

糖鎖生物学を研究する上でのデータベースへの期待

木塚 康彦

岐阜大学生命の鎖統合研究センター 准教授

タンパク質の50%以上は糖鎖付加されており、糖鎖のバリエーションは糖タンパク質の機能に大きな多様性を与え、それが様々な生理現象や疾患に深く関わっている。しかし、特定の糖鎖の機能解析が個別に進む一方で、糖鎖の発現パターンを規定することは現時点でも極めて困難である。糖鎖の生合成はER、ゴルジ体で行われ、約200弱の糖転移酵素の協奏的な作用によりなされる。これらの酵素は、順序良く、またときには同じ基質を奪い合いながら、複雑な糖鎖構造を作り上げる。さらに糖鎖の原料となるのは糖ヌクレオチドであり、そのレベルは細胞が取り込んだグルコース(栄養状態)と、糖の代謝経路および輸送経路に大きく依存している。以上のことから、糖鎖の発現レベルは、糖転移酵素の遺伝子発現、ER/ゴルジ内局在、糖ヌクレオチドレベルなど、様々な要因により制御されている。すなわち、糖鎖の統合情報であるグリコームは、トランスクリプトーム、メタボロームに加え、酵素学、細胞生物学の知見から総合的に成り立っている。

我々は、糖タンパク質糖鎖の中でも、特にN型糖鎖と呼ばれる一群の糖鎖に着目した研究を行っている。N型糖鎖の大きな特徴の一つに枝分かれ構造がある(図)。それぞれの枝を作る糖転移酵素はすでに同定されており、これら酵素のノックアウトマウスの解析などから、それぞれの枝は固有の機能を有し、がんや糖尿病など特定の疾患に深く関わるようになってきた。特に我々は、Bisecting GlcNAcと呼ばれる枝構造に着目し(図)、本構造がアルツハイマー病に深く関わることなどをノックアウトマウスなどを用いて研究してきた。

本発表では、bisecting GlcNAc構造の生合成を担う糖転移酵素GnT-IIIの性質とそのノックアウトマウスの表現型、またノックアウトマウスのグリコームの解析から見てきた複雑な糖鎖発現制御システムについてお話する。これらの結果から、糖転移酵素の欠失や存在が他の糖転移酵素の酵素学的性質に与える影響が予想を超えて大きいことがわかってきた。

