

日米科学技術協力事業「脳研究」分野
平成22年度共同研究者派遣実施報告書 [研究分野:(4)その他]

1. 所属機関・職名・氏名：生理学研究所 分子生理研究系・特任助教・吉村 武
2. 研究課題名：髄鞘形成に関与するN-結合型糖鎖の解析
3. 米国側研究機関・共同研究者：Neurosciences, Cleveland Clinic・
Dr. Bruce D. Trapp
4. 派遣期間：平成22年 7月14日～平成22年 8月14日
(平成22年 7月18日～平成22年 7月26日は研究中断)

5. 研究の概要，成果および意義（1000字）：

髄鞘はグリア細胞が神経軸索を何重にも取り囲んだ構造である。髄鞘は跳躍伝導を誘導し伝導速度を飛躍的に上昇させるだけでなく、髄鞘形成後も軸索蛋白質の局在や軸索径などを調節している。発達期における末梢神経系の軸索-髄鞘間相互作用の阻害は、早期発症型末梢神経障害の原因の1つである。これは現在同定されている静的な蛋白質複合体による結合などで説明されている。しかし、髄鞘形成後の動的な軸索機能の調節は説明できない。我々は、より動的な結合を可能とする糖鎖-蛋白質結合に注目してこの問題に取り組んでいる。

本研究では、末梢神経系の髄鞘蛋白質の約50%を占める発現量の非常に高いMyelin protein zero (P0)の糖鎖に着目した。P0は末梢神経障害の1つであるシャルコー・マリー・トゥース病(CMT)の原因遺伝子であり、また、1箇所しかないN-結合型糖鎖付加部位およびその周辺などの変異は遅発型CMTの原因となることが知られている。P0の糖鎖構造を調べるために、ブタ末梢神経系からP0を精製し、そこに付加されているN-結合型糖鎖の構造を調べた。6種類の主な糖鎖構造を同定し、1つが中性糖鎖で、その他は硫酸化糖鎖であることを見出した。硫酸化されたグルクロン酸残基を有するHNK-1糖鎖を有する構造も2種類同定された。HNK-1糖鎖は神経発生や脳機能発現に重要な役割を担うことが知られていることから、末梢神経系の髄鞘においてHNK-1糖鎖を持つP0が重要な役割を担うと考えられる。

米国側共同研究者Trapp博士はP0と関連が示唆されているproteolipid protein (PLP)の代わりに中枢神経系にP0を発現するトランスジェニックマウスを所有しており、PLPのノックアウトによる軸索変性をP0の発現により機能回復させることが出来ないどころか増悪させたと報告している(Yin et al., J Cell Biol., 2006)。このマウスの中枢神経系髄鞘を精製し、そこに含まれているN-結合型糖鎖を調べたところ、硫酸化糖鎖は殆ど見られなかった。ゆえに、P0を中枢神経系に発現させても本来P0に付加されるN-結合型糖鎖が付加されていないことが示唆された。P0に正しい糖鎖が付加されていないことでP0が本来の機能を果たせない可能性がある。

本研究から、P0に付加されている硫酸化糖鎖がその機能に重要な役割を担うことが示唆された。今後も引き続き共同研究を行い、同定した個々の糖鎖構造の生理的意義を検討する予定である。

6. その他（実施上の問題点，特記事項）

J-1ビザ取得のため、平成22年 7月18日～平成22年 7月26日に研究を中断した。

参考資料があれば、添付ください。