

特集：糖鎖機能の多層性と神経 sugar code

糖脂質糖鎖による脳神経系統御の分子メカニズム

古川 鋼一¹, 大海 雄介¹, 大川 祐樹¹, 徳田 典代¹
田島 織絵², 古川 圭子²

シアル酸含有スフィンゴ糖脂質の脳神経系における機能に関しては多くの報告があるが、糖鎖合成系遺伝子の欠損マウスによる解析の結果、その脳神経系の健全性維持と損傷時の修復におもな役割があることが示された。さらに、GM3-only マウスを用いた解析の結果、ガングリオシドの欠損が補体系の活性化を惹起して炎症反応が起こり、神経変性に至ることが示唆された。GM3-only マウスに補体 C3 の欠損マウスを交配したトリプル KO マウスにより、神経系の炎症と変性における補体系の役割が実証された。ガングリオシド欠損による補体系の活性化機構に関しては、脂質ラフトに局在する GPI-アンカータンパク質である補体制御因子 (CD55, CD59) の機能不全が大きな要因と考えられ、正常のガングリオシドが脂質ラフトの維持に必須であることが示された。補体系の制御と炎症の抑制が、アルツハイマーなどの変性疾患の場合と共通する重要な課題であることが示唆された。

1. はじめに

以前より、生物の様々な過程における糖鎖の関わりが報告されてきたが、その具体的な分子機構が明らかに示されたのは、比較的最近のことである。糖鎖合成系遺伝子の操作によって細胞に発現する複合糖質糖鎖のリモデリングが可能になって以来、分化・発生におけるシグナルの授受、がん細胞の増殖や接着、細菌やウイルス感染における病原体侵入など、細胞膜表面における糖鎖とその結合分子間の

相互作用に基づく生体の調節機構が、徐々に明らかにされてきた。

一方、脳神経系はシアル酸を含む糖脂質であるガングリオシドが最初に発見された組織であり¹⁾、またガングリオシドが著明に高いレベルで発現されている特定の部位であり、その構築や機能における複合糖脂質の具体的な作用機構に関しては、多くの試みがなされてきた²⁾にもかかわらず、まだ十分な進展が見られないのが事実である。

本稿では、脳神経系に種を超えて高レベルに発現するガングリオシドの組織構築、機能維持、損傷後の修復、変性疾患における意義等について、これまで私たちのグループで検討して明らかにしてきた知見を中心に整理してみたい。そして、糖鎖の多様性に期待されている、個々の糖鎖構造に固有の生物学的機能の解明に向けてのアプローチのあり方について考察したい。

2. ガングリオシドの構造に基づく機能の特徴

スフィンゴ糖脂質は両親媒性であり、疎水性の強いセラミド部位を細胞膜の脂質二重層の外層にアンカーして、親水性の糖鎖部位を膜の外側に突出させて発現していると考えられている。糖鎖との何らかの相互作用を行う分子は、

¹ 名古屋大学大学院医学系研究科生物化学講座 (〒466-0065 名古屋市昭和区鶴舞 65)

² 中部大学生命健康学部生命医科学科 (〒487-8501 春日井市松本町 1200)

Molecular mechanisms for the regulation of nervous systems with glycosphingolipids

Koichi Furukawa¹, Yuhsuke Ohmi¹, Yuki Ohkawa¹, Noriyo Tokuda¹ (¹Department of Biochemistry II, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai, Showa-ku, Nagoya 466-0065, Japan), Orié Tajima², and Keiko Furukawa² (²Department of Life and Medical Sciences, Chubu University College of Life and Health Sciences, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai 487-8501, Japan)

細胞外から接近し結合する (trans 作用) か, あるいは細胞膜上で相互作用する (cis 作用)³⁾. 従って, セラミド部位の構造的変化が細胞膜との親和性, 細胞膜構成脂質との結合性に対して影響を与える可能性が考えられる. 一方, 糖鎖部位はリガンド分子との相互作用において, その結合特異性および結合度とキネティクスを本質的に決定していると考えられる. すなわち, 発生, 分化, がん化などの諸条件の違いによって発現変化を示す多様な糖鎖構造が, 相互作用するリガンドとの結合特異性を決定して, 結果として生じる細胞変化の質と量を調節するものと考えられる.

これまでの研究から示唆されている糖鎖構造の重要な点は, cis 作用として細胞膜上に存在する種々のタンパク質分子群と直接, 間接に相互作用する点である. これにより, 特定の分子群との高親和性に基づいた分子集合体の形成を可能にし, 時には斥力の生じる分子群の近傍部位からの離散を起こす可能性が考えられる. さらに, スフィンゴ糖脂質分子は, 細胞膜上にクラスターを形成することで機能している可能性が大であり, 糖脂質同士のクラスターおよび上述した他の分子との相互作用に基づく分子クラスターとしての作用のメカニズムに注目する必要がある. この点に関しては後述する.

3. 糖脂質欠損マウスが示したガングリオシドの存在意義

スフィンゴ糖脂質の脳神経系における存在意義の重要性

に関しては, その発現レベルの高さや糖鎖構造の時空間的变化の厳格な調節という事実⁴⁾から, 多くの研究者が信じて疑わなかった⁵⁾. また, *in vitro* の様々な実験結果から, スフィンゴ糖脂質が神経系組織の構築と機能遂行に必須の分子群であると考えられた²⁾. この点は, 糖脂質欠損マウスの樹立と解析によって部分的な変更を迫られ, 新しい意義付けが必要となっている⁶⁾. 図1に示すように, GM3 合成酵素, GD3 合成酵素, GM2/GD2 合成酵素, これらの前駆体であるラクトシルセラミド (LacCer) 合成酵素, グロボ系糖脂質の合成起点で働く Gb3 合成酵素等の遺伝子ノックアウト (KO) マウスを樹立, 解析してきた.

まず, すべての複合型ガングリオシドを欠損する, GM2/GD2 合成酵素遺伝子の KO⁷⁾では, 脳神経系の形態にほとんど問題なく新生児が生まれ, 成長することが判明した. 従って, 発生過程における神経突起の伸長やシナプス形成において, 複合型ガングリオシドが必須の存在でないことが示された. しかしながら, これらのマウスを一定期間観察すると, 神経変性症様の症状や変性の病理像が観察されたこと等から, ガングリオシドは神経系の発生・分化に不可欠ではないが, 神経系の維持と修復に重要であることが判明した⁸⁾. たとえば, GM2/GD2 合成酵素遺伝子の KO では, 図2に示すように, 坐骨神経の著明な変性像が見られ, 有髄神経, 無髄神経ともに変性, 破壊像が観察された. この時に, 小脳のニューロンの脱落, シナプスベシ

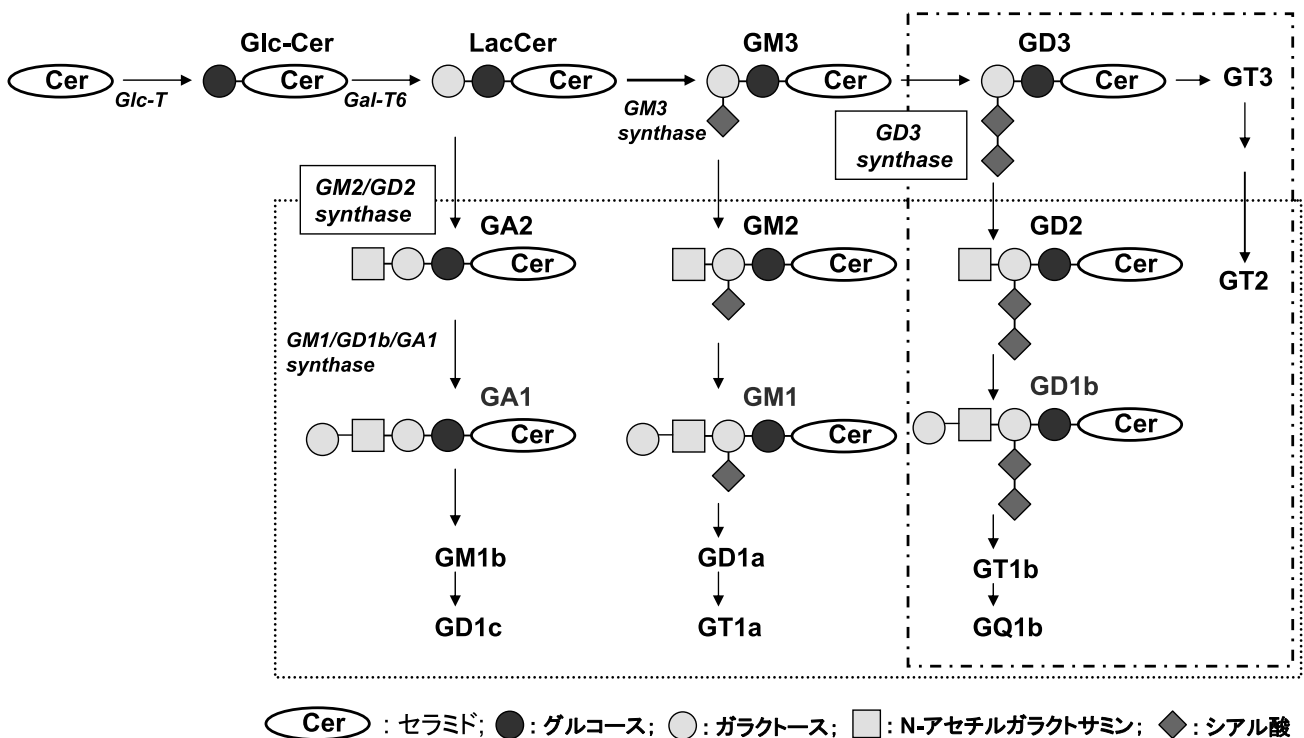


図1 ガングリオシドの合成経路と酵素遺伝子のノックアウト

おもなガングリオシドの合成経路と, GM2/GD2 合成酵素 (鎖線), GD3 合成酵素 (一点鎖線) 遺伝子のノックアウトにより欠損する糖脂質を線で囲って示した. 両者のダブルのノックアウトマウスでは, GM3 以外のガングリオシドはすべて欠失する.

クルの形態変化、スパイン構造の変化などが検出されたことから、神経変性とその後の修復プロセスを反映した病理像と理解された⁸⁾。さらにグリアの増生と肥大化も認められ、ガングリオシド欠損によって生じた神経変性に対する生体反応の一つとして理解された。

また、神経再生機能におけるガングリオシドの役割を検討するために、私たちは、舌下神経切断モデルを用いた神経再生の解析を行ってきた。これまで、GD3 合成酵素遺伝子 KO、GM2/GD2 合成酵素 KO マウスで解析を行った結果、欠失ガングリオシドの種類の範囲に応じた修復能の低下が認められた^{9,10)}。とくに GM2/GD2 合成酵素遺伝子 KO マウスでは、図 3 に示すように著明な再生能の低下が認められた。その要因として、切断側の舌下神経核でグ

ア細胞由来神経栄養因子などの神経栄養因子やその受容体遺伝子の発現が有意に低下していることが示された。

これらの脳神経系の異常表現型は、ガングリオシドの神経維持機能を示したとはいえ、予想された異常症状に比してはるかに軽症であると考えられた¹¹⁾。その解釈として、各々の KO マウスにおいて残存し蓄積するスフィンゴ糖脂質が、欠失した糖鎖構造の代償機能を発揮するという、実験の上では少々厄介な事実である。GM2/GD2 合成酵素の KO マウスでは、残された GM3、GD3 の含量が非常に高くなり、ガングリオシドの総量としては遜色ないレベルが維持されていると考えられた。通常の脳組織ではほとんど認められない、9-O-アセチル GD3 も著明に蓄積することも判明した¹²⁾。また、GD3 合成酵素遺伝子の KO マウス

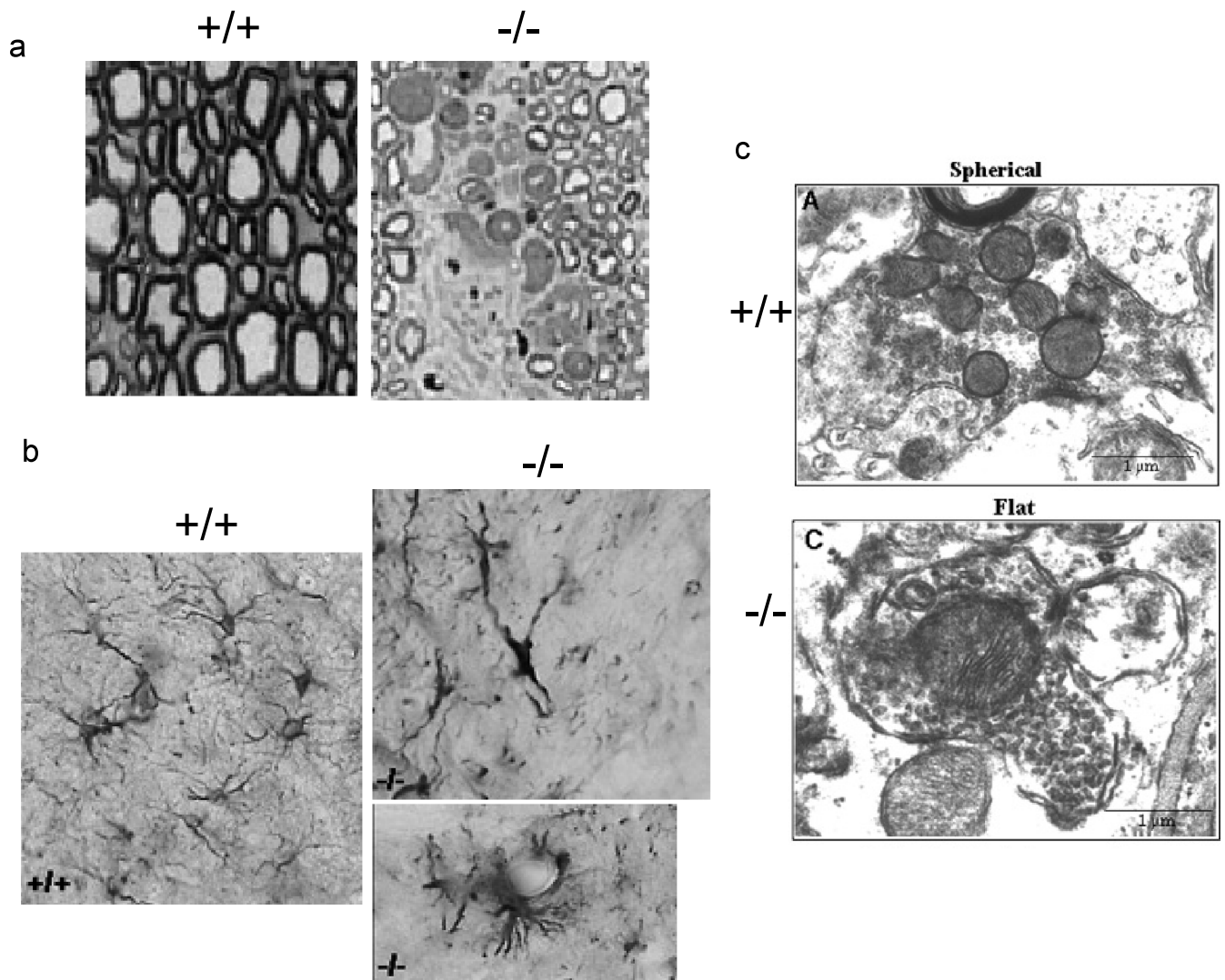


図 2 GM2/GD2 合成酵素遺伝子 KO マウスにおける神経変性像

a. 50 週齢マウスの坐骨神経の切断面を示す。b. 脊髄においてみられたアストロサイトを示す。抗グリア細胞線維性酸性タンパク質抗体による免疫染色の結果、KO マウスのサンプルでは、太く長い突起を有する異常なアストロサイトが散見された。血管を取り巻く像も見られた。左は正常アストロサイト。c. 脊髄の central terminal ニューロンにおけるシナプスベシクルの形態変化を示す。野生型 (WT) では球状で一樣なベシクルが多いが、KO では扁平型が多く、他にも多形性、標的様などが混在する。

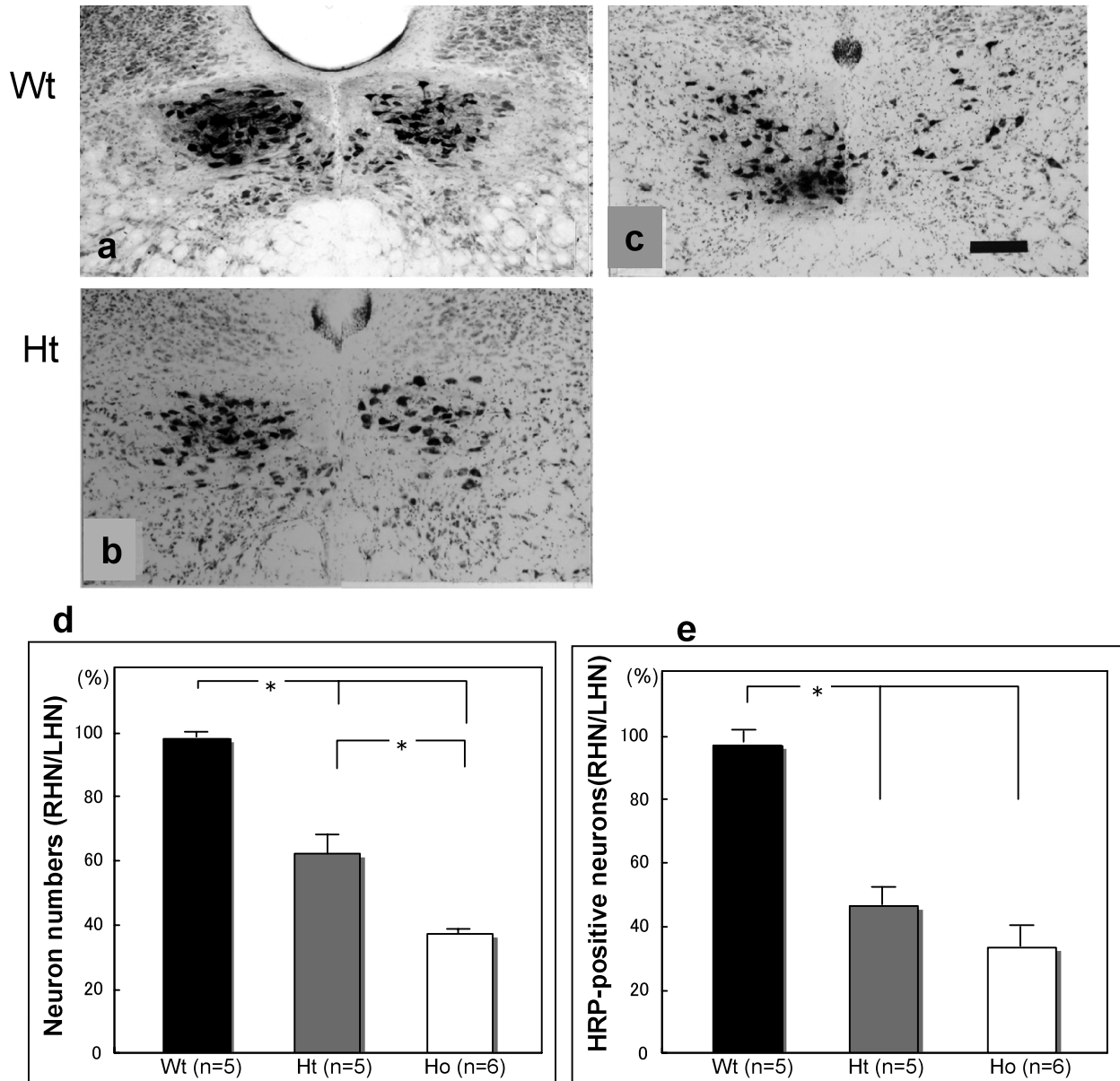


図3 GM2/GD2合成酵素遺伝子KOマウスにおける神経再生能の低下

舌下神経切断後の修復能を、脳幹の舌下神経核のニューロンの染色により計測した。褐色に染色された細胞は、舌より注入した西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) の逆行性輸送により到達した酵素活性に基づいた発色であり、修復の程度を表している。WTに比べて、ヘテロ接合体 (Ht) では50%以下に、ホモ接合体 (Ho) では約3分の1にまで低下した。健側に対する生存ニューロン数の比をdに、HRP陽性ニューロンの比をeに示す。

では、いわゆるb-系列のガングリオシドがすべて消失したにもかかわらずほとんど正常にマウスが生まれ、成長することが分かった。明らかな異常は、舌下神経切断モデルによって測定された神経修復度が有意に低下した点であった⁹⁾。さらに、すべてのガングリオシド系ガングリオシドを欠損するGM3合成酵素遺伝子KOマウスでも、一見正常のマウスが生まれ、成長している。このKOでは、アシアロ系列のガングリオシドの著明な蓄積が認められている。

従って、糖鎖部位の相違のみでは、必ずしも重篤な欠損

症状が出現しないという、糖鎖構造間の機能の融通性が存在するものと考えられた。このことは、個々の糖鎖構造に最も適した固有の役割があることを、必ずしも否定するものではない。すなわち、スフィンゴ糖脂質の分子機能として、その構成部位に基づいて階層的に意義付けして考えるべきである。まず、ある程度の糖鎖が結合した糖脂質群が共通で果たす役割、付加されているシアル酸の数で決まる役割、厳格な糖鎖構造の一つ一つが個別に果たす役割、等を分別し、それらの階層性を考慮して解釈を進めることが重要と思われる。

4. GM2/GD2 合成酵素 KO と GD3 合成酵素 KO のダブル KO マウスが示したガングリオシド機能

以上、述べたように、単独の糖鎖合成酵素遺伝子の KO では、明瞭な糖鎖機能の証明が困難であると考えられたため、徹底的にガングリオシドを欠失させた動物を作成して、その表現型異常を解析する必要性に迫られた。そのために、私たちは、GM2/GD2 合成酵素 KO と GD3 合成酵素 KO を交配してダブル KO (以後 DKO) マウスを樹立し、神経機能の異常とそのメカニズムを検討してきた。本 DKO は、ガングリオシドとしては GM3 のみを残存するため、GM3-only マウスとも呼んでいる¹³⁾。(図 4a に DKO の小脳のガングリオシド構成を示す)

予想したように、本 DKO マウスでは、重傷の神経変性が生後間もなくから認められた。また、生後 12 数週間後から、図 4b に示すような皮膚損傷が高率に認められ、皮膚の痛覚の閾値の上昇が主たる原因と考えられた¹³⁾。また、行動異常実験においても、DKO マウスでは加齢に伴って悪化、進行する情動異常、知覚神経、運動神経の機能低下、記憶・学習能の低下が顕著に観察されたことから、ガングリオシドが脳神経系の維持において必須であることが明瞭に示された¹⁴⁾。図 4c には、50 週齢の DKO マウス小脳におけるプルキンエ細胞の脱落を示した。これらの結果に加え、oxotremorine 投与に対する反応から DKO マウスではムスカリン型のアセチルコリン受容体の機能低下が示され(図 5a, b に示す)、代償的にそれらの受容体遺伝子の発現がおしなべて著明に上昇していることが判明した。よって、これらのムスカリン型アセチルコリン受容体の持続的な機能低下が、DKO マウスの進行性神経機能劣化の基盤の一つと考えられた¹⁵⁾。

これらの異常表現型、即ち脳神経系の変性が、ガングリオシドの大半が欠損することによって生じるメカニズムは何か？ これは、簡単そうに思えるが、本当の答えを得るのは容易ではない。そこで、DKO マウスの小脳における遺伝子発現を、正常マウスのそれと比較検討した¹⁶⁾。その結果、5 倍以上の発現亢進を示した遺伝子 20 数種類の中に、炎症、免疫関連の遺伝子が約 3 分の 1 含まれていることが判明し、DKO マウスの脳神経系における炎症反応の存在と何らかの役割が示唆された。炎症に関わる遺伝子の発現亢進は、著明ではないが GM2/GD2 合成酵素遺伝子の KO マウスでも認められた。

5. 神経変性は炎症が要因となって誘導される

炎症・免疫反応に関連する発現上昇遺伝子の中でも、補体系因子の遺伝子が数種類含まれたことから、補体系の活性化が示唆された。その解析のために、約 15 種の補体系因子、補体受容体の遺伝子発現の経時的変化を、定量的 RT-PCR により解析した結果を図 6a に示した。DKO ではほとんどすべての遺伝子が発現上昇を示し、タンパク質レベルでも変動が証明された。しかし、加齢に伴って mRNA が発現上昇しても、タンパク質レベルでは横ばいか低下する場合もあり、総合的に考えると補体系の著明な活性化による過剰な消費状態が推測された。このことは、続いて行った炎症系サイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , TNF α など) のレベル亢進(図 6b に示す)、アストログリアの著明な増生、ミクログリアの集積などによっても裏付けられた。すなわち、DKO マウスの脳組織では、すでに 15 週齢ぐらいから補体の活性化に基づく炎症反応が惹起され、加齢とともに増強すること、その結果として脳神経系組織の変性が誘導されることが強く示唆された。

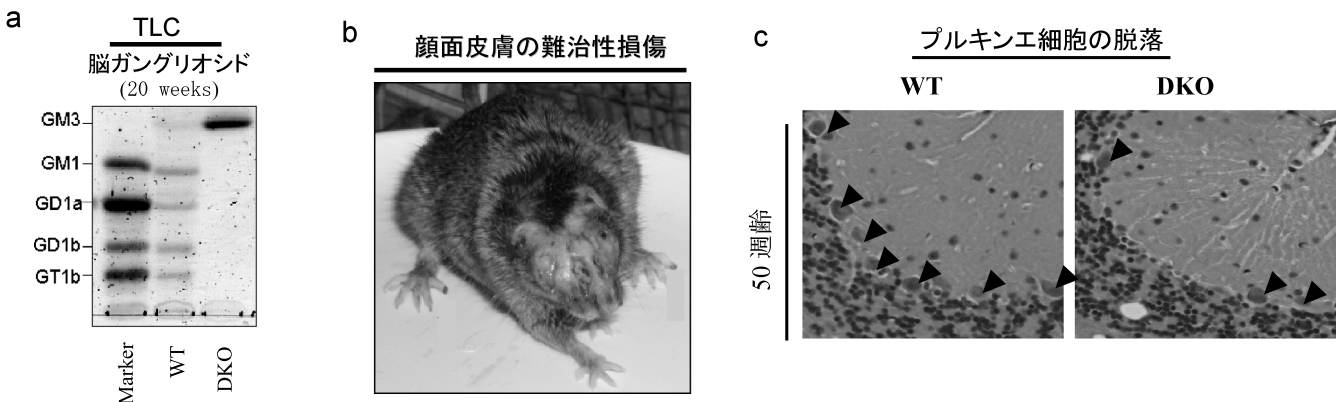


図 4 DKO マウスにおける皮膚損傷と神経変性

GM2/GD2 合成酵素, GD3 合成酵素遺伝子の KO マウスを交配して樹立したダブル KO マウス (GM3-only マウス) の表現型を示す。
a. 脳から抽出したガングリオシドの TLC パターン。WT 脳が数本のメジャーガングリオシドのバンドを示すのに比して、DKO マウスでは GM3 のバンドのみを検出した。b. 生後 12 週齢過ぎから頻発する難治性皮膚損傷を示す。指先にも同様の損傷が見られる。c. 小脳の変性。全体に萎縮するとともに、とくにプルキンエ細胞の脱落が加齢とともに著明となる。写真は 50 週齢マウスの小脳組織の比較。

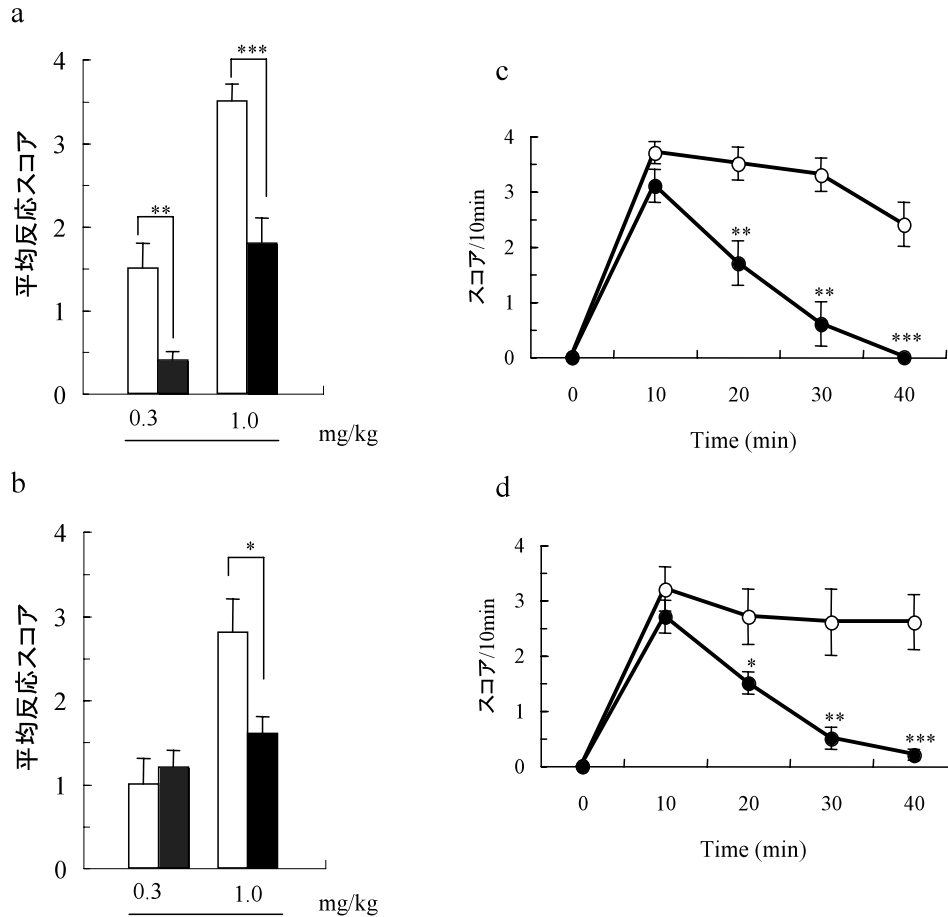


図5 DKO マウスにおけるムスカリン型アセチルコリン受容体機能の低下

ムスカリン型アセチルコリン (mACh) 作動性神経系の機能を検討するために、非特異的アゴニストである oxotremorine 注入に対する mACh 受容体 (R) の反応を解析した。0.3 mg/kg の投与では弱い全身の振戦が誘発されたが、若年マウス DKO では反応が弱い(a)。1 mg/kg に増量すると、DKO マウスの反応も上昇するが、10 分後は持続しなかった(c)。DKO では mAChR を介する神経機能に障害があると思われる。若年マウス(a, c)：26-31 週，老齢マウス(b, d)：39-40 週，各々 7-12 マウスを解析。WT (○)，DKO (●)。

炎症反応が神経変性症の組織に認められることは、すでに数多くの報告がある¹⁷⁾。とくにアルツハイマー病においては、炎症反応が一つの発症または進展要因と考えられている^{18,19)}。また、神経変性に対する補体系の関与についても、様々な疾患においてその実証データが報告され、さらに補体系の阻害による治療の試みも考案されている。そもそも補体系は、肝臓が中心となる全身系の制御とは別に、中枢神経系組織に独自に発現し機能していることが明らかにされてきた²⁰⁾。補体系が、脳神経の発達の過程における神経組織の清掃を介して、その機能保全に働くことが示される²¹⁾一方で、補体の活性化が組織破壊を招いて神経変性の一因を成すとする論文が圧倒的に多い。私たちの DKO マウスに認められた補体の活性化が、神経変性の主たる原因であるかを明らかにするために、DKO マウスと補体 C3 欠損マウスを交配して、トリプル KO (TKO) マウスを作成し、神経変性における補体活性化の意義の解明を試み

た。その結果、図 7 に示すように、TKO では、DKO で見られた炎症像、補体の沈着像、炎症性サイトカインの上昇、脳重量の低下等の大部分の異常が軽減もしくは消失した。すなわち、DKO の脳神経組織の炎症反応と変性の大部分は補体の活性化に基づくことが実証された。一方、アストログリアの増生に関しては全く軽減が見られず、補体の活性化とは別の機序による炎症反応と考えられた。

6. ガングリオシド糖鎖が脂質ラフトの構築と機能を制御する

ガングリオシドの欠損が補体の活性化を招いたメカニズムは何であろう？ その点を解明するために、神経組織の脂質ラフトの異常の有無を検討した。脂質ラフトは細胞膜のミクロドメインであり、コレステロールをはじめ膜脂質に富んだ堅固な微小構造である。脂質の中でも、スフィンゴミエリン、スフィンゴ糖脂質、GPI-アンカータンパク

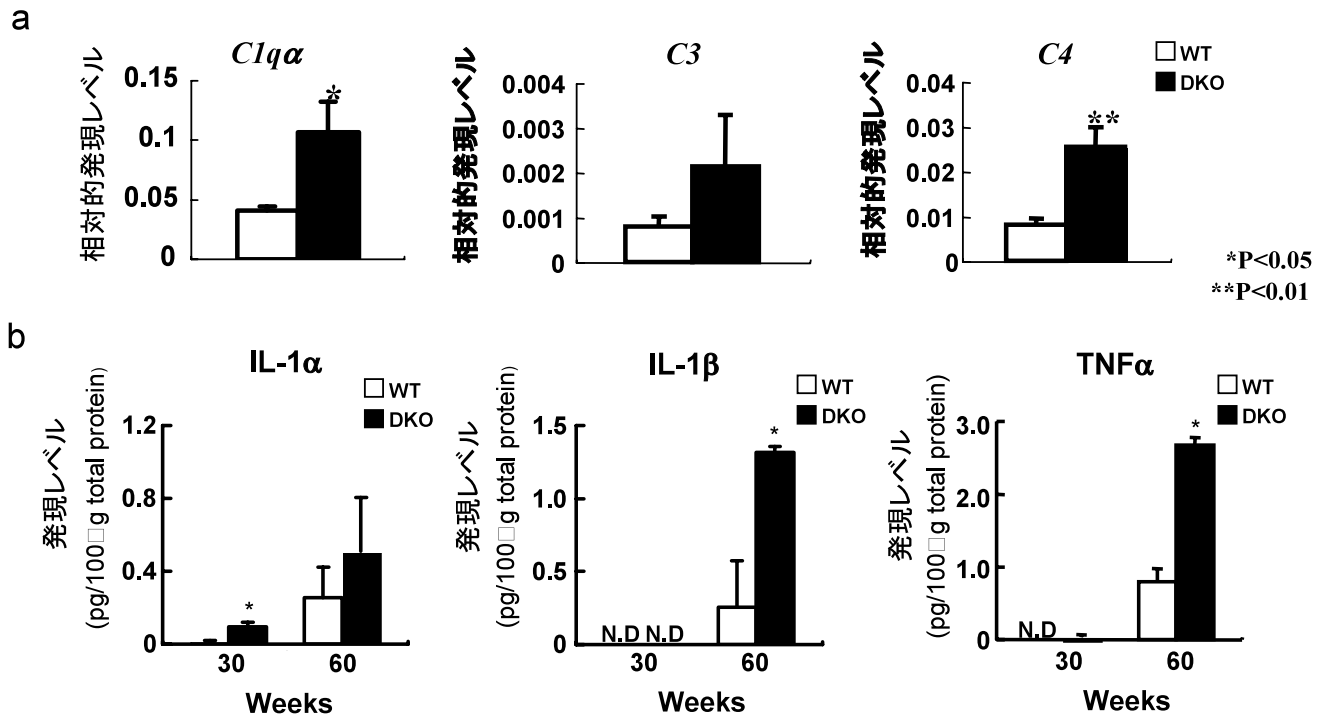


図6 DKO マウスにおける補体系の活性化と炎症サイトカインの分泌亢進

DKO 小脳において補体系遺伝子の発現亢進が認められたため、補体系遺伝子 15 種の RT-PCR を行った。その一部を、*C1qα*, *C3*, *C4* の結果にて示す(a)。(a)は 28 週齢マウスの結果である。さらに、炎症性サイトカインの遺伝子に関して、RT-PCR および ELISA により検討を行った結果を b に示す。*IL-1α*, *IL-1β*, *TNFα* ともに、60 週齢の DKO で著明な高値を認めた。

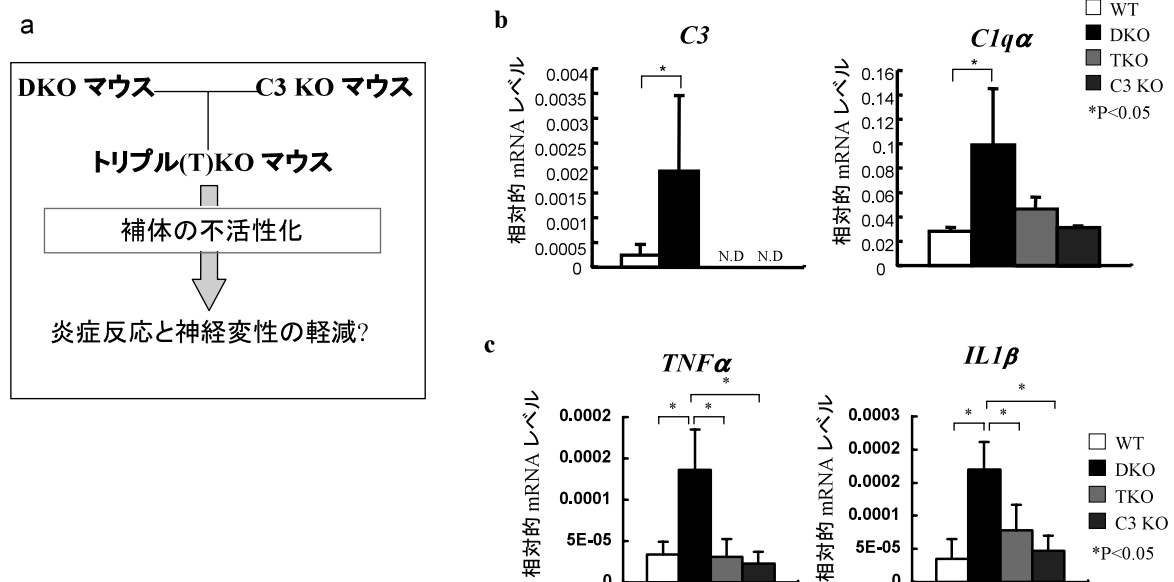


図7 TKO マウスにおける炎症、変性像の減弱：補体活性化は神経変性の主たる要因である

a. DKO マウスにおける補体系の活性化が炎症性病変と神経変性を招いた可能性を確認するために、DKO と C3 欠損変異マウスを交配して TKO を樹立した。b. TKO で C3 および *C1qα* の発現レベルが低下したことを確認した。c. TKO での炎症性サイトカインの発現低下。DKO マウスでみられた炎症反応は TKO で顕著に減弱した。以上より、DKO マウスにおける補体活性化は、炎症、変性および神経変性の主たる要因であることが示された。

質などが集簇して、とくに脂肪酸が直鎖型で不飽和構造が少ないことを特徴とするコンパクトな構造を形成する。近年、様々な生物現象の研究において重要視され、とりわけ、エンドサイトーシス、コレステロール代謝、病原体の感染、種々のシグナルの授受などが効果的に遂行される場として注目されているが、その概念と実体は必ずしも明確ではない面がある。DKO マウスの小脳から Triton X-100 で抽出した lysate を、シヨ糖密度勾配超遠心によって分画して、脂質ラフト画分に存在する分子の比較検討を行った。その結果、ガングリオシド欠損が脂質ラフトの構築と機能の異常を惹起することが、強く示唆された。図8に示すように、脂質ラフトのマーカーとして使われている flotillin-1 あるいは caveolin-1 などに加えて、GPI-アンカータンパク質の多くが、DKO マウスの脳では非脂質ラフトの画分に検出され、通常存在する脂質ラフトからの離散もしくは逸脱が起こったことが示唆された。このことは、小脳の免疫組織染色の結果によっても支持された。CD55 は正常組織の細胞膜に局在して染色されるが、DKO の組織では膜部分以外に散在して検出された。このことは、脂質ラフトの基本的構造が破綻していることを強く示唆するものであった。

引き続き、種々の糖脂質欠損マウスの組織を用いて、脂質ラフトの構築を比較検討し、欠損する糖鎖構造の範囲に応じて、様々な程度でその構築の異常が起こっていることを明らかにした²²⁾。すなわち、糖脂質糖鎖の構成が乱れると、脂質ラフトの形成と維持に影響がおよび、おそらく脂質ラフトにおけるシグナルの調節機能に重大な障害がも

たらされるものと考えられる。換言すれば、スフィンゴ糖脂質のあるべき構成に基づいて脂質ラフトの健全性が維持され、その結果として細胞の恒常性と組織の正常な機能が保たれているものと考えられる。

7. 補体の活性化は脂質ラフトの機能異常により惹起される

ガングリオシドの欠損が補体系の活性化を招いたメカニズムは何なのか？ その原因を理解するためには、補体系の攻撃から宿主の組織や細胞を防御している補体制御因子の存在を考慮する必要がある。先天性免疫の重要因子である補体系によって自己組織が損傷されないために、GPI-アンカータンパク質である CD55 や CD59 などの補体制御因子の存在が必須である。そして、上述したガングリオシド欠損による脂質ラフトの崩壊は、その常在分子である補体制御因子の適正局在と機能の遂行を著しく障害したことが推測される。実際、DKO マウスでは、脳組織への補体の沈着が見られ、補体活性化が脳組織の損傷を招いたことを支持した。つまり、ガングリオシドの正しい構成が脂質ラフトの健全性を維持し、補体系の制御にも大きな役割を果たしていることが、DKO マウスの研究から明らかにされたのである。しかしながら、この補体制御因子の機能異常が、脳神経系に著明に現れて神経変性を招いたと考えれば、他の臓器にも同様の異常が見られても不思議ではない。この点は現在検討中であるが、それを示唆する明確な結果はまだ得られていない。さらに、今回の検討では小脳を中心に解析を行ったが、大脳皮質や海馬・歯状回、脊

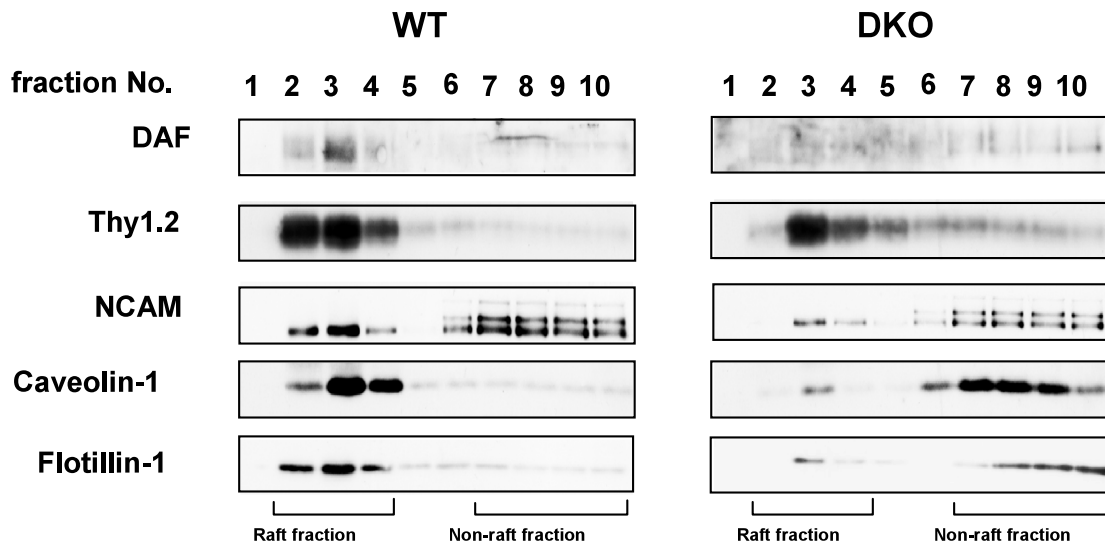


図8 糖鎖構造の欠損に伴う脂質ラフトの異常

シヨ糖密度勾配超遠心によりラフト分画法を実施して10画分を調製した。それを用いて、イムノブロッティングを行い、GPI-アンカータンパク質の分布異常とラフトの崩壊が明らかになった。すなわち WT に比べて DKO においては、DAF (補体制御分子)、NCAM の GPI-アンカー型などの消失または非ラフト画分への移行が見られた。ラフトのマーカーとされている caveolin-1 および flotillin-1 も、大部分が非ラフト画分に移行していることが判明した。

髄など、脳神経系の他の部位における異常に関しても、精査する必要がある、現在検討中である。

一方、脂質ラフトの変化が神経変性を惹起する機序として、CD55 および CD59 の機能異常のみでは説明しきれない部分も残っている。アストログリアの増生が補体機能のノックアウトではまったく抑制し得なかったことは、脂質ラフトのシグナル制御機能の中でも、とくに過剰な細胞増殖を抑制するなどの抑制的な側面が存在することを示唆している。例えば、インスリン受容体や EGF 受容体に対する GM3 の抑制機能^{23, 24)}、あるいは私たちが報告した GM1 によるマトリックスメタロプロテアーゼ 9 の分泌・活性化の抑制機能²⁵⁾などにおいて、抑制的機能の側面が示されている。すなわち、補体系とは別に、なんらかの増殖シグナル、興奮性のシグナルの過剰導入状態が起こった可能性を考えて検討を進めたい。さらに、CD55 と CD59 のダブルノックアウトマウスも作成され^{26, 27)}、おもに腎機能の異常、あるいは重症筋無力症との関わりが解析されているが、これらのマウスでは今のところ神経系の異常が認められていない (B.P. Morgan 私信)。長期観察の結果を待つとしても、補体系活性化以外の要因に関しても検討を進める必要があると考えている。

8. お わ り に

KO マウスの異常表現型とそのメカニズムの研究から、糖脂質糖鎖の存在意義が鮮明になるとともに、身体により広範な部位において、様々な膜分子の機能調節に関与している可能性が示唆された。脳神経組織に限っても、神経栄養因子受容体、接着受容体、神経伝達因子受容体、mACh 受容体、セロトニン受容体、グルタミン酸受容体、補体制御因子等などの機能制御に関与して、脳神経機能の統御的役割を演じていると考えられる。従って、糖脂質糖鎖の構成の修飾による脂質ラフト全体の構築と機能を人為的に制御する意義と可能性が見えてきたと考えられる。しかし、そのためには、詳細な糖脂質の発現分布と、それらの機能的側面をも包含した“糖鎖アトラス”の作成が必須になっていると思われる。

一方、脂質ラフトの不均一性に関しては、近年、多くの研究者が予測しているが²⁸⁾、確固とした証拠は示されていない。電子顕微鏡観察によって、GM1 と GM3 の局在が明らかに異なることが、共同研究者により報告されている²⁹⁾。最終的には、ガングリオシド糖鎖の個々の構造に固有の意義を証明すべきであると考え筆者にとって、その糸口は、脂質ラフトの不均一性の実体を明らかにすることではないかと考えている。

文 献

- 1) Klenk, E., Vater, W., & Bartsch, G. (1957) *J. Neurochem.*, **1**, 203–206.
- 2) Schengrund, C.L. (1990) *Brain Res. Bull.*, **24**, 131–141.
- 3) Hakomori, S. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**(31), 18713–18716.
- 4) Yu, R.K., Macala, L.J., Taki, T., Weinfield, H.M., & Yu, F.S. (1988) *J. Neurochem.*, **50**, 1825–1829.
- 5) Nagai, Y. (1995) *Behav. Brain Res.*, **66**, 99–104.
- 6) Furukawa, K., Tsuchida, A., & Furukawa, K. (2007) in *Comprehensive Glycoscience. From Chemistry to Systems Biology*. (Kamerling, J.P., Boons, G.J., Lee, Y.C., Suzuki, A., Taniguchi, N., & Voragen, A.G.J. eds.), pp. 105–114, Elsevier, Oxford, UK.
- 7) Takamiya, K., Yamamoto, A., Furukawa, K., Yamashiro, S., Shin, M., Okada, M., Fukumoto, S., Haraguchi, M., Takeda, N., Fujimura, K., Sakae, M., Kishikawa, M., Shiku, H., Furukawa, K., & Aizawa, S. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 10662–10667.
- 8) Sugiura, Y., Furukawa, K., Tajima, O., Mii, T., Honda, T., & Furukawa, K. (2005) *Neuroscience*, **135**, 1167–1178.
- 9) Okada, M., Itoh, M., Haraguchi, M., Okajima, T., Inoue, M., Ohishi, H., Matsuda, Y., Iwamoto, T., Kawano, T., Fukumoto, S., Miyazaki, H., Furukawa, K., Aizawa, S., & Furukawa, K. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 1633–1636.
- 10) Kittaka, D., Itoh, M., Ohmi, Y., Kondo, Y., Fukumoto, S., Urano, T., Tajima, O., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2008) *Glycobiology*, **18**, 509–516.
- 11) Furukawa, K., Tokuda, N., Okuda, T., Tajima, O., & Furukawa, K. (2004) *Semin. Cell Dev. Biol.*, **15**, 389–396.
- 12) Furukawa, K., Aixinjueluo, W., Kasama, T., Ohkawa, Y., Yoshihara, M., Ohmi, Y., Tajima, O., Suzumura, A., Kittaka, D., & Furukawa, K. (2008) *J. Neurochem.*, **105**, 1057–1066.
- 13) Inoue, M., Fujii, Y., Furukawa, K., Okada, M., Okumura, K., Hayakawa, T., Furukawa, K., & Sugiura, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 29881–29888.
- 14) Tajima, O., Egashira, N., Ohmi, Y., Fukue, Y., Mishima, M., Iwasaki, K., Fujiwara, M., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2009) *Behav. Brain Res.*, **198**, 74–82.
- 15) Tajima, O., Egashira, N., Ohmi, Y., Fukue, Y., Mishima, K., Iwasaki, K., Fujiwara, M., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2010) *Behav. Brain Res.*, **206**, 101–108.
- 16) Ohmi, Y., Tajima, O., Ohkawa, Y., Mori, A., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 22405–22410.
- 17) Minghetti, L. (2005) *Curr. Opin. Neurol.*, **18**, 315–321.
- 18) Tenner, A.J. (2001) *Neurobiol. Aging*, **22**, 849–861.
- 19) McGeer, E.G. & McGeer, P.L. (1998) *Exp. Gerontol.*, **33**, 371–378.
- 20) van Beek, J., Elward, K., & Gasque, P. (2003) *Ann. NY Acad. Sci.*, **992**, 56–71.
- 21) Stevens, B., Allen, N.J., Vazquez, L.E., Howell, G.R., Christopherson, K.S., Nouri, N., Micheva, K.D., Mehalow, A. K., Huberman, A.D., Stafford, B., Sher, A., Litke, A.M., Lambris, J.D., Smith, S.J., John, S.W., & Barres, B.A. (2007) *Cell*, **131**, 1164–1178.
- 22) Ohmi, Y., Tajima, O., Ohkawa, Y., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2011) *J. Neurochem.*, in press.
- 23) Kabayama, K., Sato, T., Saito, K., Loberto, N., Prinetti, A., Sonnino, S., Kinjo, M., Igarashi, Y., & Inokuchi, J. (2007)

- Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 13678–13683.
- 24) Toledo, M.S., Suzuki, E., Handa, K., & Hakomori, S. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 16227–16234.
- 25) Zhang, Q., Furukawa, K., Chen, H.-H., Sakakibara, T., Urano, T., & Furukawa, K. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 18145–18155.
- 26) Yamada, K., Miwa, T., Liu, J., Nangaku, M., & Song, W.C. (2004) *J. Immunol.*, **172**, 3869–3875.
- 27) Morgan, B.P., Chamberlain-Banoub, J., Neal, J.W., Song, W., Mizuno, M., & Harris, C.L. (2006) *Clin. Exp. Immunol.*, **146**, 294–302.
- 28) Mishra, S. & Joshi, P.G. (2007) *J. Neurochem.*, **103**, Suppl 1, 135–142.
- 29) Fujita, A., Cheng, J., Hirakawa, M., Furukawa, K., Kusunoki, S., & Fujimoto, T. (2007) *Mol. Biol. Cell*, **18**, 2112–2122.
-