

特集：糖鎖機能の多層性と神経 sugar code

プロテオグリカンと神経回路再編

門松 健治

哺乳類成体の中枢神経で一度傷ついた神経軸索が再生することはほとんどない。中枢神経細胞自体の再生能が低いことに加えて、傷害に際して阻害因子が誘導されることが主な理由である。中でも最も重要な阻害因子の一つがコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) である。一方で、CSPG は正常でも中枢神経マトリックスに豊富に存在し、眼優位性可塑性などの経験依存的神経可塑性を抑制する。このように生理的および病理的条件下で CSPG は神経回路再編を抑制的に制御する因子であると考えられることができる。加えて最近、ケラタン硫酸プロテオグリカン (KSPG) が CSPG と同等の機能を持つことが分かってきた。すなわち、KS の分解や欠損マウスによって、KS が *in vitro* での神経突起伸長や *in vivo* での機能的回路再編を抑制的に制御することが明らかになった。糖鎖と生命現象の関連はこれまで山ほどのデータが積まれたが、その作用機構については未解明な部分が多い。神経回路再編は、CS や KS といったプロテオグリカン上の長い糖鎖の作用機構解明にとって優れたモデルとなる。

はじめに

神経学の巨人、スペインのレイモン・カハールが1928年に描いた絵の一つに、損傷を受けた神経軸索の断端がある¹⁾。損傷部位で断端は丸くなり、*dystrophic endball* と呼ばれる。これは軸索の一種の死に体と考えられてきたが、後にこの形態は受傷後数ヶ月続き、そこでは細胞骨格や膜タンパク質のダイナミックな変動が起こっていることが判明した (図1)。すなわち軸索は多分、伸びようとするのだが伸びることができない。*dystrophic endball* の周囲にはコンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CSPG) の沈着が見られ、*in vitro* では CSPG の濃度勾配によって *dystrophic endball* を作る事ができる^{2,3)}。ここでコンドロイチン硫酸 (CS) を分解すると神経軸索の再生・分枝が促され、神経学的な機能が回復する⁴⁾。この現象と合致して、*in vi-*

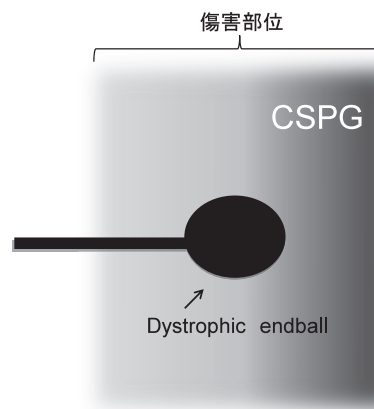


図1 Dystrophic endball

損傷に伴い CSPG の発現が誘導される。傷害を受けた軸索の末端は丸く変形する (*dystrophic endball*)。この *dystrophic endball* ができるには CSPG の濃度勾配が必要であることが分かっている。

名古屋大学大学院医学系研究科生物化学講座分子生物学分野 (〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

Proteoglycans and neural circuit reconstruction

Kenji Kadomatsu (Department of Biochemistry, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65 Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya 466-8550, Japan)

tro でも培養皿に塗付した CSPG が神経突起伸長を阻害し、CS 分解はこの阻害を解除する。従って CSPG は損傷後神経可塑性の強力な阻害分子ということが出来る⁵⁾。また一方で、CSPG は中枢神経のマトリックスに豊富に存在し、このことが中枢神経の特徴ともなっている。最近、生理的

な条件下での神経可塑性にも CSPG が関与している証拠が集まりつつある。まず、この辺りから筆を起こそう。

1. 生理的条件下での神経可塑性とプロテオグリカン

中枢神経と軟骨の細胞外マトリックスは大変よく似ており、主成分はプロテオグリカンとヒアルロン酸 (HA) である。プロテオグリカンはコアタンパク質に長い糖鎖がついた構造である。この糖鎖は二糖の繰り返し構造でありグリコサミノグリカン (GAG) と総称される (図2)。コアタンパク質に付加される GAG には CS, デルマトン硫酸, ケラタン硫酸 (KS), ヘパラン硫酸 (HS) があり、いずれも硫酸化されることに特徴がある。一方, HA には硫酸化はなく, また, コアタンパク質に付くこともなく, 糖鎖

単独で分子として存在する。図2で分かるように GAG は負に荷電しており, 水分子を引き寄せる性質がある。軟骨や中枢神経にプロテオグリカンが多いお蔭で, これらの組織では柔軟性が確保されると考えられてきた。しかし, 果たしてこのような物理的機能だけでプロテオグリカンの役割を割り切ってよいのだろうか?

CSPG の中でもアグリカン, プレビカン, ニューロカン, パーシカンはその N 末に G1 ドメインを, C 末に G3 ドメインを持ち, レクチカンと総称される。レクチカンは G1 ドメインを介して HA と結合し, G3 ドメインを介して テネイシン R というタンパク質と結合する (図3)。こうして HA, CSPG, テネイシン R から成る複合建造物ができ上がる。この構造は perineuronal net (PNN) と呼ばれる,

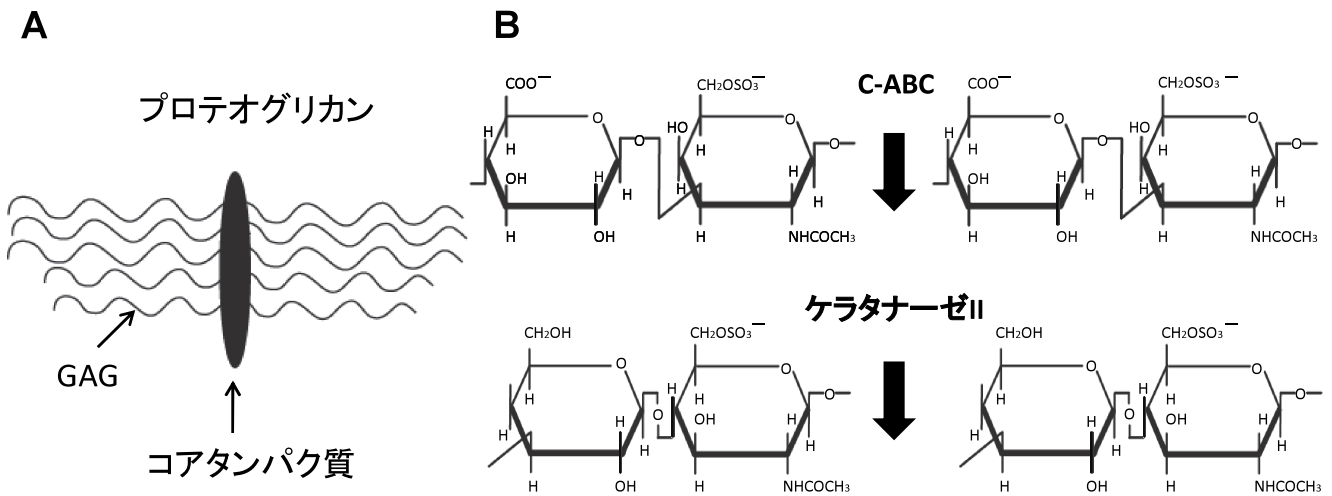


図2 プロテオグリカンと GAG の構造 (A)プロテオグリカンはコアタンパク質と硫酸化された長大な糖鎖 GAG から成る。(B)GAG は二糖の繰り返し構造である。ここでは GAG のうち CS (GalNAc の 6 位が硫酸化された場合) と KS の構造を示す。CS は GlcA と GalNAc の二糖の繰り返し, KS は Gal と GlcNAc の繰り返しである。C-ABC: コンドロイチナーゼ ABC。

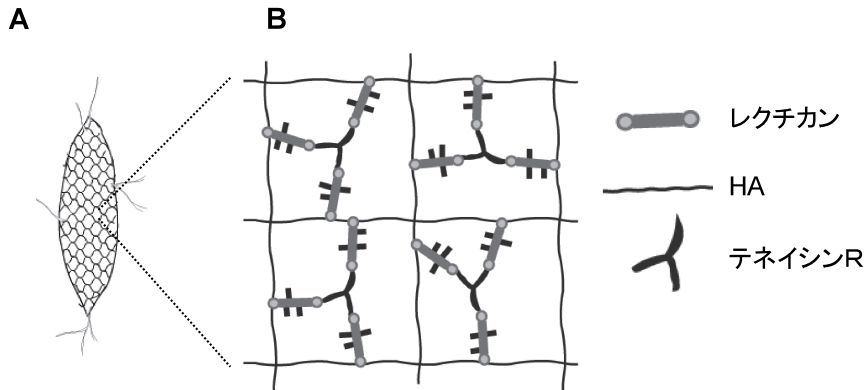


図3 Perineuronal net (A)抑制性インターニューロンの細胞体と樹状突起を囲むように網目状のマトリクス perineuronal net が囲む。(B)perineuronal net の基本成分は HA, レクチカン (アグリカン, パーシカン, ニューロカン, プレビカンの四つの CSPG), テネイシン R である。レクチカンの N 末の G1 ドメインが HA と結合し, またレクチカン C 末の G3 ドメインが テネイシン R と結合することにより三つの成分は互いに結合した複合体を形成する。

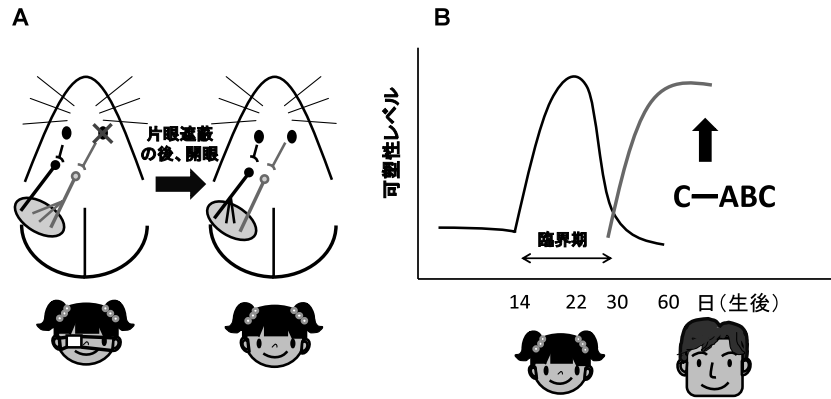


図4 眼優位性可塑性

(A) 第一次視覚野の両眼領域は反対側からの入力が強くなる(眼優位性)。ここでは左の両眼領域に右眼からの入力により強く入っている様子を示している(左図)。ところが、若い臨界期に片眼遮蔽後に再開眼すると、反対側の入力が減り、同側の入力が増える(右図)。これを眼優位性可塑性という。(B) 大人では起こらない眼優位性可塑性がCS分解によって起こる。図はマウスおよびラットの眼優位性可塑性を示す。

抑制性インターニューロンの周囲の特徴的なマトリックスを作る⁶⁻⁸⁾。ただし、PNNは他のニューロン周囲にも濃縮されない形で存在するであろうと考えられ、実際、初代培養したニューロン周囲にもこの構造を創出することができる⁹⁾。下に示すように、最近、PNNが神経可塑性を負に制御する証拠が次々に出てきた。

眼優位性可塑性を例にとってみよう。大脳皮質の第一次視覚野の両眼領域には両方の眼からの神経の入力があるが、反対側からの入力が多い(例えば図4のように左の両眼領域には右眼からの入力優位となる)。これを眼優位性という。ここで、反対側の眼を閉じて、数日して再び開けると反対側からの入力が小さくなり、代わりに同側からの入力が大きくなる¹⁰⁾。これを眼優位性可塑性と呼ぶ。しかし、この可塑性は幼い子供でしか起きない。マウス、ラットなら生後14~30日、人間なら生後5歳ぐらいまでである。この期間を臨界期という(図4)。換言するなら、眼優位性可塑性は大人では決して起きない。ところがCS分解酵素であるコンドロイチナーゼABC(C-ABC)を第一次視覚野に注入すると、成体でこの可塑性を蘇らせることができる(図4)^{8,11)}。C-ABCによってCS鎖が切られるとPNN構造が成り立たなくなるので、この現象はPNNが可塑性を負に制御していると考えすることができる。眼優位性可塑性は経験依存的神経可塑性の一つであるが、恐怖消去に関わる経験依存的神経可塑性でもCSPGの抑制的制御が報告されている¹²⁾。

もう一つの例としてグルタミン酸作動性の興奮性ニューロンによるシナプス可塑性を眺めてみよう。高頻度の刺激によりシナプス活動の興奮性が持続することを長期増強(LTP)と呼ぶ。LTPの根幹にはグルタミン酸受容体のシナプス後部への集積がある。この集積の重要なステップの

一つに、グルタミン酸受容体がシナプスを作る神経棘上を側方に移動することが挙げられる。ここで、HAを分解するヒアルロニダーゼやCSを分解するC-ABCで処理すると側方移動が促され、LTPの促進が起こる¹³⁾。ここでもこれらの酵素に影響を及ぼされうる最有力候補はPNNである。こうしてみるとCSPGを中心に構築されたPNNが神経可塑性を負に制御すると考えるのが最も妥当であると思われる。

さて、PNNに含まれるプロテオグリカンのうち、アグリカンはCS鎖とKS鎖の両方を持っている。この他にもフォスファカンなどのCS/KSPGが知られている。私たちの教室で経験依存的神経可塑性についてKS鎖の役割を調べたところ、CS鎖と同等の機能を有することが分かりつつある(名取ら、未発表データ)。これから述べる病理的条件下での神経可塑性ではこれら二つのGAGの機能についてももう少し掘り下げたい。

2. 病理的条件下での神経可塑性とプロテオグリカン

損傷を受けた中枢神経の軸索が再生しにくいのはよく知られた事実であり、末梢神経と対照的である。損傷により、軸索は分断されるが、その軸索が元来のルートに再生されることはまずない。近隣の、あるいは機能的には近くても地図上は遠く離れた、健全な軸索から分枝が起こる可能性が高い。いずれにせよ再生あるいは分枝により軸索は新たなシナプスを形成しようとする。その内、不必要ないくつかは除去され、有用ないくつかは強化されるであろう(図5)。実際にC-ABC投与による機能回復の場合でも、標的機能を絞ったりハビリテーションによってその機能の回復が促されることが報告されている¹⁴⁾。これらを総称して病理的条件下での神経可塑性と呼ぶことができる。但

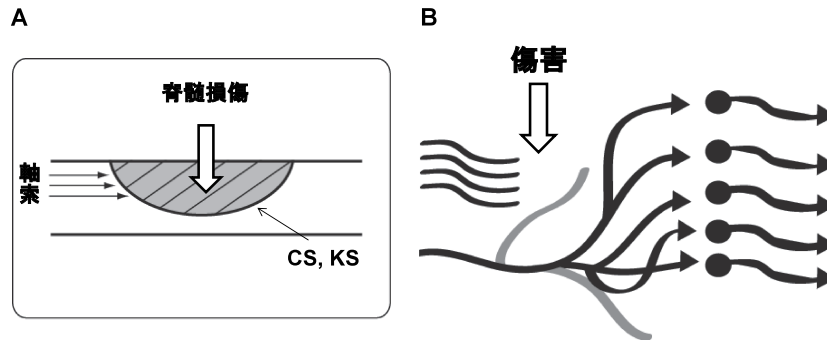


図5 損傷後神経可塑性

(A) 脊髄損傷などでは損傷部にCS, KSが誘導され軸索再生・分枝が阻害される。(B) 神経損傷で傷害された軸索に代わり、主に生き残った正常な軸索から分枝が起こり、新たなシナプスが形成されようとする。一部は削除され、一部は強化され、ついには新しい機能的な回路再編が起こる。しかし通常、阻害因子が優勢となり、この可塑性はなかなか思い通りに起こらない。CS分解、KS分解あるいはリハビリテーションといった介入が必要である。

し、既述の通り、何もしなければ軸索再生・分枝は難しい。高等動物の中樞神経では促進因子より阻害因子がより強く働くからである。

この阻害因子については、歴史的にはミエリン由来のMAG (myelin-associated glycoprotein), Nogo, Omgp (oligodendrocyte-myelin glycoprotein) の研究が長い。これらの共通の受容体としてNogoR, p75, Lingoを中心とする受容体複合体が働き、その下流でRho, Rhoキナーゼが活性化され、結果としてアクチンの過剰な重合、そして軸索伸長阻害が起こる^{15,16)}。加えてMAG, Nogo, Omgpの受容体として最近PirBが発見された。しかしながらこれら受容体のノックアウトでも、MAG, Nogo, Omgp 3分子のトリプルノックアウトでも軸索再生・分枝あるいは機能回復の促進といった表現型を得られることはない¹⁷⁻¹⁹⁾。したがって最近ではMAG, Nogo, Omgpの阻害因子としての関与は限定的であろうという見方が優勢である。ただ、Rho-Rhoキナーゼの活性化は他の阻害因子、例えばRGMa (repulsive guidance molecule a), Semaphorin 3A, Semaphorin 4D, EphrinやWnt5aなどによっても引き起こされる。Rho阻害剤は損傷後の軸索再生・分枝あるいは機能回復をよく促し、現在では脊髄損傷などの最も有力な治療薬候補の一つとなっている²⁰⁾。このことから、阻害因子の下流で交わる細胞内シグナル伝達系、すなわちRho-Rhoキナーゼ系が威力を発揮すると考えられる。CSPGの場合、Rho-Rhoキナーゼ系の活性化も報告されているが細胞内シグナル系は未解明といった方が現状では妥当であろうと思われる。

さて、MAG, Nogo, Omgp系の関与は限定的であると書いた。では、どの阻害因子が*in vivo*でメジャーなのか？少なくともRGMaとCSPGについてはこれら細胞外分子を直接ブロックすることで神経損傷後の強力な機能回復が促される。RGMaはUnc5, neogeninを受容体にしてRho, Rhoキナーゼを活性化し、またRasを不活性化す

ることで軸索再生・分枝を阻害する^{21,22)}。RGMaの中和抗体が機能回復を促す²³⁾。一方、CSPGの場合、細胞内シグナル伝達機構は未だ不明であるが、C-ABCによるCS分解あるいはCS鎖ができるための最初の反応、キシロース転移を担う酵素のノックダウンによって脊髄損傷後の機能回復が促される^{4,24)}。このとき軸索の再生・分枝が促進される。CS分解による軸索再生・分枝の促進はその他にも黒質-線条体路の切断や頸部脊髄の部分切断でも証明されている^{25,26)}。

3. GAGと神経可塑性

C-ABCやキシロース転移酵素阻害によってCSPGの阻害活性を解除できることから、CSPGの長大な糖鎖CS鎖が阻害活性に必要であることが分かる。CS鎖はその起始部をキシロース、ガラクトース (Gal) 2個、グルクロン酸の四糖が占め、その後Nアセチルガラクトサミンとグルクロン酸から成る二糖の繰り返しが続く。起始部から非還元末端まで分岐のない真っ直ぐな構造である。硫酸化はこの二糖の3箇所にかかることがある。一方、KS鎖の起始部はN結合型あるいはO結合型糖鎖に倣う^{27,28)}。従って、CSとKSが同じ糖鎖の上に並ぶことはありえない。但し、アグリカンやフォスファカンのように同じコアタンパク質にCS鎖とKS鎖が付加されることは起こりうる。KSの豊富な組織は角膜、軟骨および中枢神経であるが、これまで前二者でのKSの役割について研究が進み、中枢神経についてはほとんど手付かずの状況であった。KSは発生途上の脊髄 roof plate に発現し、また、黒質-線条体路や脊髄の損傷時に発現が誘導され、*in vitro*では神経突起伸長を阻害することから*in vivo*での軸索再生・分枝に関わると考えられてきた^{25,29,30)}。中枢神経のKSの含有量はCSに比べて20分の1程度である(今釜ら、未発表データ)ことから、もしKS鎖に機能を見出せるならば、

プロテオグリカンの神経への作用機構に新しい概念を期待できる。私たちはKS欠損マウスやKS鎖分解酵素を用いてKSの機能に迫ることにした。

KS鎖はNアセチルグルコサミン (GlcNAc) とGalの二糖の繰り返しである (図2, 図6)。GlcNAcの6位は必ず硫酸化され、Galは硫酸化されるものもされないものもある。GlcNAcの6位の硫酸化に引き続いてGalが付加し、そしてGlcNAcが付加、さらにGlcNAcの6位の硫酸化が起こるといふうにして鎖が伸びていく (図6)³¹⁾。GlcNAcの6位の硫酸化を引き起こす酵素をN-acetylglucosamine 6-O sulfotransferase (GlcNAc6ST)と呼ぶ。すなわち、GlcNAc6STを欠損するとKS鎖はできないと考えられるが、実際にヒトの斑状角膜炎はGlcNAc6ST-5が欠損して角膜のKSができないことが病因である³²⁾。私たちはGlcNAc6ST-1欠損マウスを作成し、KS鎖を認識する抗体5D4の反応性が中枢神経で消失することを明らかにした³³⁾。大脳皮質に刺傷を与えると、野生型マウスではKSの発現誘導が起きるが、GlcNAc6ST-1欠損マウスでは起きない (図7)。予想外にも、このときCSの発現は両方で同等に起こるにも関わらず、*in vivo*での神経突起伸長はKS発現様式と鏡像を示した。すなわちGlcNAc6ST-1欠損マウスで神経突起伸長が促進される (図7)³⁴⁾。このことはKSが損傷後神経回路再編の抑制に必要であることを示唆するので、次に脊髄損傷モデルを試した。後肢麻痺を指標に運動機能を見ると、GlcNAc6ST-1欠損マウスが野生型マウスに比

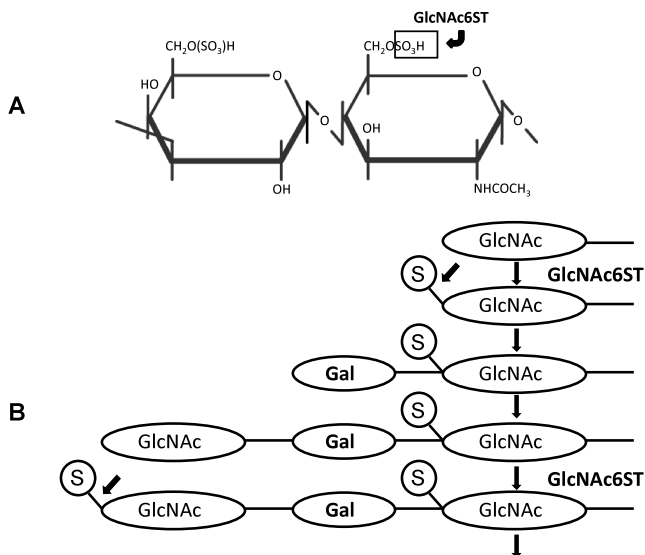


図6 KSの生合成

(A)KSはGalとGlcNAcの繰り返し構造である。GlcNAcのC6位は必ず硫酸化されるが、GalのC6位は硫酸化されるものもされないものもある。(B)KSのGlcNAcの6位の硫酸化、Galの転移、GlcNAcの転移が繰り返され、硫酸化されたGlcNAcとGalからなる二糖の繰り返し構造ができる。GlcNAc6ST-1はGlcNAcの6位の硫酸化に必須となる。Galの6位の硫酸化はKS鎖がある程度伸びた後に起こる。

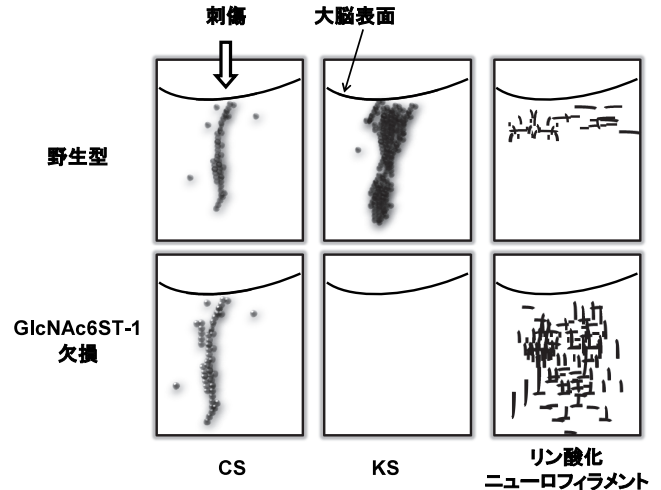


図7 GlcNAc6ST-1欠損マウスの大脳皮質刺傷モデル

野生型マウスでは刺傷部にKSの発現誘導が起こるが、GlcNAc6ST-1欠損マウスには起こらない。CS発現は両方に同様に起こる。KS発現と対照的に*in vivo*での神経突起伸長はGlcNAc6ST-1欠損マウスで促進される。

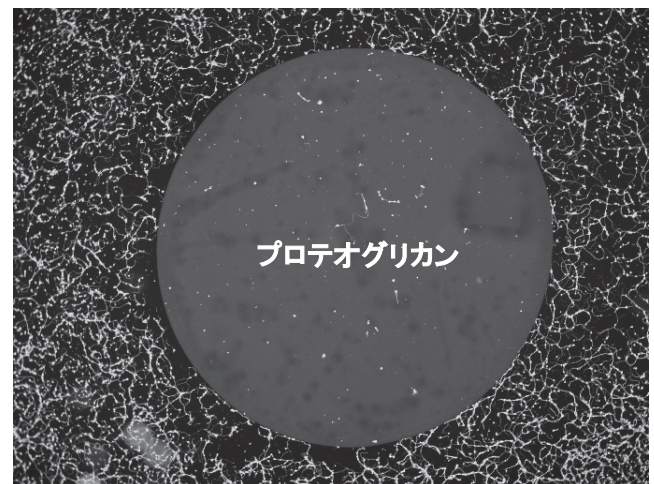


図8 プロテオグリカンによる神経突起伸長阻害

中央にニワトリ脳由来のプロテオグリカンをスポットすると、初代培養したラット小脳顆粒細胞の神経突起はスポット内へ伸びていかない。しかし、このときプロテオグリカンのCSあるいはKSを分解すると神経突起はスポット内へ伸びていく。

べて回復がよい³⁴⁾。*in vivo*での軸索再生・分枝も促進される。*in vitro*ではニワトリ脳あるいはマウス脳から抽出したプロテオグリカン (CS, KS両方を含む) が初代培養した小脳顆粒細胞の神経突起伸長を阻害するが (図8)、KSを分解する酵素ケラターゼIIを用いるとこの阻害を解除できる³⁴⁾。

GlcNAc6ST-1欠損マウスで見られる脊髄損傷後機能回復は神経軸索再生・分枝の他にも複合の要因が関わる可能性がある。例えば損傷のごく初期 (3日目ぐらい) では反応性アストロサイトの出現の様子に野生型マウスとGlcNAc6ST-1欠損マウスで差が見られないが、後期 (受

傷後14日)ではGlcNAc6ST-1欠損マウスのグリア性瘢痕形成は野生型に比べて優位に抑えられる。KSPGが反応性アストロサイトの増殖・遊走に関わる可能性も考慮する必要があるかもしれない。神経再生の物理的な壁となるのが、グリア性瘢痕 (glial scar) である。興味深いことに、皮膚の瘢痕形成は成体の特徴であり、一方、胎仔の皮膚に傷を付けても跡形なく治る³⁵⁾。中枢神経のグリア性瘢痕についても同様のことがいえる。

少しだけ、グリア性瘢痕に触れておきたい。中枢神経組織の損傷に際して、血液成分の漏出、炎症性細胞 (好中球、マクロファージなど) の浸潤、反応性グリア細胞の出現などが起こる。中でもアストロサイトは、神経損傷に伴って、大型化し、増殖し、損傷部位に遊走し集積する。この際、中間径フィラメントである glial fibrillary acidic protein (GFAP) やビメンチンを発現するようになる。GFAP とビメンチンの両者の欠損したマウスではグリア性瘢痕形成は著しく遅延する³⁶⁾。また、反応性アストロサイトの遊走には細胞内 stat 3 が働く³⁷⁾。反応性アストロサイトが集積するとプロテオグリカンやコラーゲンIVのような細胞外マトリックスの沈着が見られるようになり、損傷部位はより強固な構造になっていく。この一連の反応は受傷後2~4週間を要し、グリア性瘢痕形成 (gliosis) と呼ばれる。グリア性瘢痕をつくるアストロサイトの少なくとも一部は脳室周囲の神経幹細胞由来であるとされる³⁸⁾。すなわち、損傷の刺激は神経幹細胞の分化とはるか遠方への移動 (脳室周囲から損傷部位) を引き起こす。

一方、グリア性瘢痕は生体防御の観点から重要な役割を担う。すなわち、GFAPプロモーターに自殺遺伝子を繋いだ発現ベクターのトランスジェニックマウスに中枢神経傷害を引き起こすと、血液脳関門の破綻により大量の血液成分が神経組織へ漏れ出る³⁹⁾。また、stat3欠損マウスでは反応性アストロサイトの遊走不全によるグリア性瘢痕形成遅延が起こるため、中枢神経傷害初期の炎症が著しく増強される³⁷⁾。従って、損傷初期には、グリア性瘢痕は血液成分の中枢神経組織への漏出・浸透を抑え、炎症を抑える役割を担う。

GAGに話を戻そう。神経損傷時のCSとKSの機能の共通性と差別化はこれまで若干の議論があった。例えば、CSとKSを含むプロテオグリカンを浸み込ませたる紙を初代培養したニワトリ後根神経節細胞の突起は乗り越えることはできないが、CSやKSを分解すると越えることができる。この効果は両者を同時に分解すると完璧となる⁴⁰⁾。2種類のアストロサイト株 (神経突起伸長を促すものと阻害するもの) の上でラット大脳皮質ニューロンを初代培養した系では、突起伸長と二つの細胞の境界線横断の二つの視点から評価された。CS分解は伸長、横断とも影響はなく、KS分解では伸長、横断ともに促進される。KS

分解とCS分解を組み合わせるとその効果はより大きくなる⁴¹⁾。私たちの教室では脊髄損傷でKS分解とCS分解の効果を見ているが各々独立で効果があるが相乗・相加効果はない (今釜ら、未発表データ)。従ってCSとKSの機能の共通性と差別化については、各々のGAGの作用機構が明らかになるまでしばらく結論は出そうにない。

もう一つのGAGであるHSはどうだろう? ラットの脊髄損傷モデルでHSは損傷中心部に、CS,KSは周辺部に発現する⁴²⁾。CS,KSは軸索伸長を阻害するが、HSは促す⁴³⁾。さらにfasciculus retroflexusと呼ばれる神経線維束の走行ガイドランスで、CSとHSは逆の役割を果たす。CSPGとSema 5aの複合体はfasciculus retroflexusの外側にある組織 (prosmere 2) にあってfasciculus retroflexusの軸索に対して反発因子として働く。fasciculus retroflexusの軸索上のSema 5aは、後続の軸索上のHSPGの助けを得て、後続の軸索を呼び寄せる因子として働く⁴⁴⁾。この両方の場面で働く受容体は軸索上のSema 5a受容体であると考えられる。このような背景からも、GlcNAc6ST-1欠損マウスで見出されたCSとKSの役割の違いは興味深い。

4. GAGの作用機構

これまで糖鎖研究はその構造解明と生合成機構解明において長足の進歩を遂げてきた。近年の発生工学の発達に伴って糖鎖関連遺伝子のノックアウトができるようになると、糖鎖と生命現象を結び付けるデータが集積してきた。ただ、多くの場合、糖鎖と生命現象の間には依然として大きなブラックボックスが横たわる。つまり、どのようにしてそのような現象を引き起こすのか、作用機構が分からないことが多い。糖鎖の機能は難しく、いくつかの階層に分かれると考えられる。(1) 糖鎖の付くタンパク質の機能調整: 糖鎖がタンパク質の立体構造の保持に関与していることが予想される。(2) 糖鎖とタンパク質との相互作用: bFGFのようにヘパリン結合性成長因子とHSの結合はその代表である。また、シアリル6スルホルイスXとLセレクチンの結合によるリンパ球のホーミングに代表されるように糖鎖と結合する物理的な作用が生命現象を引き起こす。(3) 糖鎖がシグナルを伝えるリガンドとして作用: まだ新しい概念であるが、軸索再生・分枝阻害に働くCSPGやKSPGはこの範疇に入るとはならないかと考えられる。最近、CSの受容体として受容体型チロシンホスファターゼの一つであるPTP σ が報告された⁴⁵⁾。PTP σ のノックアウトではCSPGによる神経突起伸長阻害が起こらない。但し、PTP σ が認識するCSの構造やその下流のシグナルが明らかになったわけではない。また、CSはA, C, D, Eの四つのサブタイプに分けられるが、CS-Eの受容体としてコンタクチン1が報告された⁴⁶⁾。CS-Eは*in vitro*でコンタクチン1を介して軸索伸長を促す。

おわりに

生理的および病理的条件下の神経回路再編について阻害因子の関わりを中心に述べてきた。中でもCSやKSの重要性を書いた。今後、糖鎖と生命現象の間のブラックボックスの一部が、ダイナミックな表現型を表出する神経回路再編をモデルに明らかになることを願っている。また、CSやKSその他の糖鎖はさらにアルツハイマー病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患に関わる可能性もあると考えられる。その意味で基礎研究だけでなく、応用研究の足がかりとして、神経糖鎖研究が発展することを期待したい。

文 献

- 1) Ramón y Cajal S (1928) Degeneration and Regeneration of the Nervous System, Oxford UP, London.
- 2) Davies, S.J., Goucher, D.R., Doller, C., & Silver, J. (1999) *J. Neurosci.*, **19**, 5810–5822.
- 3) Tom, V.J., Steinmetz, M.P., Mille, J.H., Doller, C.M., & Silver, J. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 6531–6539.
- 4) Bradbury, E.J., Moon, L.D., Popa, R.J., King, V.R., Bennett, G.S., Patel, P.N., Fawcett, J.W., & McMahon, S.B. (2002) *Nature*, **416**, 636–640.
- 5) Silver, J. & Miller, J.H. (2004) *Nat. Rev. Neurosci.*, **5**, 146–156.
- 6) Takahashi-Iwanaga, H., Murakami, T., & Abe, K. (1998) *J. Neurocytol.*, **27**, 817–827.
- 7) Celio, M.R., Spreafico, R., De Biasi, S., & Vitellaro-Zuccarello, L. (1998) *Trends Neurosci.*, **21**, 510–515.
- 8) Berardi, N., Pizzorusso, T., & Maffei, L. (2004) *Neuron*, **44**, 905–908.
- 9) John, N., Krugel, H., Frischknecht, R., Smalla, K.H., Schultz, C., Kreutz, M.R., Gundelfinger, E.D., & Seidenbecher, C.I. (2006) *Mol. Cell Neurosci.*, **31**, 774–784.
- 10) Fregnac, Y. & Imbert, M. (1984) *Physiol. Rev.*, **64**, 325–434.
- 11) Pizzorusso, T., Medini, P., Berardi, N., Chierzi, S., Fawcett, J. W., & Maffei, L. (2002) *Science*, **298**, 1248–1251.
- 12) Gogolla, N., Caroni, P., Luthi, A., & Herry, C. (2009) *Science*, **325**, 1258–1261.
- 13) Frischknecht, R., Heine, M., Perrai, D., Seidenbecher, C.I., Choquet, D., & Gundelfinger, E.D. (2009) *Nat. Neurosci.*, **12**, 897–904.
- 14) Garcia-Alias, G., Barkhuysen, S., Buckle, M., & Fawcett, J.W. (2009) *Nat. Neurosci.*, **12**, 1145–1151.
- 15) Filbin, M.T. (2003) *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**, 703–713.
- 16) Yamashita, T., Tucker, K.L., & Barde, Y.A. (1999) *Neuron*, **24**, 585–593.
- 17) Nakamura, Y., Fujita, Y., Ueno, M., Takai, T., & Yamashita, T. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 1876–1883.
- 18) Omoto, S., Ueno, M., Mochio, S., Takai, T., & Yamashita, T. (2010) *J. Neurosci.*, **30**, 13045–13052.
- 19) Lee, J.K., Geoffroy, C.G., Chan, A.F., Tolentino, K.E., Crawford, M.J., Leal, M.A., Kang, B., & Zhen, B. (2010) *Neuron*, **66**, 663–670.
- 20) Tanaka, H., Yamashita, T., Asada, M., Mizutani, S., Yoshikawa, H., & Tohyama, M. (2002) *J. Cell Biol.*, **158**, 321–329.
- 21) Hata, K., Kaibuchi, K., Inagaki, S., & Yamashita, T. (2009) *J. Cell Biol.*, **184**(5), 737–750.
- 22) Endo, M. & Yamashita, T. (2009) *J. Neurosci.*, **29**(20), 6649–6662.
- 23) Hata, K., Fujitani, M., Yasuda, Y., Doya, H., Saito, T., Yamagishi, S., Mueller, B.K., & Yamashita, T. (2006) *J. Cell Biol.*, **173**(1), 47–58.
- 24) Grimpe, B. & Silver, J. (2004) *J. Neurosci.*, **24**, 1393–1397.
- 25) Moon, L.D., Asher, R.A., Rhodes, K.E., & Fawcett, J.W. (2001) *Nat. Neurosci.*, **4**, 465–466.
- 26) Massey, J.M., Hubscher, C.H., Wagoner, M.R., Decker, J.A., Amps, J., Silver, J., & Onifer, S.M. (2006) *J. Neurosci.*, **26**, 4406–4414.
- 27) Funderburgh, J.L. (2000) *Glycobiology*, **10**, 951–958.
- 28) Funderburgh, J.L. (2002) *IUBMB Life*, **54**, 187–194.
- 29) Cole, G.J. & McCabe, C.F. (1991) *Neuron*, **7**, 1007–1018.
- 30) Jones, L.L. & Tuszynski, M.H. (2002) *J. Neurosci.*, **22**, 4611–4624.
- 31) Habuchi, H., Habuchi, O., Uchimura, K., Kimata, K., & Muramatsu, T. (2006) *Methods Enzymol.*, **416**, 225–243.
- 32) Akama, T.O., Nishida, K., Nakayama, J., Watanabe, H., Ozaki, K., Nakamura, T., Dota, A., Kawasaki, S., Inoue, Y., Maeda, N., Yamamoto, S., Fujiwara, T., Thonar, E.J., Shimomura, Y., Kinoshita, S., Tanigami, A., & Fukuda, M.N. (2000) *Nat. Genet.*, **26**, 237–241.
- 33) Zhang, H., Muramatsu, T., Murase, A., Yuasa, S., Uchimura, K., & Kadomatsu, K. (2006) *Glycobiology*, **16**, 702–710.
- 34) Ito, Z., Sakamoto, K., Imagama, S., Matsuyama, Y., Zhang, H., Hirano, K., Ando, K., Yamashita, T., Ishiguro, N., & Kadomatsu, K. (2010) *J. Neurosci.*, **30**, 5937–5947.
- 35) Whitby, D.J. & Ferguson, M.W. (1991) *Development*, **112**, 651–668.
- 36) Pekny, M., Johansson, C.B., Eliasson, C., Stakeberg, J., Wallén, A., Perlmann, T., Lendahl, U., Betsholtz, C., Berthold, C. H., & Frisén, J. (1999) *J. Cell Biol.*, **145**, 503–514.
- 37) Okada, S., Nakamura, M., Katoh, H., Miyao, T., Shimazaki, T., Ishii, K., Yamane, J., Yoshimura, A., Iwamoto, Y., Toyama, Y., & Okano, H. (2006) *Nat. Med.*, **12**, 829–834.
- 38) Johansson, C.B., Momma, S., Clarke, D.L., Risling, M., Lendahl, U., & Frisén, J. (1999) *Cell*, **96**, 25–34.
- 39) Bush, T.G., Puvanachandra, N., Horner, C.H., Polito, A., Ostenfeld, T., Svendsen, C.N., Mucke, L., Johnson, M.H., & Sofroniew, M.V. (1999) *Neuron*, **23**, 297–308.
- 40) Snow, D.M., Lemmon, V., Carrino, D.A., Caplan, A.I., & Silver, J. (1990) *Exp. Neurol.*, **109**, 111–130.
- 41) Powell, E.M., Fawcett, J.W., & Geller, H.M. (1997) *Mol. Cell Neurosci.*, **10**, 27–42.
- 42) Moon, L.D., Asher, R.A., Rhodes, K.E., & Fawcett, J.W. (2002) *Neuroscience*, **109**(1), 101–117.
- 43) Matsui, F. & Oohira, A. (2004) *Congenit. Anom. (Kyoto)*, **44**, 181–188.
- 44) Kantor, D.B., Chivatakarn, O., Peer, K.L., Oster, S.F., Inatani, M., Hansen, M.J., Flanagan, J.G., Yamaguchi, Y., Sretavan, D. W., Giger, R.J., & Kolodkin, A.L. (2004) *Neuron*, **44**, 961–975.
- 45) Shen, Y., Tenney, A.P., Busch, S.A., Horn, K.P., Cuascut, F. X., Liu, K., He, Z., Silver, J., & Flanagan, J.G. (2009) *Science*, **326**, 592–596.
- 46) Mikami, T., Yasunaga, D., & Kitagawa, H. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 4494–4499.