

2024 年度  
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

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	2024年4月1日～2025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、本ドメインを介して 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た(Osada et al., *iScience*)。

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た(Hashimoto et al., *BBA Gen. Subj.*)。

立体構造解析では、GnT-III が持つユニークなループ構造を見出し、その領域が酵素の活性や細胞外への分泌に必須であることを明らかにした(Bao et al., *BBA Gen. Subj.*)。また、LacdiNAc という糖鎖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(Tokoro et al., *J. Biol. Chem.*)。

化合物に関しては、キシロースの構造類似体が、グリコサミノグリカンと呼ばれる糖鎖の生合成を抑制し、細胞増殖に対して抑制的に働くことを明らかにした(Mizumoto et al., *BBRC*)。

また、総説を3報(Kizuka *J. Biol. Chem.*; Osuka et al., *BBA Gen. Subj.*; Osada et al., *Carbohydr. Res.*) 発表した。