

糖鎖は様々な生命現象の鍵となっている

浅野 雅秀

京都大学医学研究科附属動物実験施設

糖鎖は核酸やタンパク質と同様に生体情報を担う分子であり、第3の生命鎖と呼ばれている。分子と分子あるいは細胞と細胞の相互作用に関わっており、生命現象の様々な局面に登場すると共に、その異常はいくつかの疾患を引き起こすことが知られている。

B1→4 結合にガラクトースを転移する酵素は7つの遺伝子 (B4GalT-1~7) が存在し、それぞれに役割分担があると思われる。我々の研究室ではこれまで B4GalT-1, -2, -5 の欠損マウスを作出した。B4GalT-1 は神経系以外でユビキタスに最も強く発現しており、我々が最初にそのノックアウトマウスを作製したところ、上皮系細胞の増殖と分化に異常が観察された¹⁾。その後、B4GalT-1 は免疫系では白血球の細胞接着に関与するセレクチンのリガンド糖鎖の生合成に重要な役割を果たしており、B4GalT-1 欠損マウスでは炎症時の好中球やマクロファージの遊走が低下して皮膚の炎症反応が減弱し²⁾、皮膚の創傷治癒が遅延することがわかった³⁾。また、B4GalT-1 欠損マウスは腎臓にも異常を生じて短命であった。腎臓の病理像や血中の IgA 分子の解析などから IgA 腎症を発症していることがわかった。IgA 腎症患者でも報告されているように、IgA 分子の糖鎖不全が IgA 腎症を発症したのではないかと考えられた⁴⁾。

一方、B4GalT-2 欠損マウスには外見上の異常が見られなかったので、テストバッテリー方式の行動解析を行なった。空間学習・記憶と協調運動に障害が見られ、脳神経系での機能的な糖鎖として知られている HNK-1 糖鎖の発現が顕著に減少していた。B4GalT-2 は HNK-1 糖鎖の形成に必須で、脳神経系の機能に関与することがわかった⁵⁾。それに対して、B4GalT-5 欠損マウスは予想に反して胎生初期に致死となった。テトラプロイドレスキュー実験により、胚自身よりも胚体外組織の異常で致死となることが示唆された。B4GalT-5 はタンパク質糖鎖ではなく、スフィンゴ糖脂質の合成起点となるラクトシルセラミド (LacCer) の合成を担うことを明らかにした⁶⁾。以上のように同じファミリーに属するガラクトース転移酵素でも、それぞれ免疫系、脳神経系、発生過程と役割分担があり、生体にとって重要な役割を担っていることがわかってきた。

昨年 12 月から京都大学に研究の場を移し、これまでの糖鎖研究をさらに発展させると共に、ヒストン修飾に注目したエピジェネティクス研究も進めるつもりである。関西実験動物研究会の皆様のご指導・ご鞭撻をよろしくお願い致します。

- 1) Asano, et al, EMBO J, 16: 1850-57, 1997. 2) Asano, et al, Blood, 102: 1678-85, 2003.
3) Mori, et al, Am J Pathol, 164: 1303-14, 2004. 4) Nishie, et al, Am J Pathol, 170: 447-59, 2007. 5) Yoshihara, et al, J Biol Chem, 284: 12550-61, 2009. 6) Nishie, et al, Glycobiology, 20: 1311-22, 2010.