

2022 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	木塚 康彦
研究機関名	岐阜大学
所属部署名	糖鎖生命コア研究所
役職名	教授
研究課題名	N 型糖鎖の分岐形成機構の解明と制御
研究実施期間	2022 年 4 月 1 日～2023 年 3 月 31 日

### 研究成果の概要

本研究では、タンパク質ごとに異なる糖鎖分岐構造が形成される仕組みを明らかにする。それにより、糖鎖の不均一性を生み出す基本原理の解明に加え、新しい創薬戦略への展開が期待できる。具体的には、糖転移酵素の (1)活性制御、(2)局在、(3)構造、(4)制御化合物、の 4 つの観点で進めている。

活性制御に関しては、がん関連酵素 GnT-V の切断分泌が細胞の N 型糖鎖の未成熟化により抑制され、細胞内の GnT-V 活性が増加することを明らかにした(Hirata et al., *Commun. Biol.*, 2022)。また、GnT-V は、がん細胞が分泌する細胞外小胞(sEV)中に濃縮されており、sEV 中の GnT-V が活性体として受け手細胞に伝達され、糖鎖を改変することを見出した(Hirata et al., *iScience*, 2022)。

立体構造解析では、GnT-V 中に機能未知ドメイン(N ドメイン)を見出し、N ドメイン欠損変異体では、糖鎖に対する活性は保持していたが、糖タンパク質に対する活性が激減したことから、GnT-V は N ドメインを介して基質タンパク質を認識していることを見出した (Osuka et al., *J. Biol. Chem.*, 2022)。また、糖尿病関連酵素である GnT-IV が C 末端にレクチンドメインを持つことを見出し、本ドメインの糖鎖結合性や触媒活性への関与を明らかにした(Nagae et al., *Commun. Biol.*, 2022)。さらに、GnT-IVa および GnT-IVb の 2 つのアイソザイムについて、糖タンパク質選択性が異なっていることを発見した (Osada et al., *J. Biol. Chem.*, 2022)。

化学的アプローチでは、GnT-V の活性阻害剤の候補と考えられる UDP-GlcNAc のアナログ 10 種を合成し、それらの阻害活性を解析した (Vibhute et al., *BBA Gen. Subj.*, 2022)。