

脳の糖鎖 伸びる仕組み解明

岐阜大学糖鎖生命コア研究所の木塚康彦教授、伊藤智哉さん（大学院生）らは、米国「ミシシッピ大学、大阪大学、東京都健康長寿医療センター研究所と共同で、脳内のO-マンノース（Man）型糖鎖が伸びる仕組みを解明したと発表した。脳における糖鎖合成の仕組みや脱髄疾患の病態解明へつながることが期待される。成果は「The Journal of Biological Chemistry」誌1月7日付に掲載された。

枝分かれがカギ 岐阜大など 脱髄疾患の病態理解に道

糖鎖とは、グルコースなどの糖が枝分かれしながら鎖状につながったもので、多くはタンパク質や脂質などに結合した状態で存在している。疾患特異的な糖鎖の変化はがんの診断などに使われ、糖鎖に変化をもたらす仕組みの解明は重要と考えられている。

タンパク質に付く糖鎖は、細胞の中で糖転移酵素の働きでつくられ、ヒトには約180種類の糖転移酵素が存在する。

GnT-IX（MGAT5B）は、脳に特異的に存在する糖転移

木塚教授の話「タンパク質に付く糖鎖の形は複雑で、特に脳には特殊な形の糖鎖が多く、作られる仕組みは謎が多いです。今回、脱髄や神経損傷などに関わる糖鎖が伸びる仕組みがわかりました。糖鎖を伸ばす酵素の活性を調べるためには、多くの形の糖鎖を集めての実験が必要でしたが、大学院生の地道な努力により明確な結果が得られました。今後、糖鎖を作る多くの酵素の仕組みがわかっていけば、糖鎖を自由に改変したり、疾患で糖鎖が変化する仕組みの解明につながると期待しています」

酵素で、タンパク質に付いたO-マンノース型糖鎖と呼ばれる糖鎖に作用して枝分かれ構造を作る。この形成異常は筋ジストロフィーの原因であることがわかってい

る。

GnT-IXを欠損したマウスでは脱髄疾患からの回復が早いことや、GnT-IXを欠損させたがん細胞では脳腫瘍の一種であるグリオーマの生育が抑えられることなどが報告されている。一方で糖転移酵素は全般的に、その仕組みや意義がよくわかっていない。

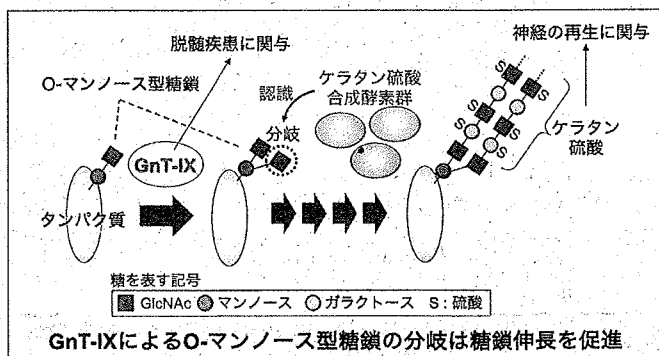
そこで今回、GnT-IX欠損マウスの脳を用い、O-Man型糖鎖の先に伸びる糖鎖構造について調べた。

すると伸びた糖鎖の末端に存在する構造の1つであるケラタン硫酸と呼ばれる構造が欠損マウスで大幅に減少。

ケラタン硫酸が正常につくられるにはO-Man型糖鎖の枝分かれが必要ことがわかった。ケラタン硫酸は脳や角膜などに多く存在する繰り返し構造を持つ長い糖鎖で特定のタンパク質の糖鎖にのみ存在し、神経軸索の再生や神経変性疾患などに関わる。

そこでケラタン硫酸を形づくる6種類の合成酵素をそれぞれ精製し、直鎖と分岐鎖のO-Man型糖鎖を基質として用いた反応を行い、酵素活性が枝分かれの有無で異なるかを調べた。すると直鎖より分岐鎖の酵素活性が著しく高い酵素活性を示した。

GnT-IX欠損マウスの脳でケラタン硫酸が減少したのはO-Man型糖鎖の枝分かれがなくなり、ケラタン硫酸酵素が働きにくくなったためと考えられた。



研究成果の概要（岐阜大学の木塚教授提供）