

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脳21 (2001.04) 4巻2号:110～114.

【神経相互接着ダイナミクスとその異常】
神経系における細胞接着因子の多様な機能

吉田成孝

神経系における細胞接着因子の多様な機能

よしだ しげたか 旭川医科大学解剖学第一 (〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1)
 吉田成孝 E-mail: syoshida@asahikawa-med.ac.jp

細胞接着は多細胞生物が形をなす上で必須の機能である。神経系は特に多様な種類、形態の細胞が複雑に組み合わされて形成されている。なかには、中枢神経にしか存在しないような構造（血液脳関門など）や、シナプスやミエリンといった神経系に極めて特異的な構造があり、それだけ、神経系には多くの接着構造が複雑な組み合わせで存在している。すなわち、神経系においては接着構造が極めて重要で、その異常が重篤な病態につながるものと容易に想像される。この顕著な例が Strickland のグループにより示された、細胞外マトリックスであるラミニンの重要なはたらきである。彼らは、tissue plasminogen activator

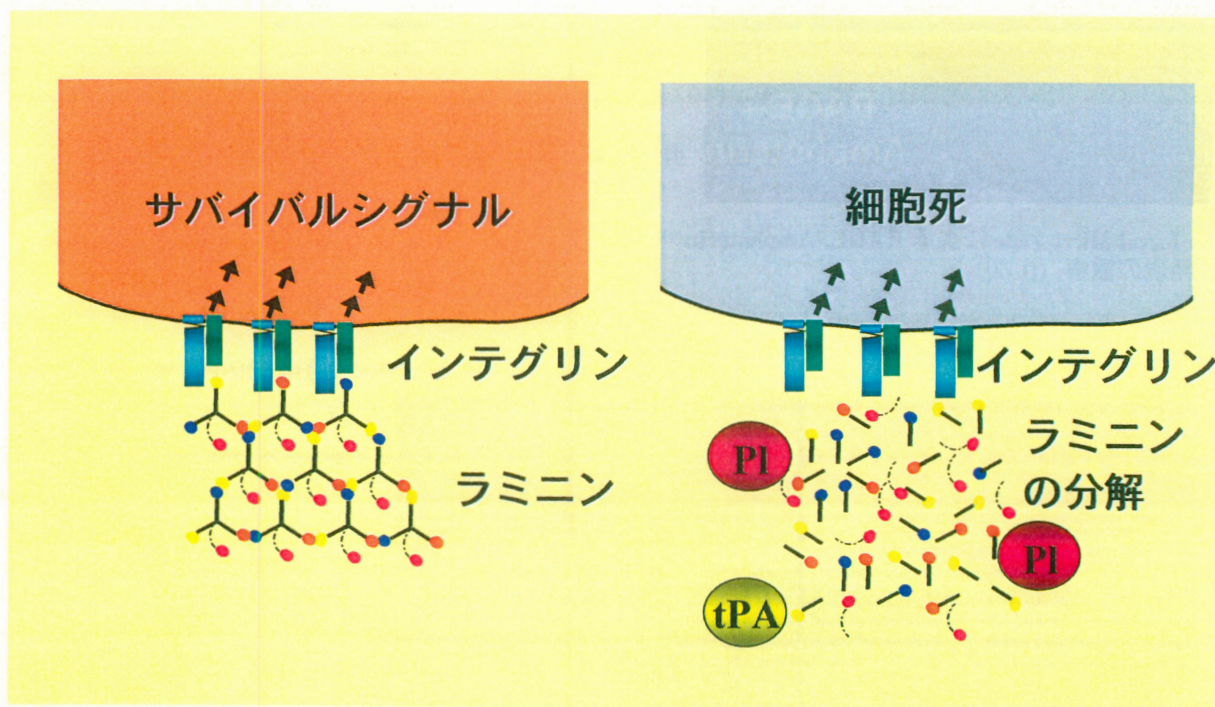


図1 海馬の錐体細胞が過興奮に至ったときのラミニンの機能

錐体細胞が過興奮に陥っても tPA などのプロテアーゼが活性化されず、ラミニンが保たれていれば細胞死は起こらない(左)が、tPA の活性化によりプラスミノゲンがプラスミンになると、ラミニンが分解され細胞死に陥る。
 PI: plasmin, tPA: tissue plasminogen activator

神経系における細胞接着因子の多様な機能

(tPA), プラスミノゲンのノックアウト動物および、抗ラミニン抗体を用いて、海馬錐体細胞が過興奮に陥った際に海馬内の tPA の活性化によりプラスミノゲンがプラスミン (Pl) に活性化され、これがラミニンを分解することで錐体細胞の細胞死が生じることを明らかとした。ラミニンはインテグリンなどの細胞接着因子に結合していることより、このような接着因子によるシグナル伝達が細胞の生死を決める重要な役割をはたしていると考えられる (図1)。

神経伝達の場合であるシナプスにも NCAM, カドヘリン, neuroligin や L1 といったさまざまな細胞接着因子が存在し、シナプス伝達に大きな関与をしていると考えられる。さらにシナプスは、刺激に応じて柔軟に変化する可塑性に富んでいる。このような変化には、シナプスを接着している細胞接着因子が tPA やニューロプシンなどのプロテアーゼにより分解、修飾を受けることが重要である。こうして、シナプス形態

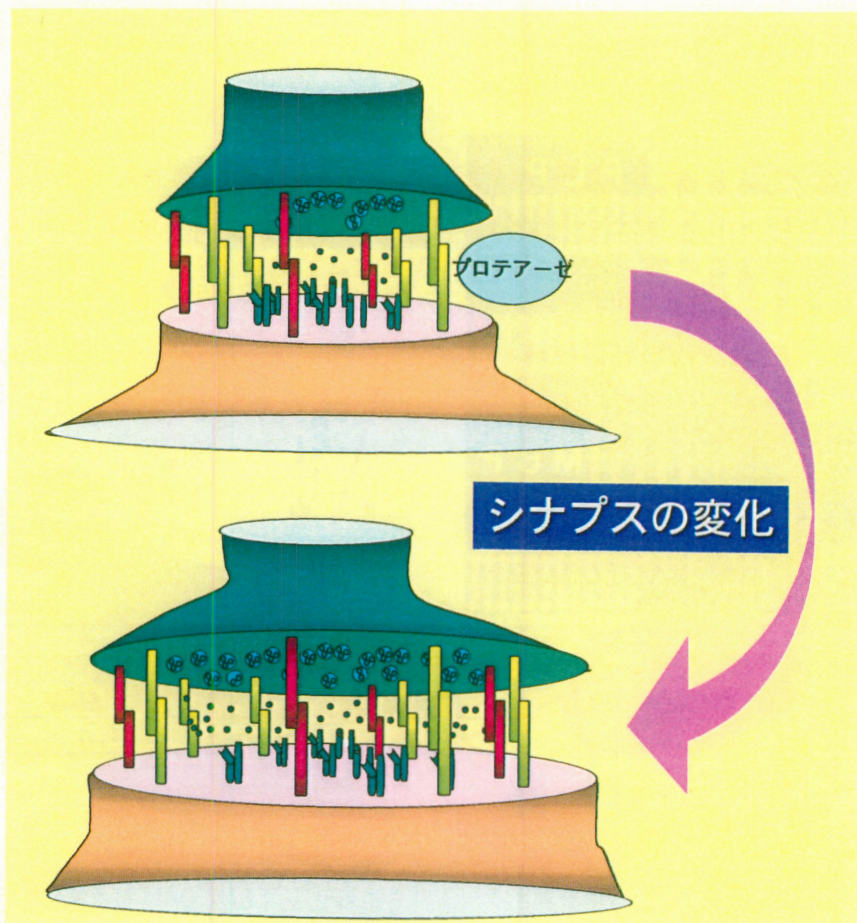


図2 シナプスにおける細胞接着因子と細胞外プロテアーゼの機能

シナプスには NCAM, カドヘリン, neuroligin や L1 などの細胞接着因子が豊富に存在している。強い刺激によりシナプス強化が生じる際には細胞外プロテアーゼによるこれらの接着因子の分解、修飾が生じシナプス形態を始めたとする変化が起こる。

神経相互接着ダイナミクスとその異常

の変化が生じシナプス伝達効率が変化するものと考えられる (図2)。

ミエリンは脊椎動物の神経系にのみ存在する極めて特徴的な構造である。このミエリンを形成するのが中枢神経系ではオリゴデンドロサイト、末梢神経系ではシュワン細胞である。ミエリンは電子顕微鏡で観察すると軸索の周りをバウムクーヘンで囲ったような構造としてみられる。これは、オリゴデンドロサイトもしくはシュワン細胞の非常に薄い細胞質およびその細胞膜が軸索の周りに幾重にも巻き付いてできている構造である。この接着はミエリン塩基性蛋白質 (myelin basic protein; MBP) と proteolipid protein (PLP) により形成され、それぞれ細胞膜の細胞内同士、細胞外の細胞膜同士を接着させ周期線、周期内線を構成している (図3)。末梢神経での周期内線は PLP の代わりに P0 により形成されている (これについては、本号早坂の総説に詳しい)。マウスでは MBP の欠失による *shiverer* 変異がよく知られている。また、ヒトの PLP の変異は Pelizaeus-Merzbacher 病の病因である。この疾患は伴性遺伝で、高度のミエリン化欠失による

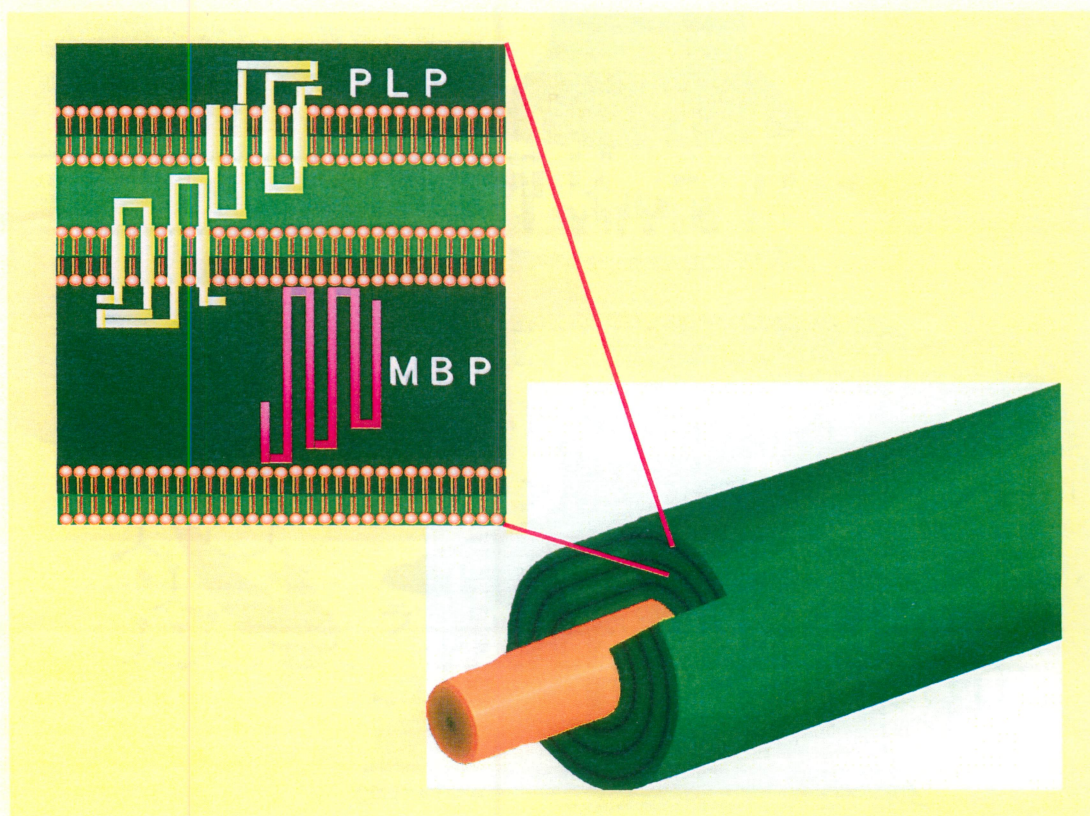


図3 ミエリンを形成する接着因子

中枢神経系のミエリンはオリゴデンドロサイトの菲薄化した細胞質とその細胞膜がらせん状に軸索を取り巻くことで形成されている。細胞質内で細胞膜を接着させているのがMBPで周期線 (濃い緑) を形成し、細胞外ではPLPが接着にはたらき、周期内線 (薄い緑) を形成する。

神経系における細胞接着因子の多様な機能

眼振，四肢麻痺，運動失調，発達遅延が生じる。

軸索とミエリンとの間にも，当然のことながら細胞接着因子が重要なはたらきをしている。ミエリン化にはL1が重要な役割を果たしており，これについては，本号伊藤の総説に詳述してある。さらに，ミエリンに特異的に発現する myelin-associated glycoprotein (MAG) もミエリン化に重要なはたらきをしていると考えられる。現在までにMAGが軸索上のどの分子と結合しているかは明らかにされていない。また，MAGは最近同定されたnogoと共に中枢神経系においてミエリンの軸索伸長を妨げる因子として注目されている。

このような細胞接着構造が生理的な機能にとどまらずさまざまな疾患においても重要であるので，治療のターゲットとしてもこれからさらに注目されていくものと思われる。

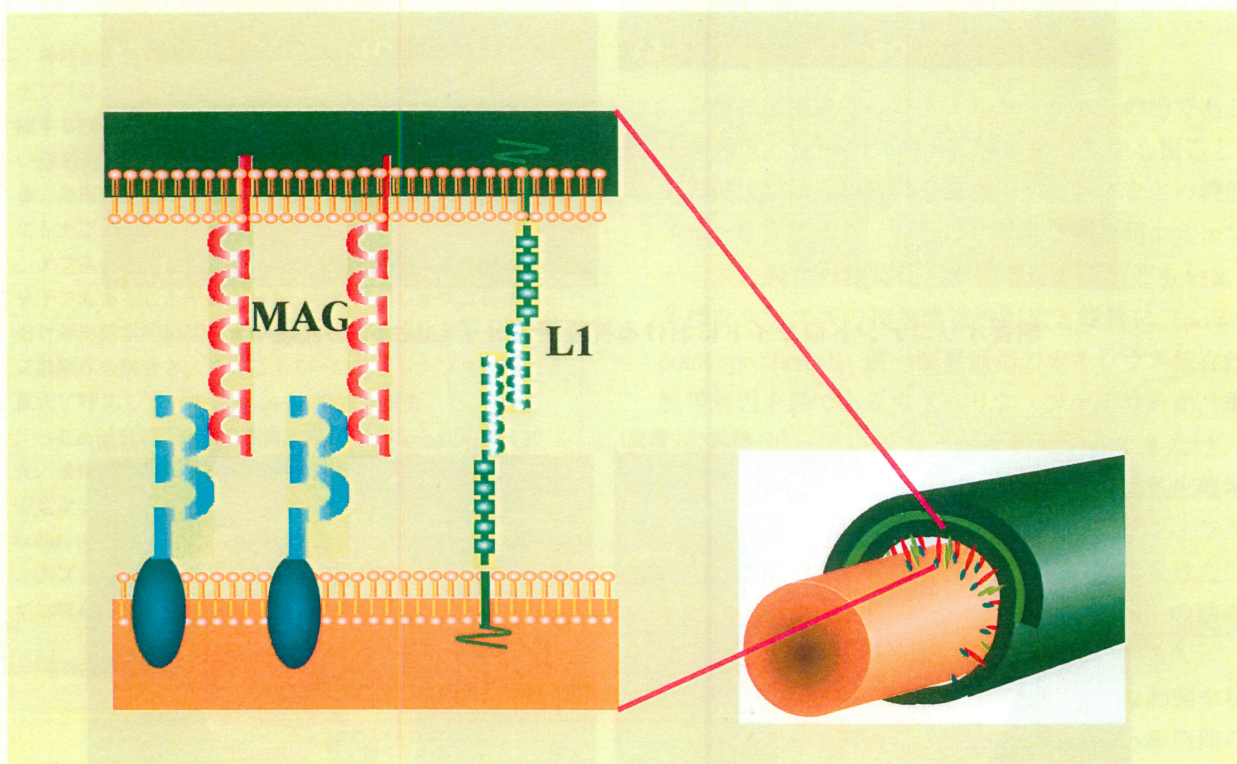
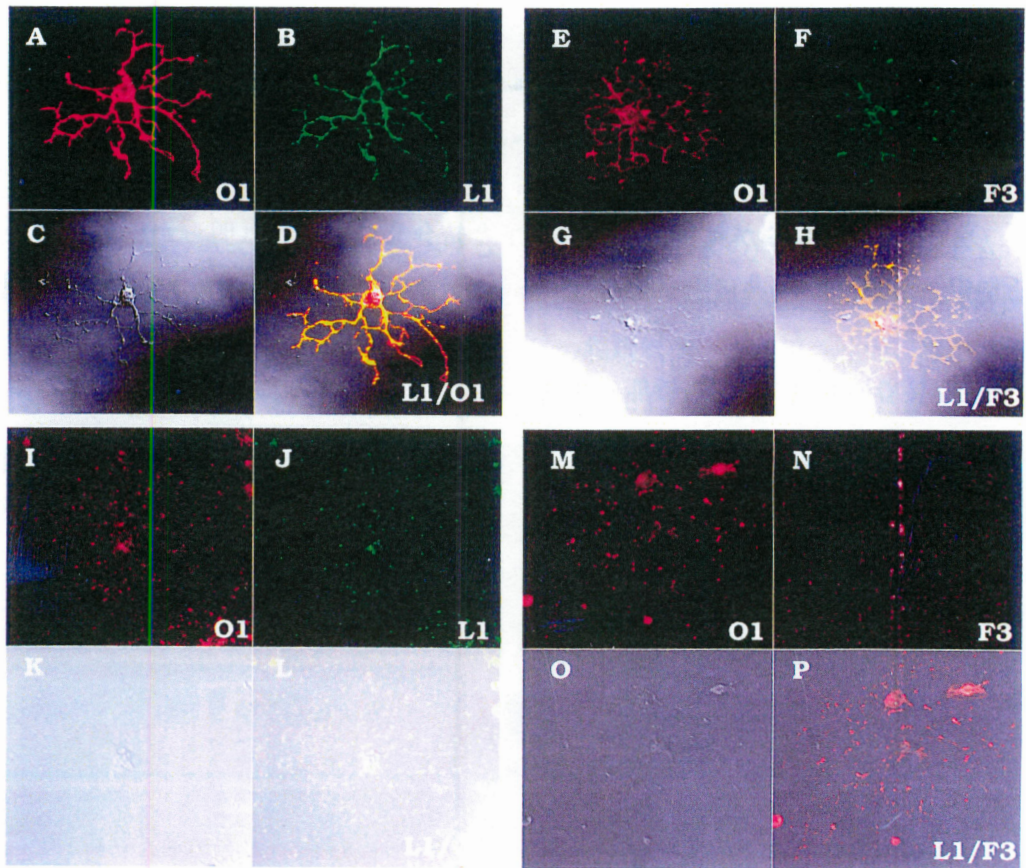
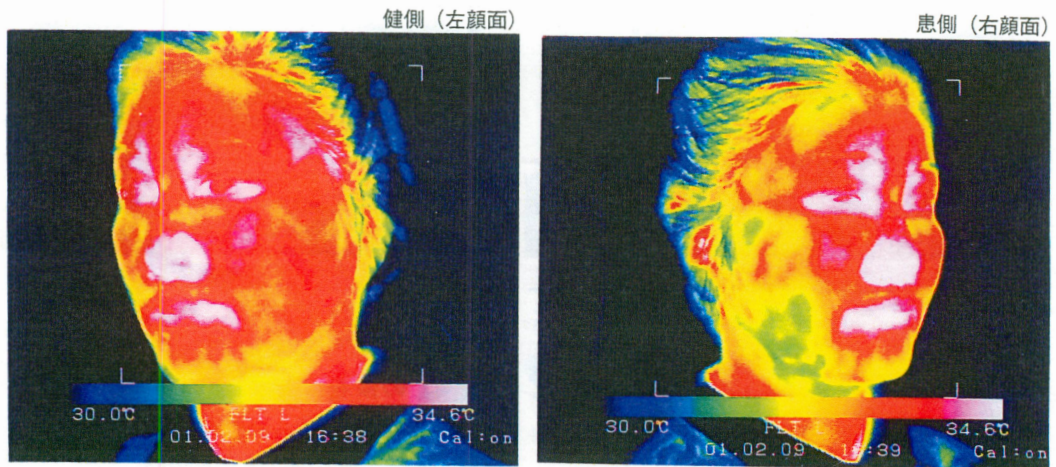


図4 ミエリンと軸索との接着

ミエリンと軸索とはMAGやL1により接着されている。現在のところ軸索側でMAGと接着している分子は明らかにされていない。



培養オリゴデンドロサイトにおける神経接着分子L1とF3の発現 (p. 19)



Wallenberg 症候群のサーモグラフィー所見 (p. 69)