

2023 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	2023 年 4 月 1 日～2024 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、2022 年度に見出した糖尿病関連糖転移酵素 GnT-IVa のレクチンドメインについて、本ドメインの基質糖タンパク質の認識における役割と、このドメインを介して GnT-IVa 自身が活性を自己制御するメカニズムを明らかにし、現在論文投稿中である。

局在については、アルツハイマー病と関わる糖転移酵素 GnT-III の、ゴルジ体内の微細局在を変える変異体を見出し、本酵素が細胞で活性を発揮する際の微細局在の重要性を明らかにしている。本成果は現在論文投稿中である。

立体構造解析では、2022 年度に見出した GnT-V 中の基質タンパク質認識ドメイン(N ドメイン)の他に、触媒ポケット外の複数のアミノ酸残基が基質糖鎖の根元側を認識していることを、変異体の解析や MD 計算により明らかにした (Osuka et al., *FEBS Lett.*, 2022)。また、LacdiNAc 構造という特殊な糖鎖構造 (血中タンパク質の半減期調節などに重要) を生合成する糖転移酵素 B4GALNT3 について、その構造中にユニークな非触媒ドメインを発見し、その機能を明らかにした。その成果に関する論文を投稿中である。