

- 3) Li, Q.L., Ito, K., Sakakura, C., Fukamachi, H., Inoue, K., Chi, X.Z., Lee, K.Y., Nomura, S., Lee, C.W., Han, S.B., Kim, H. M., Kim, W.J., Yamamoto, H., Yamashita, N., Yano, T., Ikeda, T., Itohara, S., Inazawa, J., Abe, T., Hagiwara, A., Yamagishi, H., Ooe, A., Kaneda, A., Sugimura, T., Ushijima, T., Bae, S. C., & Ito, Y. (2002) *Cell*, 109, 113–124.
- 4) Prives, C. & Hall, P.A. (1999) *J. Pathol.*, 187, 112–126.
- 5) Vousden, K.H. & Lu, X. (2002) *Nat. Rev. Cancer*, 2, 594–604.
- 6) Yamada, C., Ozaki, T., Ando, K., Suenaga, Y., Inoue, K., Ito, Y., Okoshi, R., Kageyama, H., Kimura, H., Miyazaki, M., & Nakagawara, A. (2010) *J. Biol. Chem.*, 285, 16693–16703.
- 7) Wu, D., Ozaki, T., Yoshihara, Y., Kubo, N., & Nakagawara, A. (2013) *J. Biol. Chem.*, 288, 1353–1364.
- 8) van der Deen, M., Akech, J., Lapointe, D., Gupta, S., Young, D.W., Montecino, M.A., Galindo, M., Lian, J.B., Stein, J.L., Stein, G.S., & van Wijnen, A.J. (2012) *J. Biol. Chem.*, 287, 4503–4517.
- 9) Browne, G., Nesbitt, H., Ming, L., Stein, G.S., Lian, J.B., McKeown, S.R., & Worthington, J. (2012) *Br. J. Cancer*, 107, 1714–1721.
- 10) Sase, T., Suzuki, T., Miura, K., Shiiba, K., Sato, I., Nakamura, Y., Takagi, K., Onodera, Y., Miki, Y., Watanabe, M., Ishida, K., Ohnuma, S., Sasaki, H., Sato, R., Karasawa, H., Shibata, C., Unno, M., Sasaki, I., & Sasano, H. (2012) *Int. J. Cancer*, 131, 2284–2293.
- 11) Akech, J., Wixted, J.J., Bedard, K., van der Deen, M., Hussain, S., Guise, T.A., van Wijnen, A.J., Stein, J.L., Languino, L.R., Altieri, D.C., Pratap, J., Keller, E., Stein, G.S., & Lian, J.B. (2010) *Oncogene*, 29, 811–821.
- 12) Westendorf, J.J., Zaidi, S.K., Cascino, J.E., Kahler, R., van Wijnen, A.J., Lian, J.B., Yoshida, M., Stein, G.S., & Li, X. (2002) *Mol. Cell. Biol.*, 22, 7982–7992.
- 13) Ozaki, T., Wu, D., Sugimoto, H., Nagase, H., & Nakagawara, A. (2013) *Cell Death Dis.*, e610.

尾崎 俊文<sup>1</sup>, 中川原 章<sup>2</sup>, 永瀬 浩喜<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>千葉県がんセンター研究所  
DNA 損傷シグナル研究室,

<sup>2</sup>千葉県がんセンター研究所がん先進治療研究室,

<sup>3</sup>千葉県がんセンター研究所がん遺伝創薬研究室)

A novel role of RUNX2 in the regulation of p53-dependent DNA damage response

Toshinori Ozaki<sup>1</sup>, Akira Nakagawara<sup>2</sup> and Hiroki Nagase<sup>3</sup>  
(<sup>1</sup>Laboratory of DNA Damage Signaling, Chiba Cancer Center Research Institute, 666-2 Nitona, Chuoh-ku, Chiba 260-8717, Japan; <sup>2</sup>Laboratory of Innovative Cancer Therapeutics, Chiba Cancer Center Research Institute; <sup>3</sup>Laboratory of Cancer Genetics, Chiba Cancer Center Research Institute)

投稿受付：平成 23 年 3 月 25 日

## 特異的リガンドによる小胞体蓄積 GPCR の細胞膜への搬出

### 1. はじめに

G タンパク質共役型受容体 (G protein-coupled receptor : GPCR) は、ヒトの場合 900 種類以上の遺伝子から構成される巨大なファミリーであり、認知・感覚、循環調節、内分泌代謝、生体防御など生体内においてきわめて多彩な機能を担う。GPCR が正常に機能を発揮するためには、特異的リガンド結合を介した共役 G タンパク質の活性化はもとより、小胞体 (endoplasmic reticulum : ER) において合成されたものが滞りなく搬出され、細胞膜に十分量が発現することが重要である。実際に、遺伝的変異を持つ GPCR が ER に蓄積し、これに起因した生理機能の低下が疾患を引き起こす例がいくつか見いだされており (表 1), 治療法の開発が待ち望まれている。現在, こうした変異 GPCR の ER 蓄積は立体構造の形成異常が主因と考えられているが, 先行研究によると, ある種の特異的リガンドは細胞膜を透過して ER 内でこうした受容体と結合することにより形成異常を軽減させ, 細胞膜への受容体発現量を増加させることで結果的に生理機能を回復させることができるという。このような作用を有する化合物は薬理的シャペロン (ファーマコロジカルシャペロン) と呼ばれ, GPCR の ER 蓄積が引き起こす各種疾患に対する有効な治療戦略の一つとして注目されている<sup>1,2)</sup>。本稿では, ER で合成された GPCR が ER から搬出されるのに重要とされる構造上の特徴と, これら重要な箇所に変異を有した GPCR の ER 蓄積を回避させるために, 特異的リガンドの薬理的シャペロンとしての有効性について筆者らの研究成果を紹介する。

### 2. 薬理的シャペロンによる ER 蓄積 GPCR の細胞膜発現

GPCR のような膜タンパク質は, 翻訳後に ER 膜に埋め込まれてすぐにそのアミノ酸配列に応じた固有の立体構造に折りたたまれる。この過程はフォールディングと呼ばれ, タンパク質は熱力学的に最も安定な立体構造をとる。ER 内ではフォールディングに先立ち N 型糖鎖付加やジスルフィド結合などの翻訳後修飾が起り, より機能的な構造へと導かれた後に ER から搬出されて最終的に細胞膜へと輸送される。しかしながら, 感染, 薬剤などによる種々

表 1 GPCR の ER 蓄積による機能欠損が病因となる疾患と薬理的シャペロン

先天的遺伝子変異により ER に蓄積する GPCR と、その機能欠損により引き起こされる疾患や異常、および開発中の薬理的シャペロンの例を示す。

GPCR	疾患または異常	薬理的シャペロンの例
バソプレシン V2 受容体	腎性尿崩症	Satavaptan, relcovaptan, VPA-985, YM087, tolvaptan, OPC31260
ロドプシン	網膜色素変性症	9-cis-retinal, 11-cis-7-ring retinal, vitamine A palmitate
$\delta$ -オピオイド受容体	疼痛	Naltrexone
甲状腺刺激ホルモン受容体	先天性甲状腺機能低下症	—
メラノコルチン 3 受容体 メラノコルチン 4 受容体	肥満症	ML00253764
卵胞刺激ホルモン受容体	卵巣不全	Org41841
黄体形成ホルモン受容体	男性仮性半陰陽	—
カルシウム感知受容体	家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症	NPS R-568
メラノコルチン 1 受容体	赤髪や皮膚がん傾向	NBA-A
メラノコルチン 2 受容体	家族性グルココルチコイド欠損症	—
エンドセリン B 受容体	ハンチントン病	—
ケモカイン受容体 5	HIV-1 感染に対する抵抗性	—
ヒトゴナドトロピン放出ホルモン受容体	低ゴナドトロピン性機能低下症	IN3, IN30, Q89, A177775, TAK-013

のストレスや遺伝子の変異などによってフォールディング効率が低下するとこれが欠陥タンパク質蓄積の要因となり、場合によっては、これらは細胞内で凝集し細胞毒性をもたらす。このような事態を回避するため、細胞は ER 内にタンパク質の品質管理機構なるものを備え、異常構造と判断したタンパク質を ER にとどめて、その後ユビキチン-プロテアソーム系やオートファジーによって積極的に分解する (図 1)。この品質管理機構の破綻は、アルツハイマー病やプリオン病などのフォールディング異常病と総称されるさまざまな神経変性疾患の原因となる。また、ER 品質管理機構が厳密であるがゆえに、機能を保持しているにも関わらず、軽微なアミノ酸変異が構造的異常と判断されて ER にとどめられ、本来の機能を発揮できずに重篤な疾患を来す例が数多く知られている。たとえば、バソプレシン V2 受容体 (V2R) の 62~64 番アミノ酸欠損変異は、受容体の ER 蓄積に伴う機能欠損のために腎性尿崩症を発症する。他にもいくつかの GPCR において、表 1 に示すような重篤な疾患や異常との関わりが明らかにされている<sup>1,3)</sup>。ところで、こうした疾患に対し、特異的リガンドが ER に蓄積した受容体に作用し、そのフォールディン

グ効率を向上させることで細胞膜への輸送を促し、結果としてシグナル伝達能を回復させる例が報告された (図 1)。そのようなフォールディング効率の向上能を有する化合物は、その機能的側面から薬理的シャペロンと呼ばれ、こうした原因の疾患に対する治療法として現在注目されている (表 1)<sup>1,3)</sup>。筆者らは、ER に蓄積した GPCR の搬出促進における薬理的シャペロンの汎用性を考える意味で、①GPCR の構造上、ER 搬出に重要な影響を及ぼす領域の同定と、②この重要領域の変異で ER に蓄積した GPCR を特異的リガンドで搬出できるか否かについて、当研究室で単離した脂質メディアーター認識 GPCR を材料に検証したので紹介する。

### 3. ER 搬出に影響を及ぼす GPCR 内の重要領域

まず筆者らは、大部分のロドプシン型 GPCR に共通して保存されているヘリックス 8 と呼ばれる領域 (C 末端の細胞膜近傍にある両親媒性のヘリックス) に着目した (図 2)。エイコサノイド類に属する 12(S)-hydroxyheptadeca-5Z,8E,10E-trienoic acid (12-HHT) の受容体 BLT2 やドパミン 1 型受容体、および Edg 型リゾホスファチジン酸 2

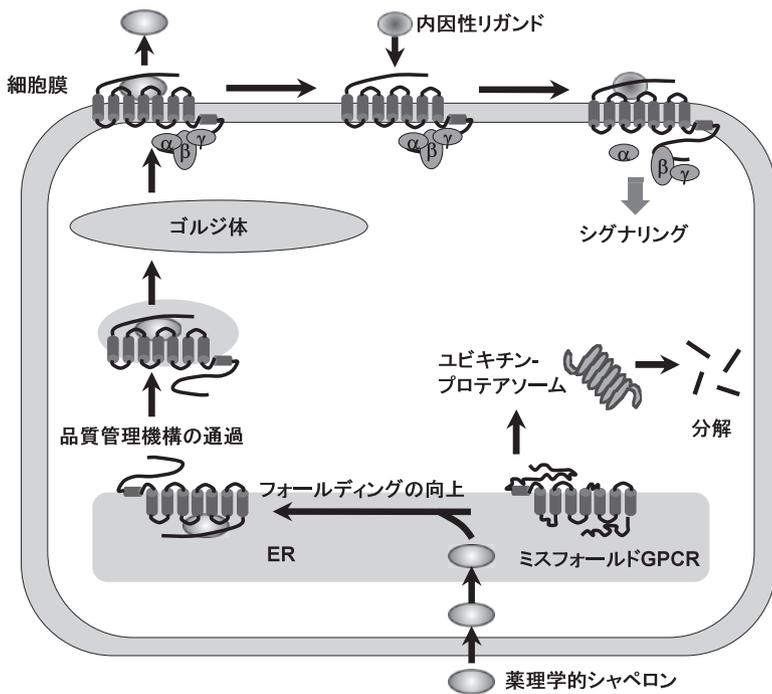


図1 薬理的シャペロンによるER蓄積GPCRの細胞膜発現作用

薬理的シャペロンとして働く特異的リガンドは、細胞膜を透過してER蓄積した構造異常GPCRに作用し、そのフォールディング効率を向上させる。ER品質管理機構を通過する構造となり得たGPCRは、ゴルジ体を経て細胞膜に輸送される。細胞膜に到達したGPCRからはシャペロンが離れ、内因性リガンドの刺激で細胞内にシグナルを伝達する。

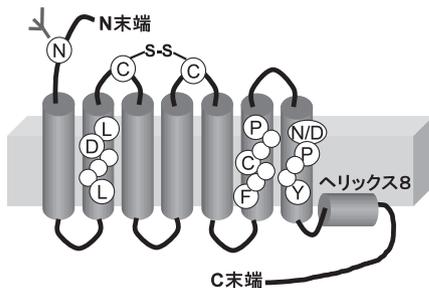


図2 ロドプシン型GPCR間で高度に保存されたアミノ酸残基や領域

ロドプシン型GPCRは、C末端の膜近傍領域に両親水性の短いヘリックス構造が広く保存されており、これは8番目のヘリックス構造であることからヘリックス8と呼ばれている。また、第2、第6、第7膜貫通領域には、高度に保存されたアミノ酸モチーフ、L-x-x-x-D-L、F-x-x-C-x-x-P、N/D-P-x-x-Yがそれぞれ存在する。

型受容体 (LPA<sub>2</sub>) を研究材料とし、これら受容体のヘリックス8欠損型がERに蓄積することを明らかにした<sup>4,5)</sup>。さらに、当該領域の点変異体を用いた詳細な解析により、ヘリックス8を構成する疎水性アミノ酸がGPCRのER搬出に特に重要であることを示唆した。興味深いことに、バソプレシン V1/3b 受容体や V2R、アンジオテンシン1受容体、α2B アドレナリン受容体、メラノコルチン4受容体などのGPCRにおいて、C末端領域のジロイシンモチーフ

がER搬出に重要であることが報告されていたが、これら残基はすべてヘリックス8を構成する疎水性アミノ酸に該当し、こうした知見からGPCRにおいてヘリックス8内の疎水性アミノ酸の欠損が立体形成に大きなダメージを与え欠陥品と判断されることが推察された<sup>4,5)</sup>。さらに筆者らは、ロドプシン型GPCRのアミノ酸配列比較で高度に保存された第2、第6、および第7膜貫通領域内のアミノ酸残基(図2)もERから搬出されるための正常なフォールディングにおいて重要であることを見いだした<sup>5,6)</sup>。次に、このようなER搬出に重要な領域に変異を持ち、ER蓄積を起こした構造欠陥GPCRに対し、特異的リガンドが薬理的シャペロンとして働くか否かを検討した。

#### 4. 特異的リガンドの薬理的シャペロンとしての作用

筆者らはまず、ヘリックス8に欠陥を有することでERに蓄積した変異BLT2がその特異的リガンドの添加で細胞膜に移行するかどうかを検討した。図3Aに示すように、BLT2の特異的アゴニストCompound Aと特異的アンタゴニストZK158252は、濃度依存的にヘリックス8欠損体の細胞膜発現量を増加させた<sup>4)</sup>。94番システインをアラニンに置換したジスルフィド結合欠損BLT2には効果がないことから、薬理的シャペロンがすべての変異に対し有効ではないことが明らかとなった(図3B)<sup>4)</sup>。おそらく、その

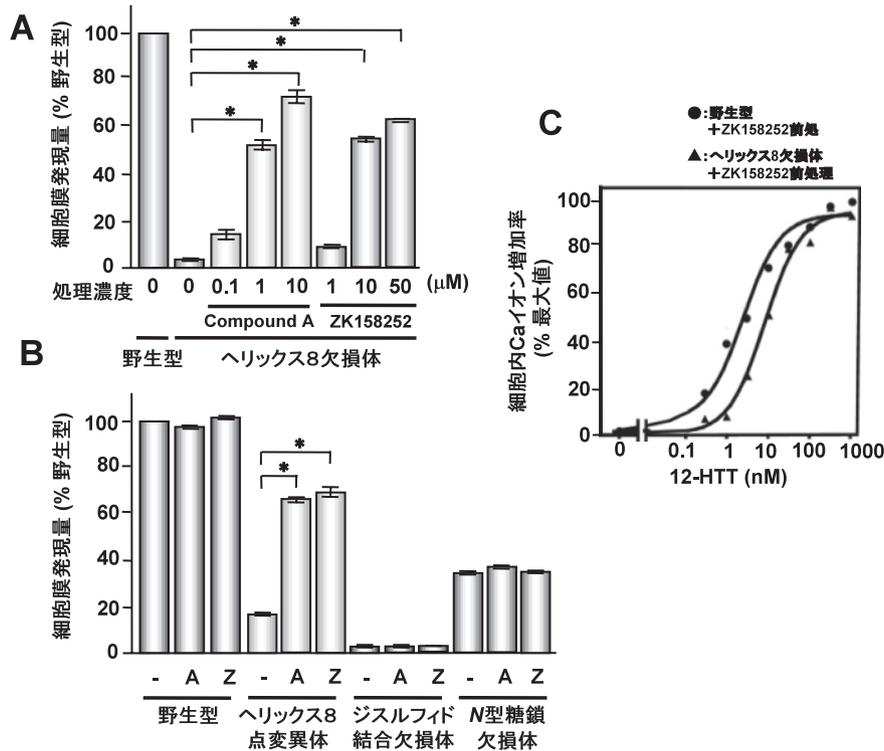


図3 特異的リガンドによるBLT2ヘリックス8変異体の細胞膜発現量の増加

(A, B) N末端にHAタグをつけたヒトBLT2をHeLa細胞に一過性発現させ、特異的リガンドは遺伝子導入の4時間後に培地に添加した。任意の培養時間の後に細胞を回収し、抗HA抗体で染色して細胞膜表面に発現している受容体量をフローサイトメトリー解析で評価した。

(A) 特異的アゴニストCompound Aと特異的アンタゴニストZK158252は処理濃度依存的にヘリックス8欠損体の細胞膜発現量を増加させた。(B) 1 μM Compound A (A)と10 μM ZK158252 (Z)の添加により、BLT2のヘリックス8変異体の細胞膜発現量は有意に増加したが、ジスルフィド結合欠損体やN型糖鎖修飾欠損体の細胞膜発現量には影響を与えなかった。(C) BLT2受容体を一過性発現させたHeLa細胞にカルシウムイオン蛍光指示薬Fura-2-AMを取り込ませ、その1時間後に12-HHT刺激依存的な細胞内カルシウムイオン濃度上昇を測定した。

ような変異体では分子の構造異常が過度であるため、ER内で特異的リガンドが結合できないためと推察される。また興味深いことに、N型糖鎖修飾欠損体は野生型と比較して有意にERに蓄積するが、特異的リガンドによる細胞膜発現量の増加はみられなかった(図3B)<sup>4)</sup>。一般的にER内で付加されるN型糖鎖は、タンパク質のリフォールディング(立体形成不十分なタンパク質に対する再度の折りたたみ)を担うカルネキシンなどが認識する際に重要であり、多くの糖タンパク質において、N型糖鎖修飾の欠落がER蓄積をもたらすことが知られている。特筆すべきは、薬理学シャペロンの働きで細胞膜へと移送したヘリックス8欠損型は、アゴニスト刺激で惹起される細胞内カルシウムイオン上昇反応において野生型受容体と同じく活性

を示したことである(図3C)。すなわち、ERでの品質管理においては、GPCRが機能しうるものであっても欠陥品と見なしてしまうことが筆者らの研究からも検証された。以上の結果から、特異的リガンドは、BLT2変異体がERでフォールディング/リフォールディングしている際にBLT2分子内に取り込まれ、その効率を向上させてER品質管理を通過させると推測している。興味深いことに、メラノコルチン4受容体のヘリックス8を構成する317番イソロイシンの先天性点変異は、受容体をER蓄積させて重度の肥満症を引き起こすことが報告されており<sup>7,8)</sup>、このような例も含め、ヘリックス8の異常に起因したER蓄積を主因とする疾患の治療への薬理的シャペロンの活用が期待される。さらに、紙面の関係で詳細は割愛するが、筆者

らは先に述べたロドプシン型 GPCR 間で高度に保存された第2, 第6, および第7膜貫通領域内残基の変異で ER 蓄積した GPCR に関しても, 特異的リガンドで ER 搬出が促進されることを確認している<sup>5,6)</sup>. V2R<sup>9)</sup>やロドプシン<sup>10)</sup>, メラノコルチン1受容体<sup>11)</sup>では, これら保存アミノ酸の変異が表1に示した疾患の発症原因となることから, こうした疾患の治療に対しても薬理的シャペロンの活用が期待される.

### 5. 生体内で機能する薬理的シャペロンの特徴

ここで薬理的シャペロンに求められる性質を図4にまとめてみる. まず一般的な薬剤と同様に, ① 投与後に標的臓器, 組織に到達するまで構造的に安定であることが求められる. また, 細胞膜非透過性の化合物は薬理的シャペロンとして機能しえないことから<sup>12,13)</sup>, ② 膜透過性であることは非常に重要である. さらに, 細胞内には活性酸素を含むミトコンドリアや, 低 pH 環境で分解酵素に富むリソソームが存在するが, ③ ERにある標的タンパク質に到達するまで細胞内においても安定な構造でなければならない. そしてなにより, ④ 特異性, 親和性が高く副作用のないことが重要である. 実際に, V2Rのミスセンス変異により腎性尿崩症を発症した患者に対して非ペプチド性アンタゴニストの臨床試験が行われたが, 短期的に薬剤の治療効果が観察されたものの, シトクローム P450 代謝経路に影響する可能性が判明したために開発は中止されている<sup>13)</sup>. また, 筆者らの実験結果にも当てはまるが, リガンド結合実験による結合親和性は, 往々にして薬理的シャペロンの活性にも相関する<sup>14)</sup>. 細胞膜に受容体が到達した後は, ⑤ 内因性リガンドが結合し活性化されるために, 速やかに受容体から解離する, もしくは内因性リガンドと非競合的に結合するリガンドであることが望まれる. 現在は, 受容体が細胞膜に発現すれば外部環境の変化により薬理的シャペロンは遊離して, その後内因性リガンドにより活性化しうる機序が考えられている. 非可逆的に結合するアンタゴニストで細胞膜に発現させた受容体ではその後の正常なシグナル伝達は難しいことはいうまでもない. フォールディング効率の向上という薬理的シャペロンの役割において, アンタゴニストはアゴニストと同様に効果的であるが(図3A, B)<sup>12)</sup>, 生体内における生理機能回復を期待するからには, 当然のことながら, 細胞膜発現させた受容体の活性を阻害しないような生体内濃度を念頭に置かなければならない. こうした懸念を避ける意味で, 最近, アゴニスト活性を持ち, アロステリックな結合様式

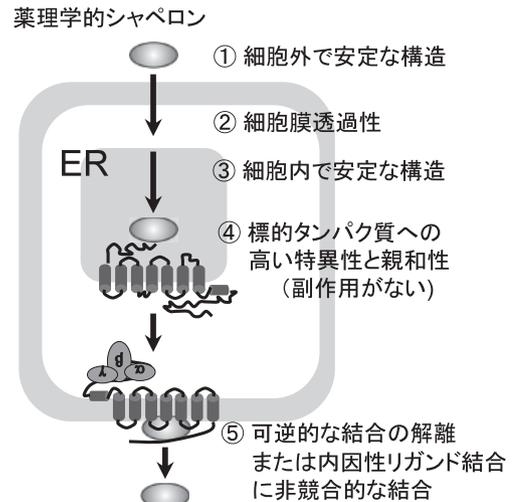


図4 機能的な薬理的シャペロンの特徴  
薬理的シャペロンとして生理的に機能しうる化合物の性質を段階的に示す(本文第5節を参照).

を有する薬理的シャペロンの開発も進みつつある<sup>15)</sup>.

### 6. おわりに

本稿では, ER 搬出に重要な GPCR の構造的特徴と, 特異的リガンドを薬理的シャペロンとして活用した ER 蓄積 GPCR の搬出について筆者らが得た知見を中心に述べた. また, これまでの情報を基にして, 生理的に有効な薬理的シャペロンに求められる性質についても考察した. 腎性尿崩症を発症する V2R 変異体で初めて GPCR に対する薬理的シャペロン作用が発見されて以降, GPCR の ER 蓄積を病因とした多様な疾患の分子病態の解明と, 臨床応用に向けた治療薬の開発が精力的に進められている. 今回紹介した ER 蓄積 GPCR による疾患だけでなく, 各種リソソーム酵素の変異により起こるリソソーム蓄積症や, Cystic Fibrosis Conductance Regulator (CFTR) の変異により起こる嚢胞性線維症など, フォールディング効率の低下により引き起こされる疾患は多岐にわたる<sup>3)</sup>. 今後, ER 品質管理機構と薬理的シャペロンの研究が進展することにより, これらの疾患のさらなる解明と臨床応用可能な治療薬の開発が期待される.

### 謝辞

本研究は東京大学大学院医学系研究科細胞情報学 清水孝雄教授の研究室で行われたものです. 清水孝雄教授をはじめ, ご指導ご協力いただきました多くの先生や研究室の方々に深く感謝いたします.

- 1) Ulloa-Aguirre, A. & Michael Conn, P. (2011) *Recent. Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov.*, 5, 13–24.
- 2) Schulein, R., Rutz, C., & Rosenthal, W. (1996) *J. Biol. Chem.*, 271, 28844–28852.
- 3) Bernier, V., Lagace, M., Bichet, D.G., & Bouvier, M. (2004) *Trends Endocrinol. Metab.*, 15, 222–228.
- 4) Yasuda, D., Okuno, T., Yokomizo, T., Hori, T., Hirota, N., Hashidate, T., Miyano, M., Shimizu, T., & Nakamura, M. (2009) *FASEB J.*, 23, 1470–1481.
- 5) Nakamura, M., Yasuda, D., Hirota, N., & Shimizu, T. (2010) *IUBMB Life*, 62, 453–459.
- 6) Hirota, N., Yasuda, D., Hashidate, T., Yamamoto, T., Yamaguchi, S., Nagamune, T., Nagase, T., Shimizu, T., & Nakamura, M. (2010) *J. Biol. Chem.*, 285, 5931–5940.
- 7) VanLeeuwen, D., Steffey, M.E., Donahue, C., Ho, G., & MacKenzie, R.G. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 15935–15940.
- 8) Fan, Z.C. & Tao, Y.X. (2009) *J. Cell Mol. Med.*, 13, 3268–3282.
- 9) Pan, Y., Metzberg, A., Das, S., Jing, B., & Gitschier, J. (1992) *Nat. Genet.*, 2, 103–106.
- 10) Souied, E., Gerber, S., Rozet, J.M., Bonneau, D., Dufier, J.L., Ghazi, I., Philip, N., Soubrane, G., Coscas, G., Munnich, A., & Kaplan, J. (1994) *Hum. Mol. Genet.*, 3, 1433–1434.
- 11) Valverde, P., Healy, E., Sikkink, S., Haldane, F., Thody, A.J., Carothers, A., Jackson, I.J., & Rees, J.L. (1996) *Hum. Mol. Genet.*, 5, 1663–1666.
- 12) Morello, J.P., Salahpour, A., Laperriere, A., Bernier, V., Arthus, M.F., Lonergan, M., Petaja-Repo, U., Angers, S., Morin, D., Bichet, D.G., & Bouvier, M. (2000) *J. Clin. Invest.*, 105, 887–895.
- 13) Bernier, V., Morello, J.P., Zarruk, A., Debrand, N., Salahpour, A., Lonergan, M., Arthus, M.F., Laperriere, A., Brouard, R., Bouvier, M., & Bichet, D.G. (2006) *J. Am. Soc. Nephrol.*, 17, 232–243.
- 14) Janovick, J.A., Goulet, M., Bush, E., Greer, J., Wettlaufer, D. G., & Conn, P.M. (2003) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305, 608–614.
- 15) Newton, C.L., Whay, A.M., McArdle, C.A., Zhang, M., van Koppen, C.J., van de Lagemaat, R., Segaloff, D.L., & Millar, R.P. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108, 7172–7176.

安田 大恭<sup>1,2)</sup>, 中村 元直<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院医学系研究科細胞情報学,

<sup>2)</sup>秋田大学大学院医学系研究科生体防御学)

Specific ligands rescue cell-surface expression of ER-retained GPCR

Daisuke Yasuda<sup>1,2)</sup> and Motono Nakamura<sup>1)</sup> (<sup>1)</sup>The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan, <sup>2)</sup>Akita University)

## 神経幹細胞の幹細胞性維持における複合糖質の役割

### 1. はじめに

神経幹細胞は、高い自己増殖性と分化能を併せ持つ神経系の未分化細胞である<sup>1,2)</sup>。神経幹細胞は、胎仔期に神経上皮上に発現し自己増殖するとともに、発生の進行に伴い分化した細胞を生み出している。成体の脳においても、神経幹細胞は側脳室外側の脳室下帯や海馬歯状回顆粒層から単離されており、ニューロンの新生などに関与している。神経幹細胞の自己増殖、分化、細胞死などの細胞の運命は、Notch, Wnt, JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription), Ras-MAPK (Ras-mitrogen activated protein kinase) 経路などのさまざまな細胞内シグナル伝達経路の活性化を通じて制御されている<sup>3)</sup>。こうしたシグナル伝達経路の活性化は、細胞表層に存在する受容体分子とリガンド分子との相互作用を介して惹起される。脳室下帯や海馬歯状回顆粒層などのように、幹細胞の運命を制御するシグナルを活性化するリガンド分子が豊富に存在する微視的環境は、神経幹細胞ニッチと呼ばれる。

糖鎖修飾は、タンパク質の主要な翻訳後修飾の一つであり、糖タンパク質はプロテオグリカン、糖脂質とともに細胞膜や細胞外マトリックスの主要な構成成分である。近年、こうした複合糖質が幹細胞ニッチに広く存在し、幹細胞の運命を担うシグナル伝達経路の活性化に関与していることが報告されてきている。本稿では、神経幹細胞の幹細胞性の維持や分化過程における糖鎖の機能に関して、我々の最近の研究成果も踏まえて紹介する。

### 2. 神経幹細胞マーカーとしての複合糖質

脳室下帯などの神経幹細胞ニッチには、幹細胞の幹細胞性の維持や分化が適切に行われるための環境因子として、上皮成長因子 (EGF) や塩基性線維芽細胞増殖因子 (b-FGF) のようなシグナル分子が豊富に存在している。同様に、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸を発現するプロテオグリカンや GD2, GD3 などの糖脂質、および tenascin-C (TNC), prominin や gp130 などの糖タンパク質などの複合糖質も、幹細胞ニッチに特異的に発現している<sup>4-6)</sup>。多くの場合、神経幹細胞自身がこれら複合糖質を発現しているため、こうした分子はしばしば幹細胞マーカーとして利用