

血液型糖鎖を通じて知る生命の素過程
調節素子としての糖鎖機能の網羅的解析をめざして
野村 一也

(九州大学・大学院理学研究院・生物科学専攻情報生物学講座)

1. 研究のねらい

ほとんど全ての生物の細胞表面や細胞内には、様々な構造の糖鎖が存在している。こうした糖鎖の役割は一体何だろうか？私はヒトのB型血液型を決めているB型糖鎖そのものが、アフリカツメガエルでは細胞接着分子として機能していることを発見した。本研究では、この発見をもとに、血液型糖鎖やそれに関連した様々な糖鎖が、生物の発生や形態形成・細胞間相互作用などで「生命の基本的素子」としてどのように働いているかを明らかにしようと試みた。

2. 研究結果及び自己評価

現在、私は糖鎖の研究を行っている。一般の方が糖という言葉からまず思い浮かべるのは、「お砂糖のとりすぎは体に悪い」といった話ではないだろうか。たしかに糖はエネルギーの供給源として大変重要な働きをしているし、解糖系による糖代謝は生物のエネルギー代謝の根幹でもある。糖はいくつか集まって鎖になることが多く、そうした化合物は糖鎖とよばれる。細菌からヒトに至る全ての生物の細胞表面には、様々な糖鎖が存在して何らかの機能を果たしている。例えばインフルエンザウイルスは、細胞表面のシアル酸という糖鎖を利用して細胞に感染するし、様々なバクテリアは、特定の細胞の表面の糖鎖と結合して感染を開始する。また病原性大腸菌O157の毒素やコレラ毒素も、細胞表面にある血液型抗原Pkやシアル酸を含む糖鎖と結合して細胞内に侵入する。細胞に存在している糖鎖は「細胞の顔」ともよばれ、細胞に個性を付与して、リンパ球の免疫相互作用や細胞接着、神経回路網の形成など様々な局面で重要な機能を果たしている。糖鎖は生命あるものすべてにとって極めて重要な役割を果たしている一大分子グループであるが、その構造が複数の遺伝子の協同的働きによって始めて形成されること、および構造が多様で、かつ構造決定が極めて困難なことなどの理由から、その研究は遅々として進まなかった。本研究で私は、こうした糖鎖の生物における重要な働きを、網羅的に解明することを試みた。

手掛かりとして、まずアフリカツメガエル*Xenopus laevis*の初期胚に存在するCa²⁺依存性細胞接着に働く糖鎖の研究を行った。この糖鎖はヒトのABO式血液型物質の一つであるB型血液型物質のB型活性を担う糖鎖であり、本研究ではこの糖鎖が細胞膜に存在しているGPI anchor型タンパク質 (glycosyl phosphatidylinositol anchored タンパク質) といつて細胞膜にうめこまれたある種の糖脂質の先端にタンパク質が結合した分子であり、細胞膜タンパク質の約30パーセントほどはこのタイプの分子といわれる。)に付加されていること、そしてこのB型活性を持ったGPI anchor型タンパク質がレクチン(糖鎖を結合するタンパク質のグループの1つ)として、細胞膜上に存在するB型活性をもった糖脂質と結合することを明らかにした。GPI anchor型のレクチンは世界で始めて同定されたものであり、このレクチンが型のガラクトースと結合することを発見した。またGPI anchor型タンパク質の構造一般についても、今まで知られていなかった新規の糖鎖修飾が存在していることも明らかにしている。

これと併行して、クラゲの分化転換を誘導するモノクローナル抗体(糖鎖を認識するA19抗体)についての研究も進めた。地中海産のコツブクラゲ(*Podocoryne carnea*)の横紋筋を単離し、これをA19抗体を含む溶液中に入れると横紋筋の分化状態が転換して、平滑筋や神経細胞など全く別の種類の細胞へと分化転換する。この分化転換が糖鎖に対する抗体で誘導されることから、この抗体が結合する糖鎖が分化の安定化や転換に重要と考え、この糖鎖の構造解析を試みた。その結果、この抗体はB型血液型物質の末端に存在しているガラクトースを認識していることがわかり、ガラクトースが生命にとって極めて重要な糖鎖分子として働いていることが初めて示唆された。

線虫*C. elegans*は、受精卵からの全発生過程をタイムラプス装置を備えた顕微鏡(四次元顕微鏡)で逐一観察出来るため、糖鎖の胚発生や形態形成で果たす役割を解明するにはまたとない材料である。また全ての細胞の発生過程(細胞系譜)や全神経細胞の結合様式も解明済みのため、神経系の研究にも最適な材料といえる。さらにそのゲノム塩基配列が判明している他、突然変異体が容易に分離出来ることや、特定遺伝子機能の阻害がRNAi法(RNA mediated interference: 特定遺伝子に対する二重鎖RNA導入による機能阻害)によって手軽に出来るなど、遺伝子機能の研究に適した様々な手法が完備している。糖鎖分子の機能を完全に解析するためには、糖鎖を合成したり分

解したりする遺伝子、糖鎖を修飾したり認識したりする遺伝子の研究が不可欠であり、こうした糖鎖関連遺伝子の網羅的解析には、線虫は最適の材料と考えられる。もし私が今まで研究した様々な糖鎖が線虫にも存在すれば、それら糖鎖の機能の研究は飛躍的に進展するはずである。幸いなことに、線虫にはB型血液型糖鎖やガラクトース、硫酸化抗原の一つであるHNK-1抗原など、研究してきたすべての糖鎖が存在することが分かった。そこで、このモデル生物を用いて、糖鎖とそれに関連した全ての遺伝子の機能を網羅的に解析する研究を開始した。現在、線虫ゲノムのデータと系統的網羅的RNAi実験の結果を参考にしながら、線虫の糖鎖の合成・分解酵素、糖鎖の硫酸化・アセチル化などの修飾酵素、あるいは糖鎖を認識するレクチンなど、「すべての糖鎖関連遺伝子」の機能の系統的・網羅的解析を進めている。中でも糖鎖のアセチル化に必須であるacetyl CoA トランスポーター遺伝子とプロテオグリカン合成酵素遺伝子については、遺伝子欠失突然変異体とRNAiを用いた四次元顕微鏡などを利用した解析が最も進んでいる。同様の解析をレクチン遺伝子や糖鎖の硫酸化関連遺伝子などについて順次、精力的に進めており、さきがけ研究の成果をもとに、糖鎖の真の機能についての理解が飛躍的にすすむことを期待している。

自己評価

糖鎖が生命現象で本質的な役割を果たしているかどうかという問いに、胸をはって「はい」と答え得る研究成果が得られた。プロテオグリカンの糖鎖が細胞分裂を制御しており、その機能阻害が細胞分裂の逆行を引き起こすという衝撃的な発見は世界中で注目浴びており、それにまつわる遺伝子ネットワークの解明や糖鎖関連遺伝子の網羅的機能解析プロジェクトも順調である。更に高額の研究費の獲得で、糖鎖生物学の革命を日本から起したい。

3. 領域総括の見解

一般に、生命科学においては遺伝子とタンパク質の研究が大勢を占め、糖鎖の研究、特に基礎的研究は等閑に付されていた。本研究者は、ヒトの血液型を決定する糖鎖がツメガエルでは細胞接着分子となっていることの発見に端を発し、様々な糖鎖の生理学的意義を明らかにしている。特に最近では、線虫の糖タンパク質であるプロテオグリカン合成酵素活性の操作により、発生初期における細胞分裂が逆転する特異な現象を見出した。これらの成果は高く評価されるべきである。

4. 主な論文・総説

1. Nomura, K. H., Kobayashi, R., Hirabayashi, Y., Fujisue-Sakai, M., Mizuguchi, S., and Nomura, K.(1998). Involvement of blood-group-B-active trisaccharides in calcium-dependent cell-cell adhesion in the *Xenopus* blastula. *Dev. Genes and Evolution* 208, 9-18.
2. 野村一也、水口惣平、但馬達哉、野村和子 (2000). 血液型物質と細胞接着 *生化学* 72, pp.91-104.

5. その他

招待講演数：国内 5