

What's new? 一研究室探訪一

信州大学大学院医学系研究科保健学専攻医療生命科学分野

寺田 信生

神経系における脱髄疾患を解明するためには、神経突起を取り囲むシュワン細胞がつくる髄鞘（ミエリン）を形成する新規の蛋白を探索し、複合体蛋白同士の連関、神経線維における正確な位置や組織構造への役割を明らかにしていくことが重要です。

これまで私たちは、「膜骨格」という細胞膜直下に特殊化した蛋白複合体がもたらす組織構築への関与に着目して研究を行ってきました。赤血球において膜骨格は、スペクトリン-アクチンがプロテイン4.1Rシグナル蛋白MPP (membrane protein palmitoylated) 1, 膜内蛋白 Glycophorin Cの複合体が赤血球膜に裏打ちする網目状構造をつくり、血管内を流動する際に受ける外力に抗して自由に形態を変化させながら膜を保持する役割が知られています。興味深いことに、末梢神経においては赤血球4.1Rのファミリー蛋白である4.1Gが、ミエリンの構造体であるシュミット・ランターマン切痕の形態形成に関与し、さらに4.1G 遺伝子欠損によって、シグナル蛋白であるMembrane protein palmitoylated (MPP) 6さらに接着分子 Cell adhesion molecule (CADM) 4が細胞膜への局在化を失うこと、また癌関連蛋白 Srcのリン酸化状態の変化が起こることを見出しました (図1)。

この4.1G-MPP6-CADM4複合体をもつシュミット・ランターマン切痕が生体で何をしているのかを明らかにするためには、ミエリンに包まれる末梢神経線維の外力を実際に受けたときの形態変化について、血流を保持したまま瞬時に細胞・組織を凍結することで生体物質をその位置と分子構造をそのまま保持し生きた状態を反映した試料を作製できる生体内凍結技法を用いて可視化しました。末梢神経線維が伸展させられた場合、その形態を数珠状に変化させますが、それに対応してシュミット・ランターマン切痕の形態を変化させることから、ここが外力への緩衝機構として竹の子バネ構造のように働くことを提唱しています (図2)。さらにこの凍結技法を用いると従来法では流出して解析できなかったアルブミンなどの可溶性蛋白が保持できるので、生体機能を反映した正確な局在が解ります。

以上のように、細胞・組織の構造解析のために最新の手法を用いながら新規蛋白の役割をこれらの破綻がもたらす病態モデルも作製しながら理解することによって、未知の神経疾患の解明に繋がると考えて研究を進めています。

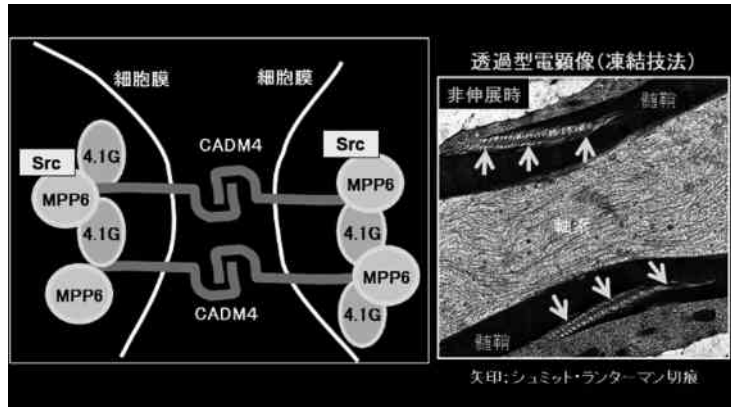


図1 髄鞘を持つ神経線維における膜骨格蛋白4.1Gとシグナル蛋白MPP6, Src, 細胞接着分子CADM4との蛋白複合体形成モデル図

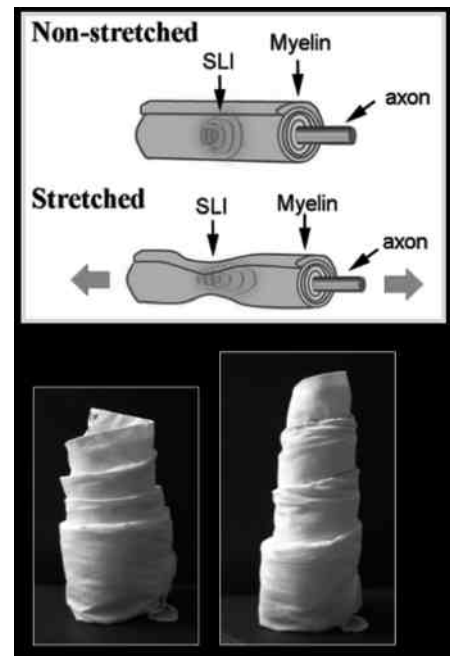


図2 神経線維の伸長に伴ってシュミット・ランターマン切痕 (SLI) が変形して緩衝作用をもたらすモデル