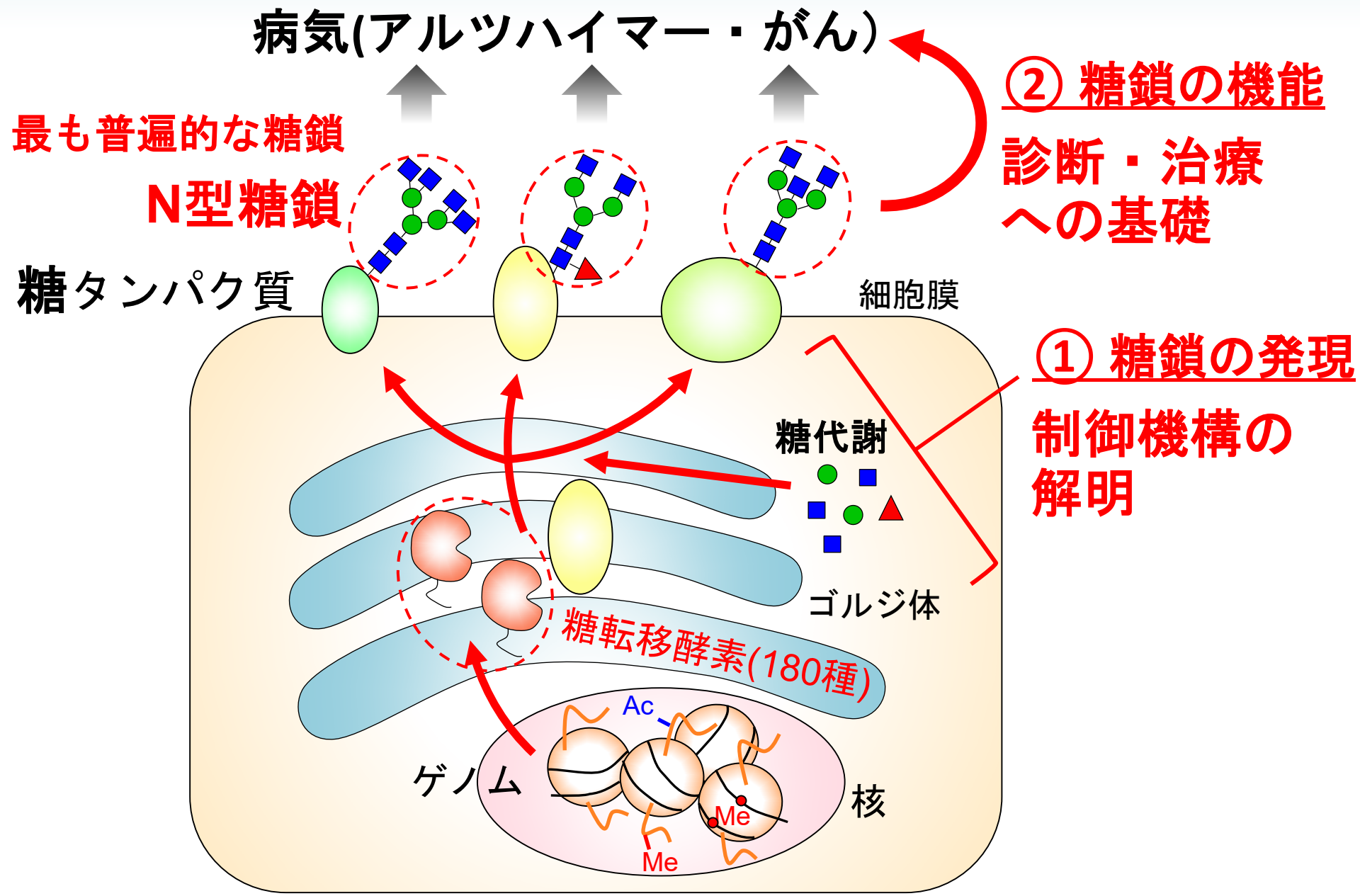
トーゴーの日シンポジウム2018
2018年10月5日

糖鎖生物学を研究する上での データベースへの期待

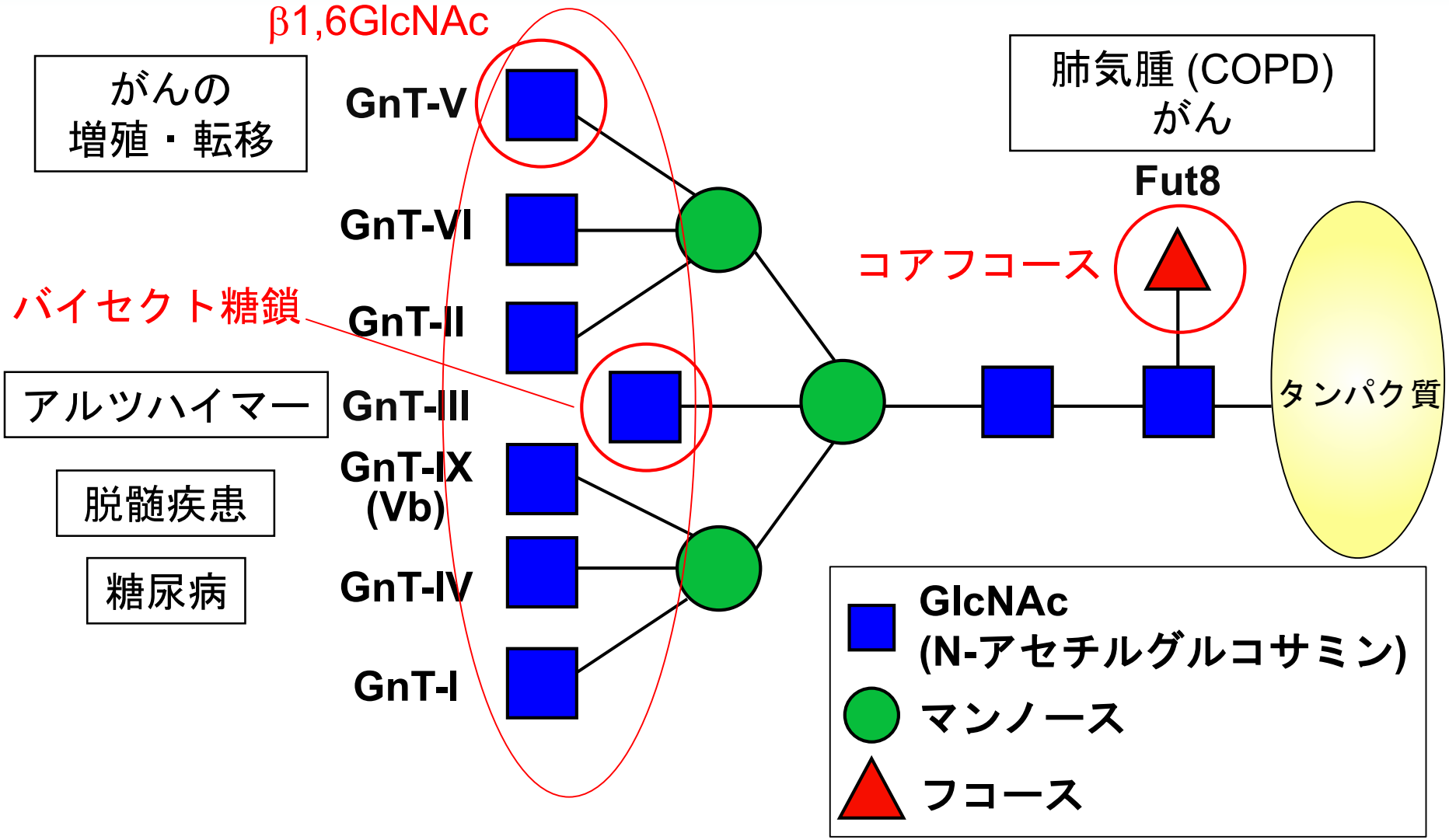
岐阜大学
生命の鎖統合研究センター (G-CHAIN)
木塚康彦

Licensed under a Creative Commons表示4.0国際ライセンス
(c)2018木塚 康彦（岐阜大学生命の鎖統合研究センター）

研究の概要

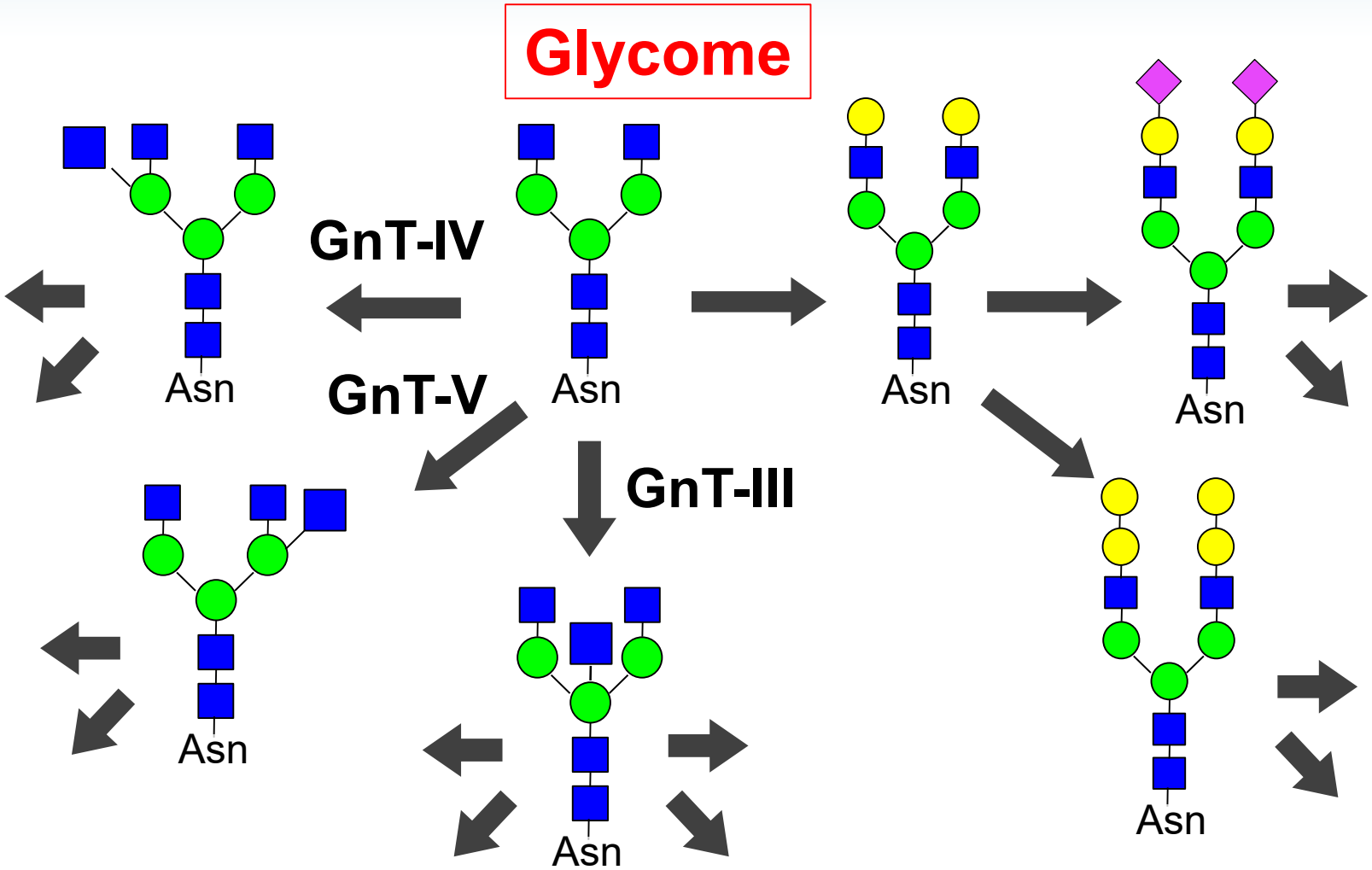

病気(アルツハイマー・がん)
最も普遍的な糖鎖
N型糖鎖
糖タンパク質
細胞膜
② 糖鎖の機能
診断・治療への基礎
① 糖鎖の発現
制御機構の解明
糖代謝
ゴルジ体
糖転移酵素(180種)
Ac
ゲノム
核
Me
Me

標的：N型糖鎖の枝分かれ構造



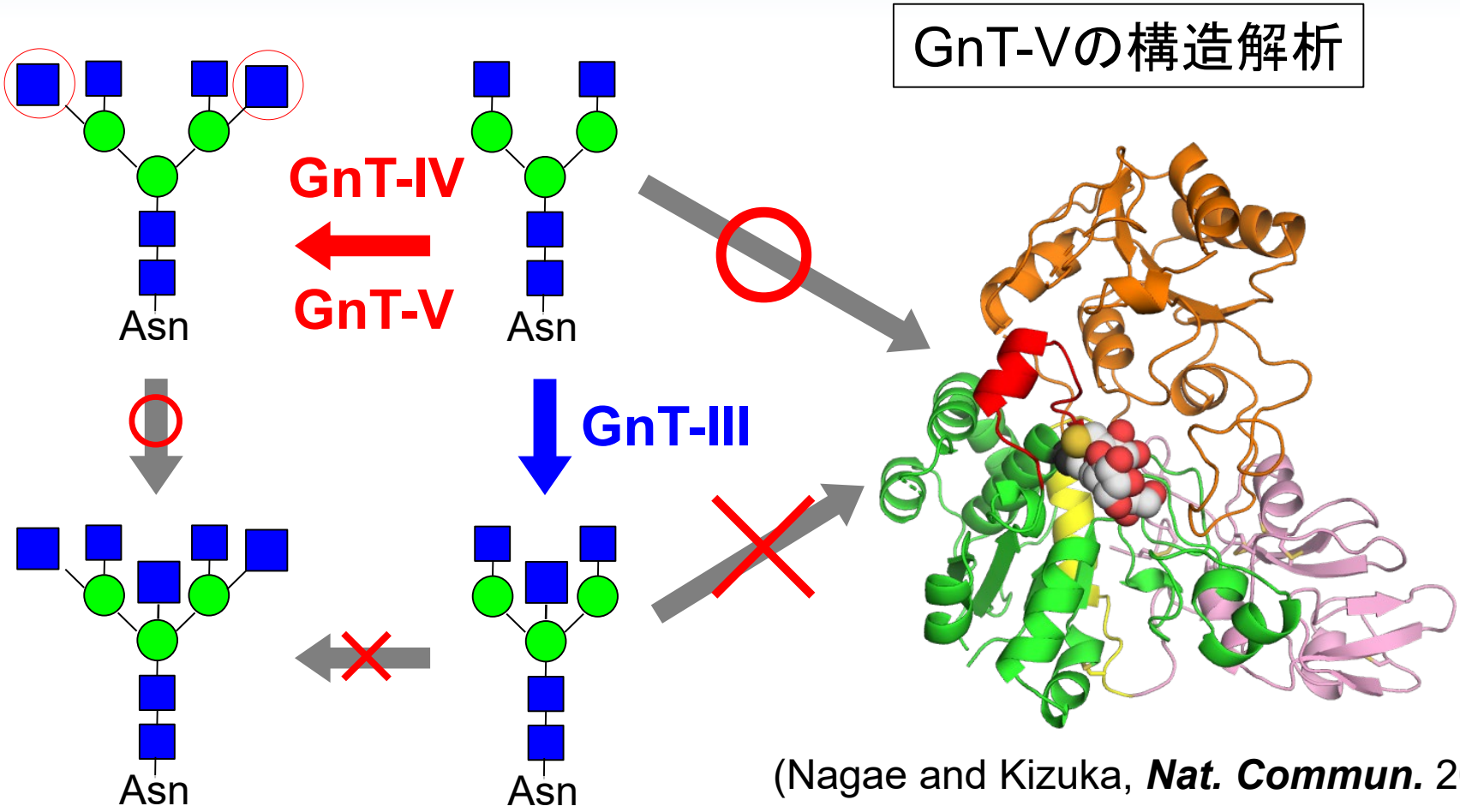
それぞれの分岐鎖は固有の機能を持つ

糖鎖の構造バラエティ(Glycome)



酵素の発現、活性、基質特異性
糖の原料(糖ヌクレオチド)の量
➡ Glycome

酵素の基質特異性

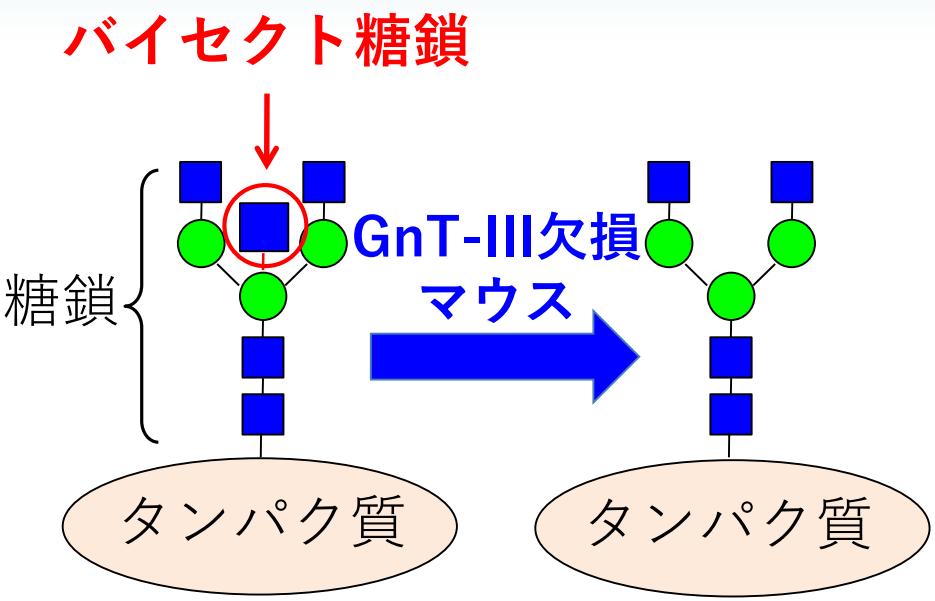


(Nagae and Kizuka, ***Nat. Commun.*** 2018)

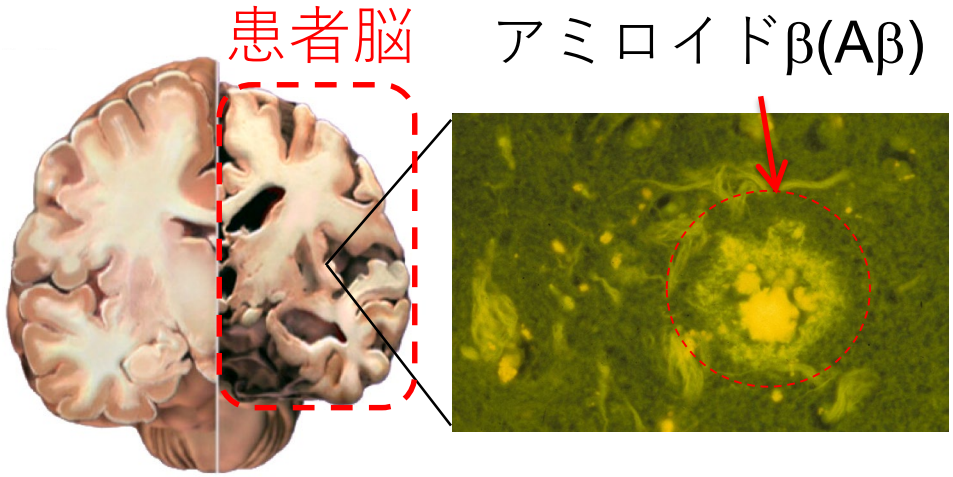
GnT-IIIが働くと、GnT-IVやGnT-Vは働けなくなる

GnT-IIIは様々な糖鎖の発現や機能を調節する

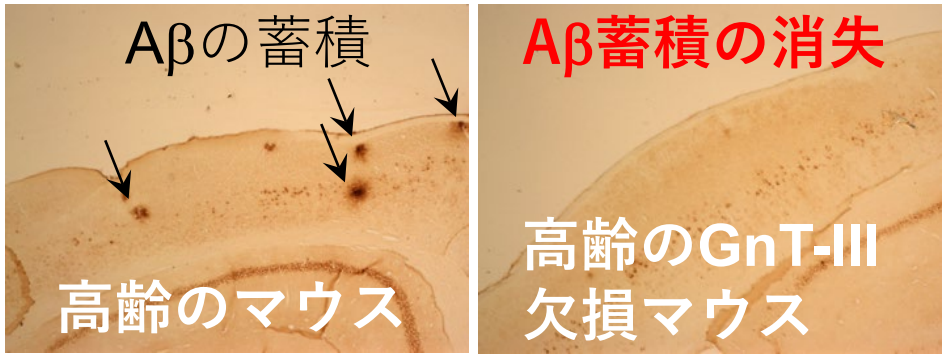
アルツハイマー病とバイセクト糖鎖



アルツハイマー病

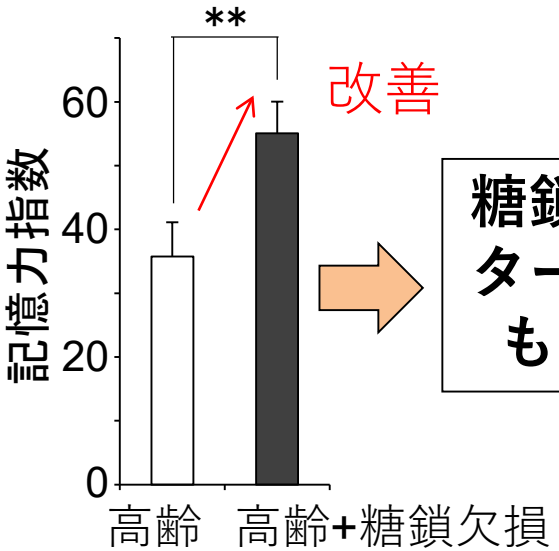


モデルマウスの脳



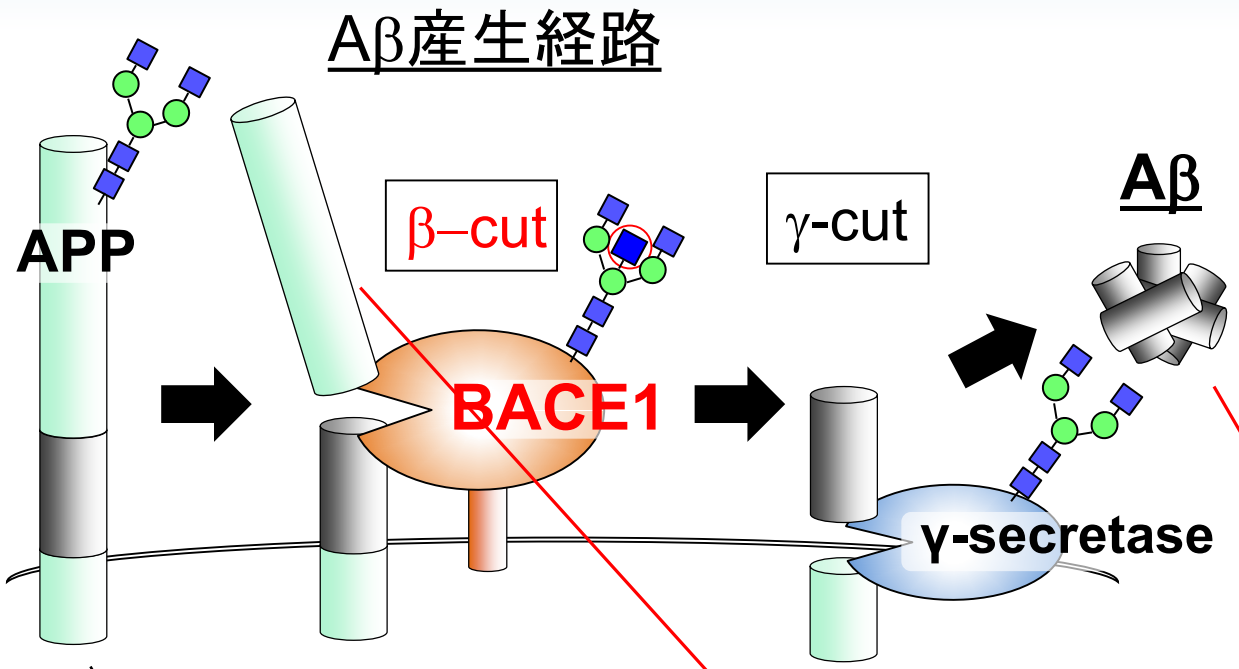
(Kizuka et al., *EMBO Mol. Med.*, 2015)

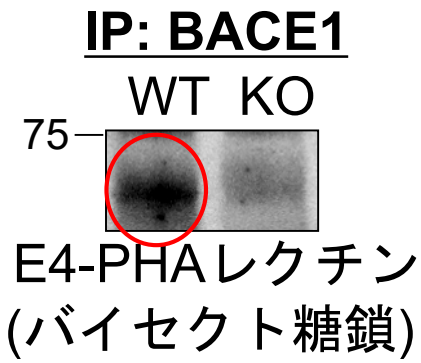
短期記憶能力

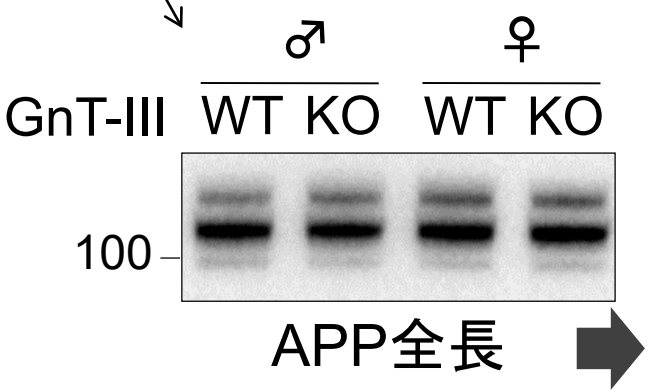


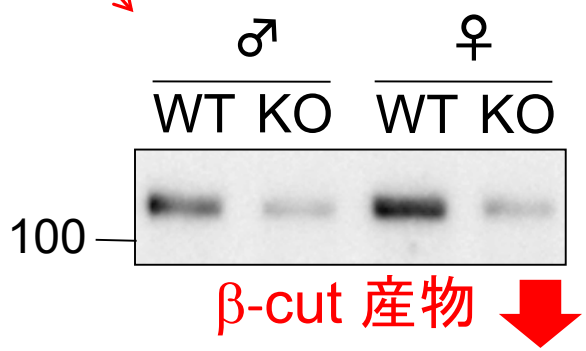
糖鎖は治療のターゲットにもなりうる

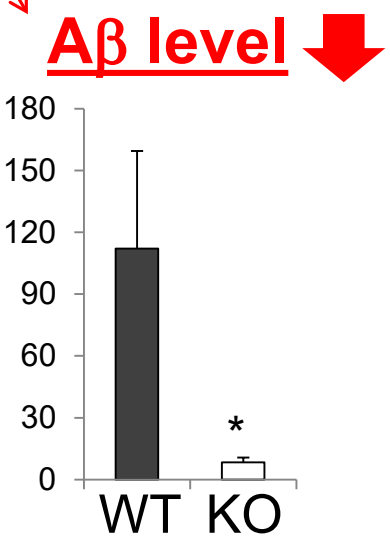
なぜAβが蓄積しないか？：標的はBACE1





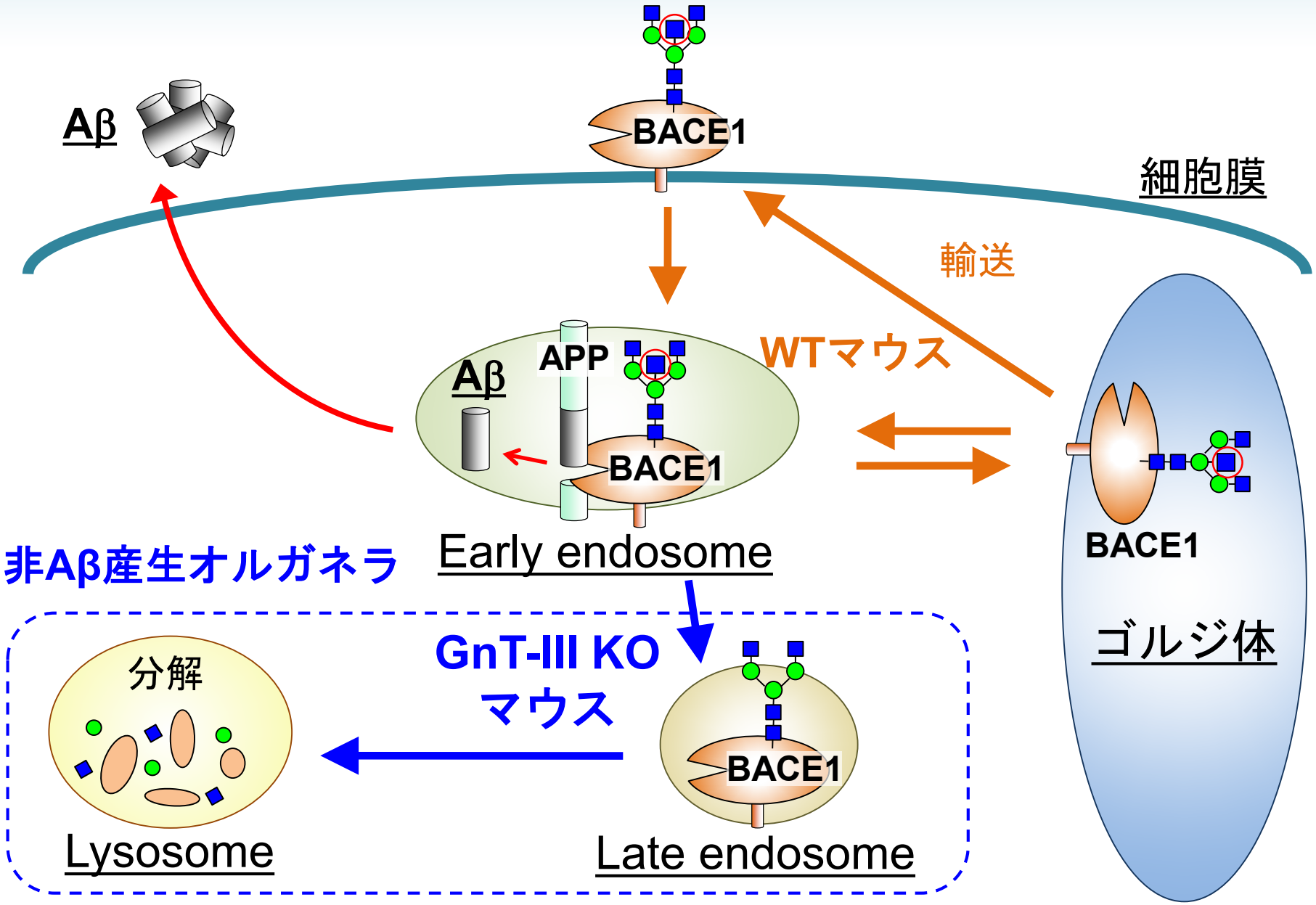






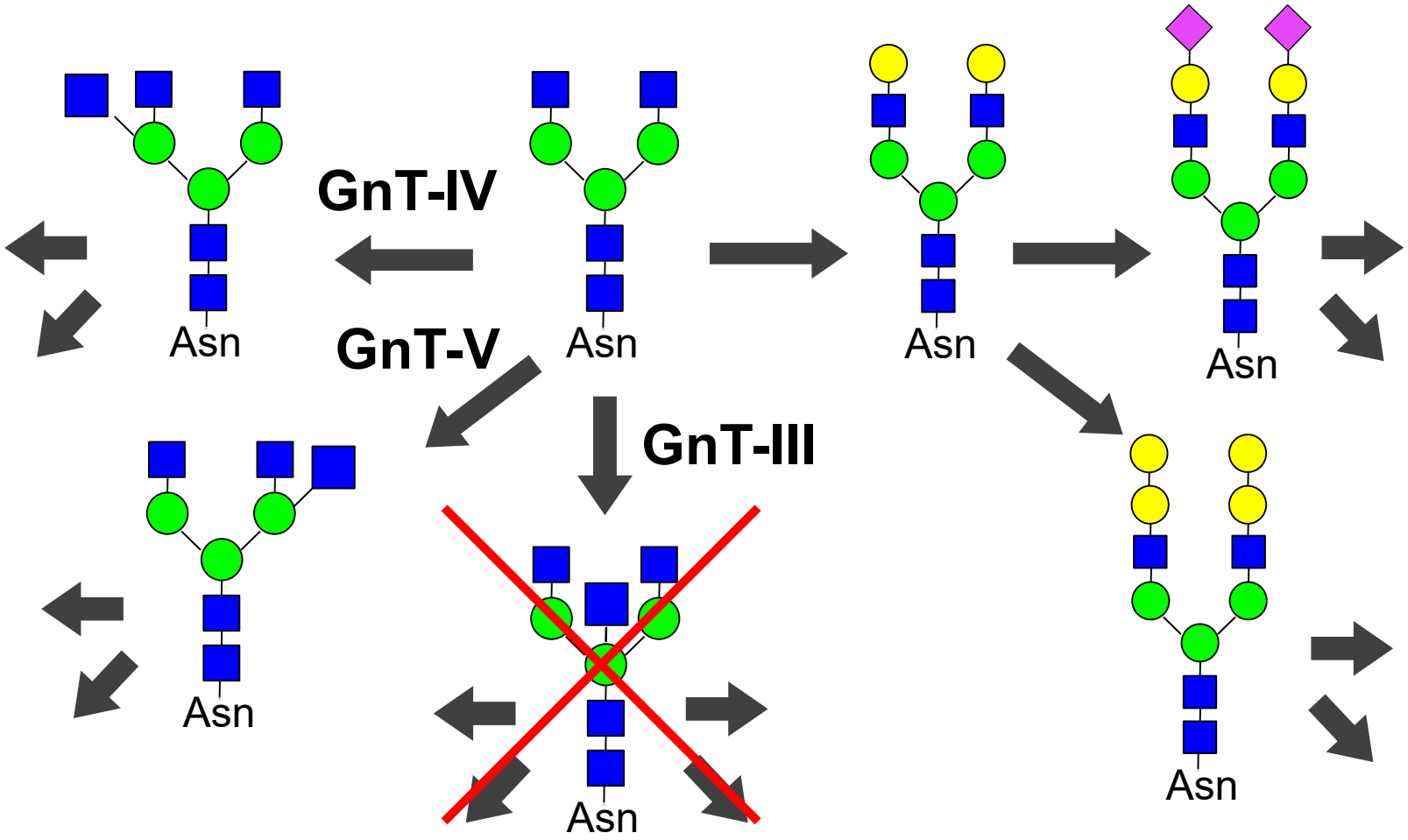
バイセクト糖鎖の欠損によりBACE1の機能が低下

GnT-III KOマウスのまとめ



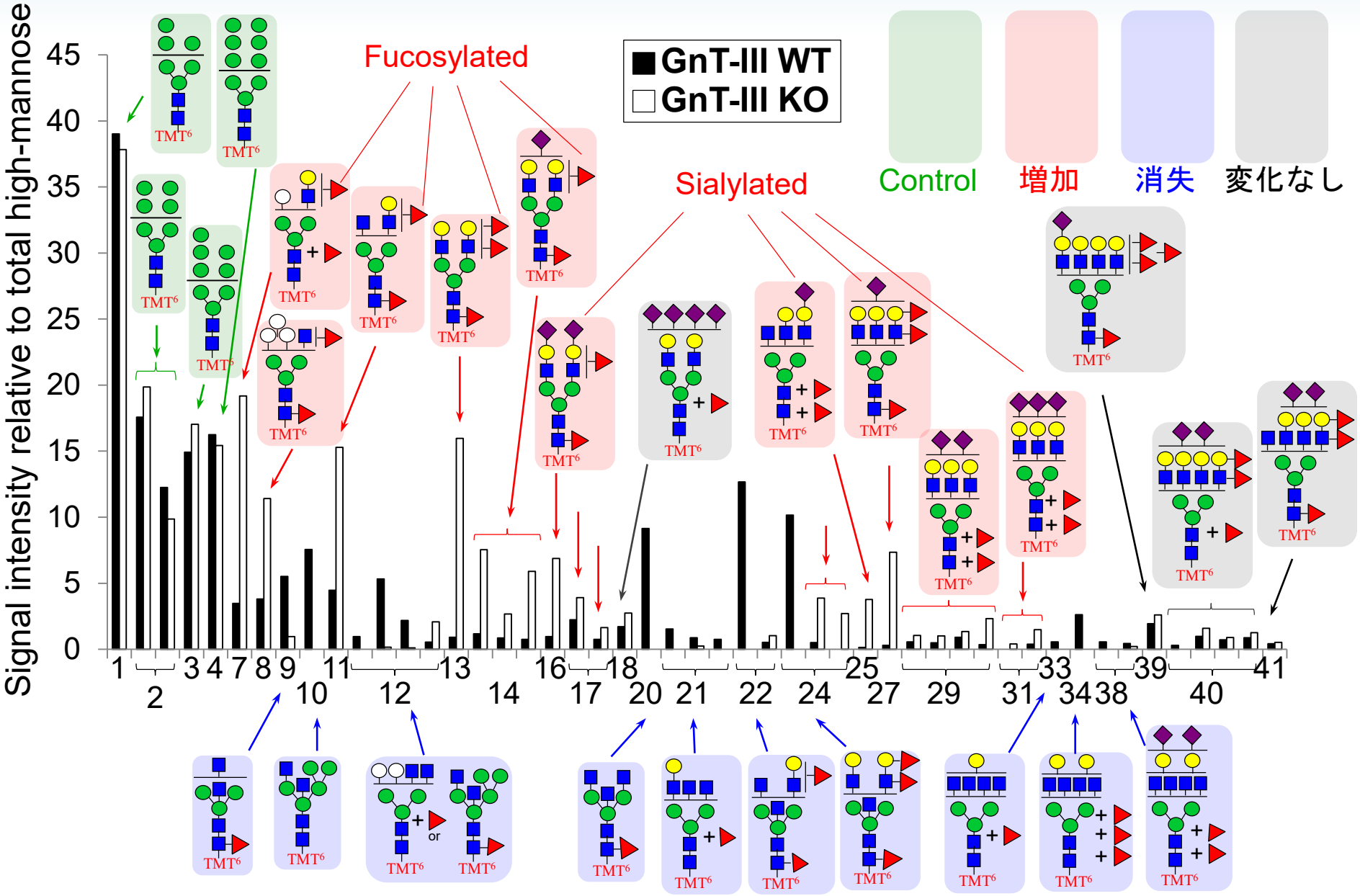
(Kizuka et al., *EMBO Mol. Med.*, 2015; *Biochem. J.*, 2016; *Biochim. Biophys. Acta* 2018)

GnT-III KOマウスで起こっていること



本当にこれだけ？？

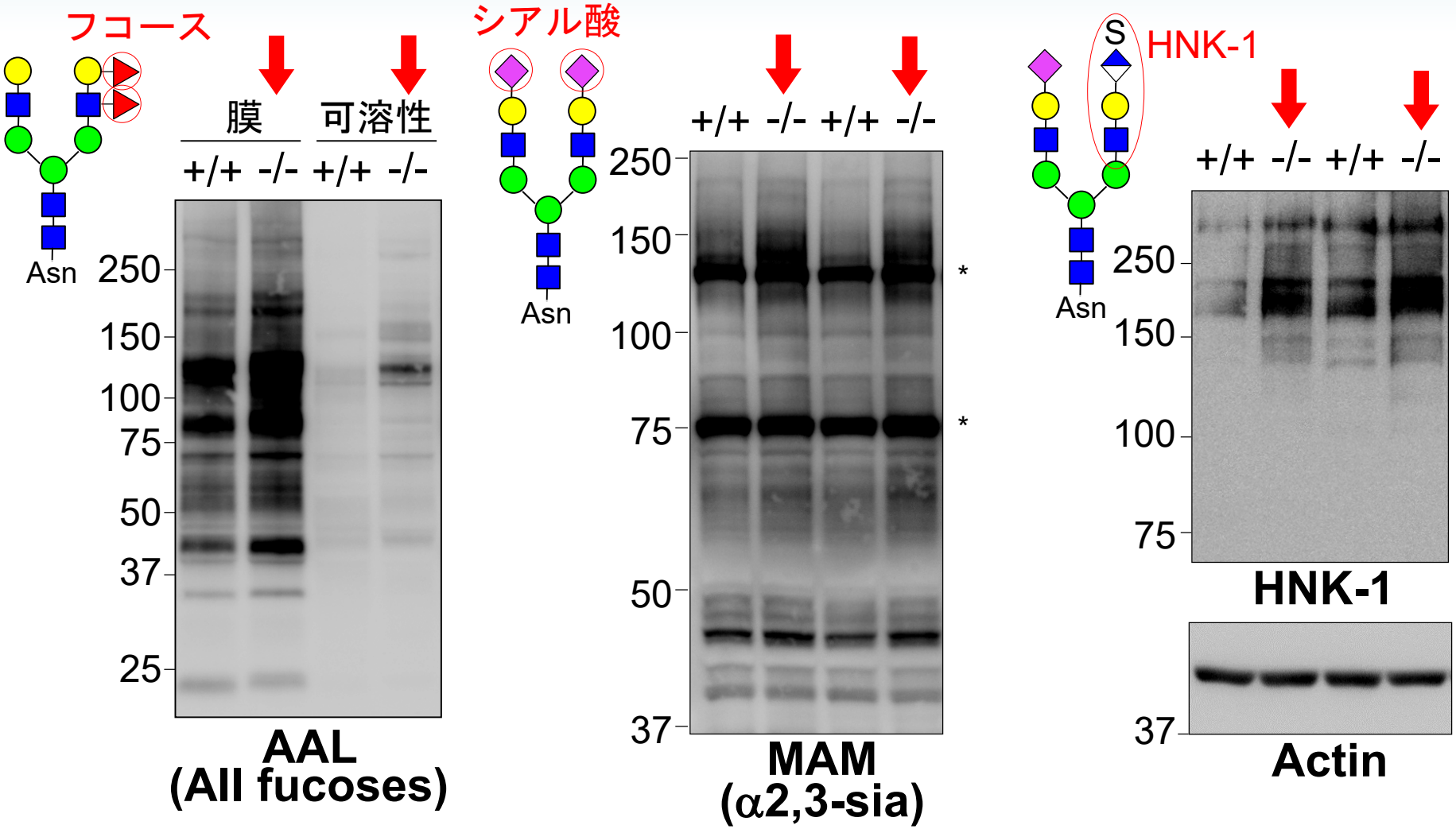
GnT-III KOマウス脳のGlycome解析



(広島大 中の三弥子先生)

(Unpublished)

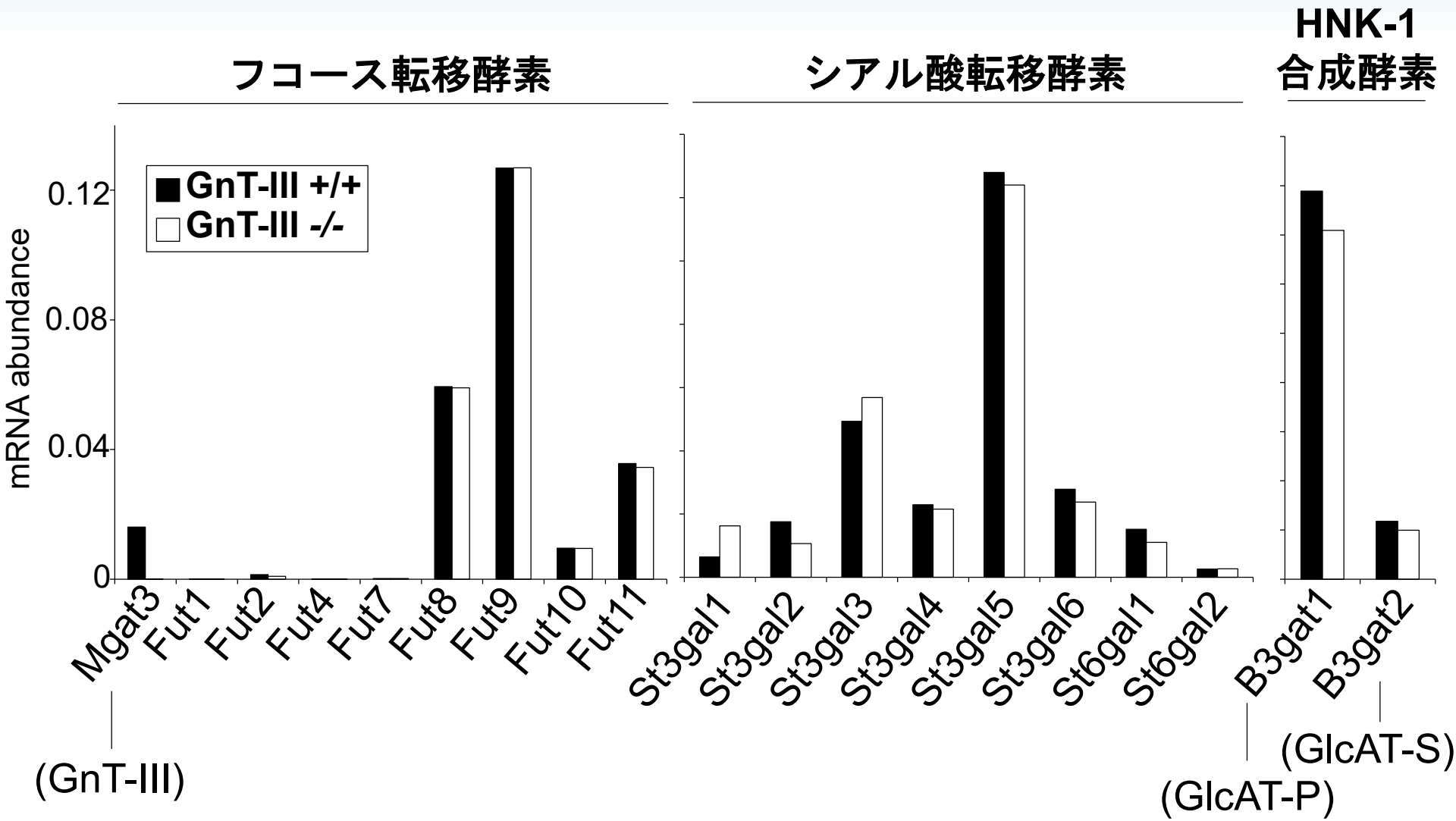
GnT-III KOマウス脳で増える糖鎖



末端のフコース、α2,3シアル酸、HNK-1エピトープが増加

→ バイセクト糖鎖は糖鎖末端の修飾を抑制している

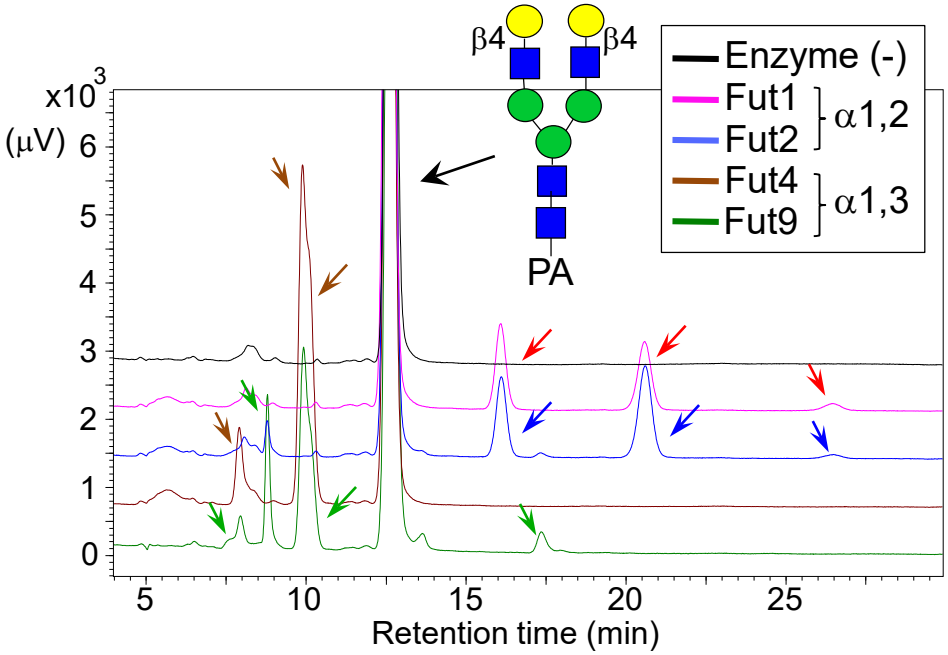
糖転移酵素のmRNAは変化しない

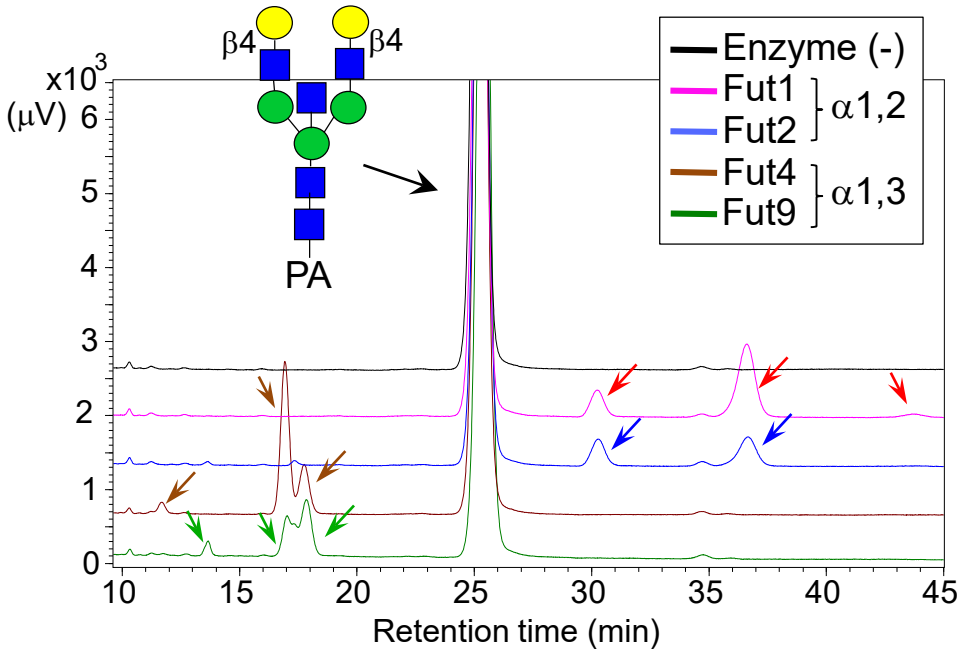


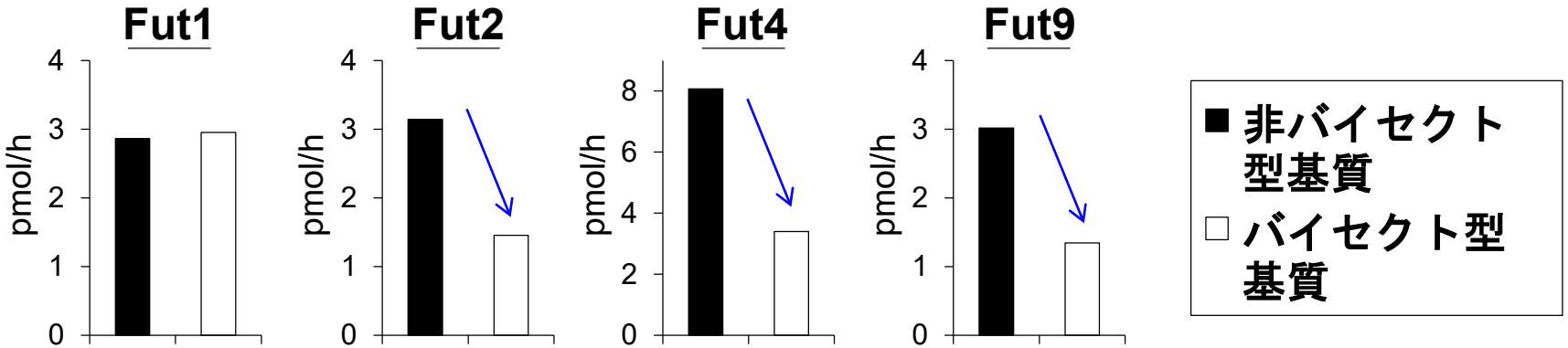
対象となる糖転移酵素のmRNAはGnT-III 欠損脳において
増加していない

In vitroのフコース転移アッセイ

非バイセクト型基質　　バイセクト型基質







Fut2, 4, 9はバイセクト型糖鎖に対する活性が低い

まとめ、データベースへの期待

- 特定の糖鎖は疾患の治療ターゲットとなる

- Glycomeはゲノム、プロテオーム、メタボローム+酵素の性質によって制御される

  ➡ Glycomeとタンパク質情報をリンクさせたデータベースがのぞましい

- Glycomeの変化を詳細に知る、予測するには生化学的データがまだ不足している

糖鎖の構造情報と他の情報(タンパク情報、疾患との関連性）をリンクさせたデータベースができることを期待しています。

謝辞（敬称略）

理研

疾患糖鎖研究チーム

谷口直之(リーダー)

岡 律子

佐藤 敬子

糖鎖構造生物学研究チーム

山口芳樹

花島 慎弥

岐阜大学

米川 智津子

所 裕子

山田 真弓

広島大学

中の 三弥子

生化学工業

舩山 奨

庄籠 秀彦

Academia Sinica

Chi-Huey Wong

Hsiu-Yu Lee

Tsui-Ling Hsu

藤田保健衛生大学

中嶋 和紀