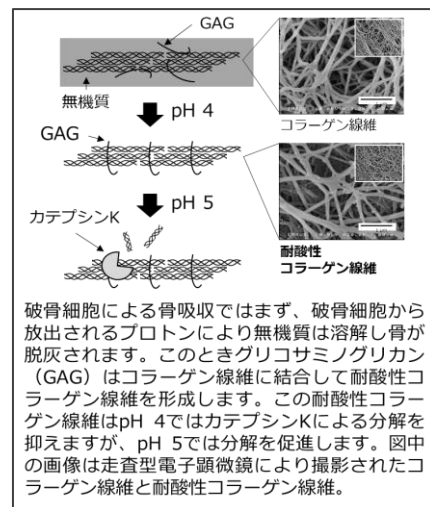


グリコサミノグリカンの新機能

ーグリコサミノグリカンがコラーゲン分解を調節することを発見ー

概要

コラーゲンとグリコサミノグリカンは骨の主要な有機成分であるにも関わらず、その相互作用はこれまでほとんど知られていませんでした。しかし弘前大学大学院医学研究科の多田羅洋太助教、須藤晋一郎助手、伊東健教授のグループは、酸性条件下で硫酸化グリコサミノグリカンがコラーゲン線維に結合することで、耐酸性コラーゲン線維が形成されることを初めて発見しました。通常、コラーゲン線維は酸性 pH 下に置くと変性して可溶化します。しかしながら、グリコサミノグリカン存在下ではコラーゲン線維は変性せずに線維構造を保ったままです。さらにこの耐酸性コラーゲン線維は pH 4 では分解を受けませんが、pH 5 ではコラーゲン分解が促進されました。この時、グリコサミノグリカンはコラーゲン線維に結合したままでした (右図参照)。グリコサミノグリカンとコラーゲン分解酵素であるカテプシン K の相互作用はこれまでわかっていますが、それが実際どのような機構で働くのかはわかっていませんでした。今回の研究でグリコサミノグリカンが酸性条件下でコラーゲンと結合することが示されたことから、右図のような分子機構で グリコサミノグリカンがコラーゲン線維の分解を調



節する可能性が示されました。実際に骨が破骨細胞で分解される時には、ラクナの pH が 4 程度にまで低下することが知られています。今後この仮説の検証をしていく必要性があります。この研究成果は、10月4日に Glycobiology (Oxford University Press) の Advance articles で公開されました。

この研究のさらなる展開として、コラーゲン線維分解においてグリコサミノグリカンが担う役割を明らかにすることで、骨吸収におけるコラーゲン線維の分解メカニズムが解明されていきます。そして、その基礎研究を基盤として骨のグリコサミノグリカンをターゲットとした新しい骨粗鬆症治療薬の開発につながることを期待されています。

問い合わせ先

(研究担当者)

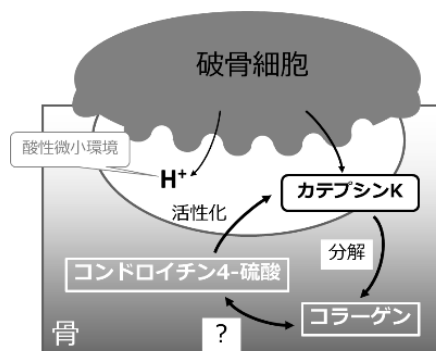
国立大学法人 弘前大学大学院医学研究科 糖鎖工学講座

助教 多田羅 洋太 (たたら ようた)

TEL: 0172-39-5015, FAX: 0172-39-5016, E-mail: ytatara@hirosaki-u.ac.jp

背景と経緯

健康な骨では骨吸収と骨形成とのバランスがとられ骨量が維持されていますが、骨粗鬆症ではそのバランスが壊れて破骨細胞による骨吸収が亢進するために骨量が減少します。破骨細胞による骨吸収ではまず、破骨細胞から放出されるプロトンにより酸性微小環境が作られます。骨組織の65%を占める無機質はこの酸により溶解し骨が脱灰されます。骨組織に最も多く存在する有機質はコラーゲン線維ですが、破骨細胞から分泌され酸性条件下で活性化したカテプシンKによりコラーゲン線維は分解されます。



破骨細胞による骨吸収の模式図

プロテオグリカンとはコラーゲン線維に次いで骨に多く含まれる有機質です。グリコサミノグリカン（GAG）はプロテオグリカンの糖鎖として存在しており、枝分れのない長鎖多糖で、2糖の繰り返し構造からなります。多数の硫酸基とカルボキシ基を持つために、強く負に帯電する特徴を持ちます。代表的なGAGとしては、ヒアルロン酸やコンドロイチン硫酸、ヘパリンなどがあります。

GAGとコラーゲンは骨の主要な成分であるにも関わらず、両者の関係はあまり注目されてきませんでした。このため、骨のコラーゲン線維の分解メカニズムは未だに解明されていません。しかしこの研究グループにより、コラーゲンとGAGとの結合がpHの変化により大きく変化することが発見されました。さらにGAGによりコラーゲン線維が酸性条件下でも変性しない耐酸性コラーゲン線維が形成されたことから、この耐酸性コラーゲン線維が骨のコラーゲン分解と関わりがあるという可能性が示されました。そこで、**GAGによる耐酸性コラーゲン線維の形成とその役割を明らかにすることが、骨におけるコラーゲン線維分解のメカニズム解明につながる**という着想が生まれました。

内容・意義

GAGは非常に多用で複雑な構造をしているため、従来の解析手法を適用することができません。このため、その分野の研究は大きく立ち遅れていました。しかしこの研究グループによりこれまでに新たな解析手法や新技術が開発されており、それにより独自の視点で研究が進められてきました。その中で発見されたのが耐酸性コラーゲン線維です。この**耐酸性コラーゲン線維の役割を解明するという新たな視点により、破骨細胞によるコラーゲン線維分解のメカニズムを解明するところにこの研究の意義があります**。

また、破骨細胞によるコラーゲン線維分解のメカニズムを解明することは、**GAGの機能をターゲットとした新しいタイプの骨粗鬆症治療薬**の開発へと発展していきます。さらに、骨粗鬆症のみならず関節リウマチや変形性関節症、癌骨転移などの骨疾患の治療への応用

も期待されます。

今後の予定・期待

この研究のさらなる展開として、コラーゲン線維分解において GAG が担う役割が、分子や細胞レベルで検討され明らかにされていきます。これにより骨吸収におけるコラーゲン線維の分解メカニズムが解明されていくことが期待されます。

謝辞

この研究は弘前大学若手・新任研究者支援事業および唐牛記念医学研究基金の助成を受けたものです。

文献情報

Yota Tatara, Shinichiro Suto, and Ken Itoh

Novel roles of glycosaminoglycans in the degradation of type I collagen by cathepsin K.

Glycobiology, in press

DOI: 10.1093/glycob/cwx083