

研究プロジェクト名

中枢神経の損傷後再構築の分子基盤



Molecular Basis of Post-injury Reorganization of the Central Nervous System

大学院医学系研究科・教授

門 松 健 治
Kenji Kadomatsu



かどまつ けんじ プロフィール

1982年 九州大学 卒業
1988年 九州大学単位取得 退学
1989年 医学博士

研究経歴

1982年 福岡市立こども病院医員 九州大学医学部附属病院医員
1988年 鹿児島大学医学部 助手
1993年 名古屋大学医学部 助手
1994年 名古屋大学医学部 講師
1996年 名古屋大学医学部 助教授（第一生化学）
2004年～ 名古屋大学医学部 教授

研究分野

生化学、分子生物学、糖鎖生物学。とくに、成長因子ミッドカイン免疫グロブリンスーパーファミリーに関する糖蛋白ベイスジンそしてケラタン硫酸に関して、神経、癌、炎症を中心にした研究

受賞歴、レクチャーシップなど

1997年 日本生化学会奨励賞
2001年 Folkert Belzer Award (Liu博士らと共同)

それがケラタン硫酸の生合成に中枢神経特異的に必須であることを明らかにした。つまり、GlcNAc 6ST-1遺伝子のノックアウトマウスによって脳でのケラタン硫酸欠失マウスを作製できたわけである。2番目の分子、成長因子ミッドカイン (MK) も私たちによって発見された。最近、虚血性脳神経細胞死をMKによって治療できることを見出した。3つめの分子は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜糖蛋白ベイスジン (Bsg) である。この分子も当研究室で発見し、ノックアウトマウスは記憶学習能の低下と進行性網膜変異症を示すことを明らかにしてきた。

中枢神経の損傷後再構築の総合的な解明が本研究の眼目である。そして、このことの価値の大きな部分は、3種の個々の分子の魅力に依存する。ケラタン硫酸欠失マウスは世界的にも初めてのモデルである。同じグリコサミノグリカンの中でも神経損傷時に誘導されるコンドロイチン硫酸は、神経再生に関して負の制御をすることが注目され、それを消化する酵素の臨床応用が今、治験段階にある。本研究は、グリコサミノグリカンの種類になる機能的分担を含め、神経再構築におけるこの複合的糖鎖の機能に新たな光を当てる。MKで注目されるのはその細胞遊走促進活性、細胞死抑制活性と結合糖鎖である。私たちは今までにMKがヘパラン硫酸 (特に多硫酸化されたドメイン) とコンドロイチン硫酸 (特にE型) に強く結合することを報告してきた。この3分子ともに損傷時に誘導が起こる。MKとの細胞死抑制活性は特に神経で顕著であることを考え合わせると上述のケラタン硫酸の誘導とともに、これら分子群の有機的な機能の融合の可能性が期待される。Bsgについてはとくに細胞外マトリックスを消化する酵素MMP (マトリックスメタプロテアーゼ) をBsgが誘導することが注目される。神経損傷に際して、グリア細胞 (アストログリア、ミクログリア) の活性化と遊走がおこる。上述のケラタン硫酸、MKに加えてBsgがこのことに重要な役割を果たすと予想される。本研究が可能になった背景には、これら分子の遺伝子ノックアウト (KO) マウスが中枢神経損傷モデルとして有用である可能性が期を一にして判明したことがある。カテゴリーの異なる3分子を通じた解析により中枢神経の損傷時再構築の分子基盤の一部を総合的に解明できれば、得られる結果のいくつかは臨床応用への有力な基盤を与える成果として期待できる。

高等研究院の魅力は何といっても学部を超えて優れた研究が集結するところにある。その末席に座して貴重な情報の交換ができることを大いに期待している。

脳梗塞や交通事故などによる中枢神経損傷者は現代文明社会では増加の一途をたどることが避けられない社会問題であり、かつ個人のレベルでもQuality of lifeに直結するだけに深刻である。その予防には食生活の改善から社会制度の改革まで多岐にわたる方策の必要があるが、いざ損傷が起こった後の治療となると医学の責任が重くなる。

かつて再生は不可能といわれていた神経にも

再生能があることが判ってきて、近年では神経幹細胞を用いた再生医療にわずかばかりに曙光を見出しつつあるというのが現状である。しかしながら、この再生機構を含めて損傷時の中枢神経の再構築の機構は未だほとんど分子レベルの解明に至っていない。この機構の解明なしに、治療への過剰な期待は無謀であると思われる。

私たちはN-アセチルグルコサミンに硫酸基を転位する酵素 (GlcNAc6ST-1) をクローニングし、

