ガングリオシドの機能と疼痛

渡辺 俊, 田辺 光男

1. ガングリオシドの生合成過程

生体膜は様々な種類の脂質から構成され、細胞膜において主要な成分を占めるホスファチジルコリンなどのリン脂質の他にも、スフィンゴ脂質と呼ばれるセラミドを脂質部分として有する複合脂質が存在する。スフィンゴ脂質はリン脂質と同様に頭部に親水基を持つが、その一群であるスフィンゴ糖脂質はグルコース、ガラクトース、シアル酸、*N*-アセチルガラクトサミンなどの単糖が複数個結合することで極めて多様な分子種を持つ。なお、ほ乳類においてはほとんどの糖脂質はスフィンゴ脂質に属する。この多様性は複雑な生合成経路(図1)から生じる。まず合成の初発段階でセラミドにグルコースもしくはガラクトースが結合することで経路は二分される。グルコースを結合したグルコシルセラミド(GlcCer)はさらにガラクトースを付加され(ラクトシルセラミド, LacCer)、ここから分岐した生合成経路をとりそれぞれの糖脂質のグループを形成する。ガングリオシドは、シアル酸(図1中で菱形)を糖鎖部分に持つ糖脂質の一群であり、神経系に豊富に含有される。その分類は生合成経路によって行われ、LacCer部分に付加するシアル酸の数により、 α -, α -, b-, c-シリーズと命名されている。このように、スフィンゴ糖脂質は数種類の単糖からなり、結合も直鎖ではないため非常に多様な構造を取り得る。糖鎖付加は糖タンパク質と同様にゴルジ体内腔で行われ、多くは細胞膜へと輸送される。分解経路については、大部分はリソソームにおいて脂質特異的および非特異的な加水分解酵素により糖鎖が脱離されるが、一部は細胞膜などで糖鎖のトリミングが行われる場合もある。

2. ガングリオシドの機能

神経細胞培養系にガングリオシドを添加した実験などからは、神経突起の伸長や細胞死に影響を与えることが古くから知られていた。個体レベルの研究では、

ほとんどの糖脂質の出発物質である GlcCer を合成する酵素をノックアウトすると胎生致死となることから、少なくとも GlcCer から合成される大部分の糖脂質が発生に重要であることが示唆されている(1)。GM2/GD2 以降の鎖長の長いガングリオシドを合成する酵素のノックアウトでは成体になった後に神経が変性する異常が認められること(2)、あるいは GD3 合成酵素の欠損によって神経再生が滞ること(3)などが報告されている。

一方で、ガングリオシドは脂質ラフトを構成する脂質分子であり、その機能を果たすうえで重要であると考えられている。脂質ラフトは Simons と Ikonen が提唱した概念であり(4)、流動モザイクモデルでとらえられていた脂質二重層のイメージをさらに発展させ、脂質自体も平面内において不均一性を持つという概念である。この脂質ラフトは他の脂質二重層部分と異なる脂質組成を持ち、スフィンゴ脂質やコレステロールに富むと考えられている。その機能として、特定の受容体分子などが集積する、あるいは排除されることで、細胞膜上の膜タンパク質の局在を制御することが考えられている。さらに、局在の制御により相互作用するタンパク質を集積させ、シグナル伝達場として働く。また他に、ガングリオシドは軸索においてミエリン形成細胞の myelin associated glycoprotein に結合することでミエリンの形態維持などの機能を果たしている(5)。

3. 疼痛モデル動物におけるガングリオシドの機能

ガングリオシドは糖尿病やがんの悪性化などいくつかの疾患に関与していることが少なくとも動物実験のレベルで明らかになっている。本稿では筆者らが検討している疼痛との関わりについて紹介したい。疼痛は危険を回避するために必要な感覚であり、痛みを伝達する一次感覚神経を介して脊髄に入力され、脳へと伝達される。しかし、慢性的な炎症性疼痛や、神経線維

キーワード: 疼痛, ガングリオシド, シアル酸

北里大学 薬学部 薬理学教室 (〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1)

E-mail: tanabemi@pharm.kitasato-u.ac.jp 原稿受領日: 2014 年 12 月 26 日, 依頼原稿

Title: Gangliosides and nociception Author: Shun Watanabe, Mitsuo Tanabe

そのものが外傷などにより障害を受けたことが原因となる神経障害性疼痛では、痛みそのものが増強される痛覚過敏、あるいは触覚などの無害な刺激を痛みとして感じてしまうアロディニアが生じる。

神経系に多量に存在する代表的な α -シリーズガングリオシドである GM1 (あるいは図 1 中に表記したように GM1a と表記される) ガングリオシドを腹腔内投与することで、神経障害性疼痛モデル動物 (坐骨神経の結紮による) における痛覚過敏が抑制されること (6)、老化による疼痛感受性の変化が抑制されること (7) などが報告されている。神経障害性疼痛モデルについては、その後の研究によって GM1 の脊髄内投与が熱痛覚過敏に対し鎮痛効果を有すること、神経障害により亢進した脊髄の神経活動 (2-デオキシグルコースの取り込み量) を GM1 が抑制することが報告されており、脊髄に作用した GM1 が神経活動を抑制することで鎮痛をもたらすと予想される。

一方で、 b -シリーズのガングリオシドと疼痛の関連性を示唆するものとしては、GD3 合成酵素をノックアウトしたマウスにおける痛覚応答の異常を示した報告がある (8)。GD3 合成酵素は図 1 中の GM3 にシアル酸を付加することで GD3 に変換する酵素である。このため、 b -シリーズおよび c -シリーズガングリオシドはすべて欠損するが、基質が蓄積するため α -シリーズガングリオシドはかえって増加する。このノックアウトマウスでは、熱痛覚過敏と機械的アロディニアを示

すが、ホルマリンの足底皮下投与に対する痛みは減弱している。その機構については不明であるものの、少なくともこのノックアウトマウスでは目に見える神経系の形態異常は生じておらず、神経変性の二次的な影響ではない可能性が高い。

筆者らは以前の研究において、マウス足底に投与した b -シリーズガングリオシド GT1b が、ホルマリン足底皮下投与による疼痛行動を増強することを報告している (9)。この作用は α -シリーズガングリオシドでは認められなかった。GT1b を投与することにより足底部でのグルタミン酸の濃度が上昇したこと、また、NMDA 受容体や mGluR1 のアンタゴニストによりガングリオシドのホルマリン誘発疼痛行動増強効果が阻害されたことから、GT1b はグルタミン酸濃度を上昇させることでグルタミン酸受容体を活性化させ、痛みを増強すると考えられる。さらに、ガングリオシドはシアル酸化合物であることから、シアル酸分解酵素を足底部に投与すると、ホルマリンによる疼痛行動が抑制された。従って、内在性のガングリオシドを含むシアル酸含有分子が疼痛に関与している可能性が考えられる。

4. 結語

疼痛は生存に必須の機能であるが、慢性疼痛における痛覚過敏などの疼痛異常は不要である。そのため、その緩和は生活の質を維持するうえでも重要な課題で

図 1 スフィンゴ糖脂質の生合成経路

セラミドを出発物質として、各種の糖が順次付加していく。グルコースとガラクトースが付加した LacCer よりガングリオシドを含めた数種の糖脂質の生合成系列へと分岐する。ガングリオシドについてはガラクトースに付加したシアル酸の数により α -, a -, b -, c -シリーズと命名される。なお、図中に示した主要なガングリオシド以外の系列の糖脂質については出発物質 (GalCer, LC3Cer, Gb3, iGb3) のみ記載した。

ある。疼痛シグナルの伝達あるいは調節においてガングリオシドが果たす役割についての報告は少なく、今後、特に慢性疼痛においてガングリオシドの類似体や合成・分解活性を制御することで疼痛との関わりとその分子メカニズムを明らかにしていくことが必要である。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Yamashita T, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:9142-9147.
- 2) Sheikh KA, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96:7532-7537.
- 3) Okada M, et al. J Biol Chem. 2002;277:1633-1636.
- 4) Simons K, et al. Nature. 1997;387:569-572.
- 5) Schnaar RL. FEBS letters. 2010;584:1741-1747.
- 6) Hayes RL, et al. Pain. 1992;48:391-396.
- 7) Goettl VM, et al. Brain Res. 2000;858:380-385.
- 8) Handa Y, et al. Pain. 2005;117:271-279.
- 9) Watanabe S, et al. Pain. 2011;152:327-334.