

タイトル	細胞外マトリックス糖鎖分子による神経細胞の形態形成制御機構
名前・役職	外角 直樹
講座・部門	薬理学講座
研究領域	中枢神経系
重点研究分野への該当	メカニズム解明
キーワード	コンドロイチン硫酸・糖鎖・形態形成
対象疾患	神経損傷を伴う疾患
研究概要 (背景・目的・特徴)	<p>(研究背景)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コンドロイチン硫酸(CS) 糖鎖は、硫酸化パターンの異なる5種類の基本二糖類(CS-AからCS-E)が様々な組み合わせで数十から二百程度重合した直鎖状硫酸化オリゴ糖である。 ・CSは、プロテオグリカン(PG)の側鎖として細胞外マトリックスに普遍的に発現しており、このCSPGは神経幹細胞の増殖や分化、神経回路の形成と安定化などにも密接に関与することがわかっている。 ・CS-E 糖鎖の刺激が、未熟な大脳皮質初代培養細胞の形態を著しく変化させることを見出し、この形態変化は、CS-E 糖鎖の刺激に応答した過酸化水素(H₂O₂)産生を介して誘導されることを明らかにしたが、詳細な分子メカニズムは不明である。 <p>(目的)</p> <p>CS糖鎖が発達期の神経細胞の形態と機能を制御する分子機構を解明する。</p>
期待される効果	神経再生医療への応用や創薬応用
概略図	<p>・CS-E 糖鎖の刺激が、未熟な大脳皮質初代培養細胞が細胞内のH₂O₂産生を介して形態を著しく変化させる。</p> <p>・神経細胞にCS-Eを添加したところ、活性酸素産生細胞が増加していた。</p> <p>・CS-E 糖鎖による神経細胞の形態変化は、VEGF受容体のキナーゼ阻害剤を培養液に添加することで抑制された。</p> <p><本研究></p> <ol style="list-style-type: none"> ① CS-E 糖鎖がH₂O₂産生とVEGF受容体活性化を惹起する分子機構の解明 ② 合成CS-Eライブラリー分子を用いて、形態変化を誘導するCS-E糖鎖中の活性糖鎖配列の同定 ③ 神経発達過程における脳内でのCS-E作用の解析 <p>神経細胞の形態形成におけるCS-Eのメカニズム解明</p> <p>創薬応用</p>
関連特許	無
共同研究先	無
技術段階	研究段階 実用化段階
関連する論文	<p>* Activation of phospholipase C pathways by a synthetic chondroitin sulfate-E tetrasaccharide promotes neurite outgrowth of dopaminergic neurons. J Neurochem. 2007 Oct;103(2):749-60.</p>