえます。この分野に限らず、今後もこのような共同研究が盛んに行われることを期待します。

4. 用語説明

1. 糖鎖

ブドウ糖（グルコース）などの糖が直鎖状あるいは分岐上に連なった生体高分子

2. 神経軸索

神経細胞の情報の出力を担う神経突起。多くの場合一つの神経細胞は一本の神経軸索を持つ

3. コンドロイチン硫酸（CS）・ヘパラン硫酸（HS）

生体内に見られる長大な直鎖状糖鎖。二糖の繰り返し構造で様々な割合に硫酸化されている

4. Dystrophic endball

切断を受けた神経軸索の先端に見られる球状構造。1928年に神経解剖学者 Santiago Ramon y Cajalに見出され、軸索再生阻害の原因であるとされてきたが、形成機序はこれまで不明であった

5. PTPR σ

受容体型チロシンフォスファターゼに属する細胞表面タンパク質。細胞外のCS・HSを認識する神経細胞受容体。単量体化で細胞内チロシンフォスファターゼ活性が上昇し、多量体化で消失する

6. リン酸化・脱リン酸化

タンパク質翻訳後修飾の一つ。リン酸化・脱リン酸化により、タンパク質の活性が制御される

7. オートファジー

細胞内品質管理機構の一つ。オートファゴソームと呼ばれる膜構造が、不要となったタンパク質・細胞内小器官を包み込む。オートファゴソームはライソゾームと融合し、内容物が分解される

8. ワーラー変性

神経軸索が切断され、細胞体との連続性が断たれたときにおこる神経変性。切断部より末梢側が変性・脱落する

9. 多量体化・単量体化

ここでは、複数のPTPR σ 分子が一つにまとまった状態を多量体化、一つ一つバラバラになった状態を単量体化という

5. 発表雑誌

雑誌名：Nature Chemical Biology (英国時間 2019年5月6日16:00の電子版)

論文タイトル：Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR σ -cortactin axis.

著者：Kazuma Sakamoto^{1,†}, Tomoya Ozaki^{1,†}, Yen-Chun Ko^{2,†}, Cheng-Fang Tsai^{2,†}, Yuanhao Gong¹, Masayoshi Morozumi^{1,3}, Yoshimoto Ishikawa^{1,3}, Kenji Uchimura^{1,**}, Satomi Nadanaka⁴, Hiroshi Kitagawa⁴, Medel Manuel L. Zulueta^{2,5}, Anandaraju Bandaru², Jun-ichi Tamura⁶, Shang-Cheng Hung^{2,7*} & Kenji Kadomatsu^{1*}

†, These author contributed equally to this work.

*, Corresponding authors

所属：Departments of ¹Biochemistry and ³Orthopedics, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan. ²Genomics Research Center, Academia Sinica, No. 128, Section 2, Academia Road, Taipei 115, Taiwan.

⁴Laboratory of Biochemistry, Kobe Pharmaceutical University, Higashinada-ku, Kobe, 658-8558, Japan. ⁵Institute of Chemistry, College of Science, University of the Philippines, Diliman, Quezon City 1101, Philippines. ⁶Department of Life and Environmental Agricultural Sciences, Faculty of Agriculture, Tottori University, Tottori 680-8551, Japan. ⁷Department of Applied Science, National Taitung University, 369, Section 2, University Road, Taitung 95092, Taiwan. **Present address: Unite de Glycobiologie Structurale et Foncitonnelle, Univesite des Science et Technologies de Lille 1, 59655 Villeneuve d'Ascq cedex, France.

DOI : 10.1038/s41589-019-0274-x.

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nat_Chem_20190507en.pdf