

シアル酸は、カルボキシル基を持つ酸性糖であり、糖タンパク質や糖脂質の糖鎖を構成する。天然に存在する主なシアル酸分子種として、*N*-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) と *N*-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) がある。ホ乳動物において、Neu5Ac は脳内に豊富に存在し、シナプス形成など神経機能の調節において重要な役割を担う。一方、Neu5Gc は Neu5Ac から CMP-Neu5Ac 水酸化酵素 (CMAH) の作用を介して生成されるが、ホ乳動物の脳では CMAH の発現が強く抑制されている。しかし最近の研究から、ヒトの脳内に Neu5Gc が存在することを示唆する免疫染色像が報告され、脳における Neu5Gc の役割が注目されている。当講座では、ラット脳内に Neu5Gc が微量に存在すること、また、Neu5Gc が記憶形成の場である海馬に比較的多く含まれることを見出した。しかし、脳における Neu5Gc の由来や作用についてはほとんどわかっていない。そこで本論文では、Neu5Gc がラット脳神経機能に及ぼす影響について検討した。

はじめに、アイソトープ標識された Neu5Gc (^{14}C -Neu5Gc) と Neu5Ac (^{14}C -Neu5Ac) をマンノサミン誘導体と ^{14}C -ピルビン酸からシアル酸アルドラーゼを利用して合成し、精製した後、ラットの尾静脈から投与して、各シアル酸の血中から脳への移行性を検討した。 ^{14}C -Neu5Gc は投与 1 時間以内に脳へ移行し、24 時間以上脳に留まった。投与 3 時間後において脳に含まれるアイソトープ量を比較したところ、 ^{14}C -Neu5Ac 投与群と比較して ^{14}C -Neu5Gc 投与群の放射活性が有意に高かった。さらに脳からガングリオシドを分離し、それぞれのアイソトープ量を測定した結果、GM1 や GD1a、GD1b、GT1b、GQ1b などから放射活性が検出された。また、オートラジオグラフィーによって ^{14}C -Neu5Gc の詳細な脳内分布を分析した結果、記憶に関与する海馬に高い放射活性が検出された。さらに、内在性 Neu5Gc の蓄積について検討するため、成体ラットと老齢ラットの脳における Neu5Gc 含有量を比較した。その結果、Neu5Gc 量は老齢ラット海馬や小脳において有意に増加していた。以上より、血中に含まれる Neu5Gc のうち一部は脳に移行し、特に海馬に高く集積すること、また、脳に移行した Neu5Gc は Neu5Ac と比較して脳に留まりやすい傾向があることが示唆された。脳に移行した Neu5Gc はガングリオシドなどの合成に利用されると考えられる。

次に、Neu5Gc が神経機能に影響を与えるメカニズムを明らかにするため、シアル酸を糖鎖から脱離する酵素であるシアリダーゼに着目した。これまでに、シアリダーゼは海馬依存性の記憶形成に関与すること、また、神経活動と連動して活性が増加することが明ら

かになっている。はじめに、神経興奮時にシアリダーゼ活性が上昇するメカニズムについて検討した。その結果、シアリダーゼ活性の増加には、*N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の活性化を介したカルシウム流入が関与していることが示唆された。次に、シアリダーゼの加水分解能を検討したところ、ラットシアリダーゼ Neu2、Neu3、Neu4 はいずれも Neu5Ac と比較して Neu5Gc に対する加水分解能が低かった。そこで、脳において Neu5Gc がシアリダーゼを阻害すると考え、海馬 Neu5Gc 高発現ラットを用いて、神経興奮と連動したシアリダーゼによる Neu5Ac の加水分解が Neu5Gc によって影響を受けるかについて検討した。その結果、神経刺激に伴う Neu5Ac 遊離量の増加は、海馬 Neu5Gc 高発現ラットで有意に抑制された。以上より、記憶に関わるシアリダーゼが Neu5Gc によって競合的に阻害されると、記憶能が低下すると考えられる。

本研究により、Neu5Gc が血中から脳に移行すること、また、海馬依存性の記憶能を障害することが見出された。ヒトでは CMAH 遺伝子が不活性化変異しているため、体内で Neu5Gc を合成することができない。しかし、食餌由来の Neu5Gc が血中に移行することが報告されていることから、ヒトにおいても食餌由来の Neu5Gc が血中から脳へ移行する可能性がある。今後、認知症などの疾患に及ぼす脳に移行した Neu5Gc の影響が詳細に検討されることを期待する。