

PRESS RELEASE

令和4年7月13日

公立大学法人 名古屋市立大学
大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生命創成探究センター
大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 分子科学研究所
国立研究開発法人 科学技術振興機構 (JST)

タンパク質分子の中に組み込まれた糖鎖修飾の制御コードを発見！ バイオ医薬品の開発にも貢献

研究成果は「Communications Biology」に2022年7月13日に掲載。

自然科学研究機構 生命創成探究センターの加藤晃一教授（名古屋市立大学/分子科学研究所兼任）と名古屋市立大学薬学研究科の矢木宏和准教授（生命創成探究センター兼任）らの研究グループは、特定の糖鎖[注1]によって修飾されるタンパク質に着目し、その分子構造の中に組み込まれた糖鎖修飾の制御コードと言うべきアミノ酸配列を見出しました。さらに、この分子コードを組み込むことでバイオ医薬品として働くタンパク質に特定の糖鎖修飾を施すことができることを示しました。本研究成果は、英国時間2022年7月13日に、オープンアクセス学術誌「Communications Biology」に掲載されます。

【本研究成果のポイント】

糖タンパク質は、タンパク質部分と糖鎖部分から構成されます。タンパク質部分は、生体内で遺伝子の情報を設計図として合成されます。一方で糖鎖部分に関しては、設計図の存在が明らかとなっておらず、その構造を人工的に制御することは困難でした。こうした状況で本研究グループは、糖鎖で修飾されるタンパク質のアミノ酸配列の中に糖鎖部分の構造を規定する配列があることを見出しました。本研究により得られた知見は、ゲノムの中に糖鎖修飾を制御する暗号が書き込まれていることを示唆するものです。

【背景】

自然界に存在するタンパク質の多くは、糖鎖による修飾を受けた糖タンパク質として存在しています。糖鎖はタンパク質部分のはたらきを決める重要な役割があり、例えば体の中でのタンパク質の寿命（血中半減期）も決めています。また糖鎖は細胞の表面を覆って、細胞同士のコミュニケーションを司るとともに、ウイルスが感染する際の目印となっています。

タンパク質の構造は遺伝子の情報を設計図として決定されますが、糖鎖の情報はゲノムに直接書き込まれていません。そのため、タンパク質にどのような構造の糖鎖が結合するのかが予測困難です。その一方で、特定の構造を持つ糖鎖で修飾されたタンパク質の例が見出されてきています。これらを手がかりとして研究を進めることで、タンパク質を修飾する糖鎖の構造がどのように決まるのかという謎に迫ることができます。

【研究成果】

私たちのこれまでの研究により、マウス神経幹細胞において Lewis X [注 2] と呼ばれる構造を持つ糖鎖が、LAMP-1 [注 3] というタンパク質を特異的に修飾していることが明らかとなっています。この Lewis X 構造の形成はフコース転移酵素 9 (FUT9) [注 4] のはたらきによります。

本研究では、まず LAMP-1 に特異的な Lewis X 修飾が、神経幹細胞に限らず、いくつかの培養動物細胞で起こることを見出しました。

LAMP-1 は、かたちがよく似た 2 つのドメイン (N ドメインと C ドメイン) からできていますが、それらを別々に細胞に発現させると N ドメインのみが Lewis X による修飾を受けることがわかりました。2 つのドメインが似ていることを利用して、それぞれの一部を入れ替えた一連のタンパク質をつくり、それらの糖鎖修飾を比較した結果、N ドメインの中のアミノ酸 29 残基からなる配列が存在することで、その周辺の部位において FUT9 による Lewis X 修飾が引き起こされていることを突き止めました。興味深いことに、この配列を他の糖タンパク質 (様々な生理作用を持つ糖タンパク質であるフェチュインやバイオ医薬品として用いられているエリスロポエチン [注 5]) の一端に連結させただけで、それらに Lewis X 修飾をもたらすことを見出しました。さらに、近接依存性標識法 [注 6] を用いた実験により、この 29 残基をつなげたエリスロポエチンが FUT9 の近くに多く存在することがわかりました。このことから、Lewis X の特異的修飾において 29 残基の配列は細胞内で FUT9 との出会いを促す役割を有している可能性が明らかとなりました。

このことは、糖タンパク質分子の中において、タンパク質部分の特定の配列が、糖鎖部分のかたちづくりに深く関わっていることを意味しています。

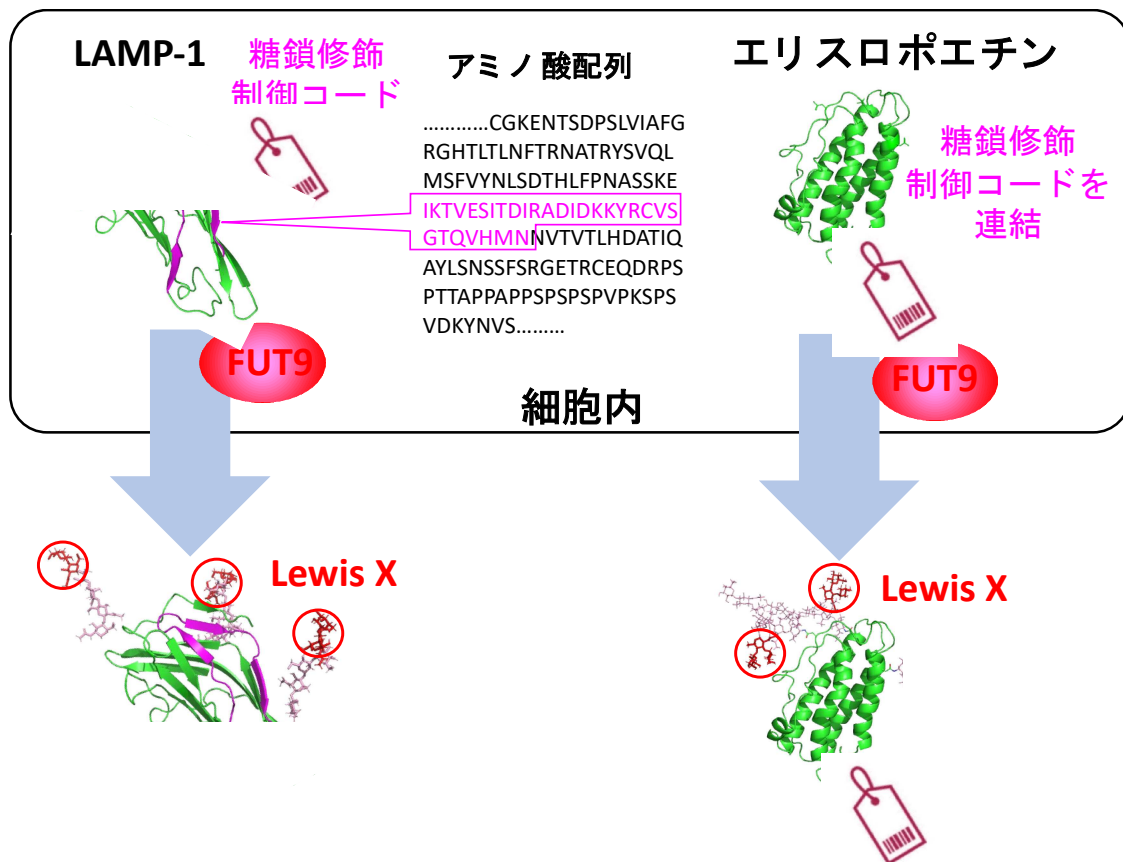


図 1 : LAMP-1 の N ドメインの中に LewisX 修飾を担う特定の 29 残基のアミノ酸配列を見出した。さらに、この糖鎖修飾コードを組み込んだエリスロポエチンは、FUT9 による Lewis X 修飾が促されることも見出した。

【成果の意義および今後の展開】

本研究の成果は、これまで予測困難な糖鎖の構造も、それを担うタンパク質のアミノ酸配列、ひいてはその設計図である遺伝子に規定されている可能性を示すものです。こうした知見が様々な糖タンパク質について蓄積すれば、これまであたかも無秩序に進行すると考えられていた糖鎖修飾を規定する設計図を読み解き、その仕組みを利用してタンパク質の糖鎖修飾を自在にプログラムする道が拓かれるものと期待されます。

抗体をはじめとするバイオ医薬品 [注 7] として使用されるタンパク質のほとんどは糖タンパク質です。また、その糖鎖の構造は、バイオ医薬品の有効性や安全性に決定的な影響を与えます。そのためバイオ医薬品の糖鎖の構造を制御することは、バイオ医薬品の開発において極めて重要な課題となっています。本研究の成果を活用すれば、バイオ医薬品の糖鎖構造を合理的に制御する知見につながり、次世代バイオ医薬品の開発に資することが期待されます。

【用語解説】

- ・糖鎖[注 1]：ブドウ糖などの単糖がつながった鎖状の分子で、核酸、タンパク質とならぶ「第3の生命鎖」とも呼ばれている。糖鎖はタンパク質や脂質を修飾（共有結合による連結）することで、その性質やはたらきを決めている。
- ・Lewis X[注 2]：N-アセチルラク トサミンにフコースが連結した糖鎖構造で、未分化な細胞に特異的に発現していることが知られている。
- ・LAMP-1 [注 3]：未分化な神経幹細胞において、Lewis X 修飾を受けているタンパク質は極めて限られており、その1つがLAMP-1である。
- ・FUT9[注 4]：フコース転移酵素9。N-アセチルラク トサミンにフコースを転移し、Lewis X 構造の形成に関わる酵素として知られている。
- ・エリスロポエチン [注 5]：腎性貧血の治療に使われているバイオ医薬品。
- ・近接依存性標識法 [注 6]：着目するタンパク質の近くに存在する分子に目印をつける方法。ここでは、着目するFUT9をビオチンリガーゼと融合した状態で発現させることで、細胞内でFUT9近傍の分子のみをビオチンで標識した。その結果、糖鎖修飾コードを組み込んだ糖タンパク質が優先的にビオチン標識されることが示された。
- ・バイオ医薬品 [注 7]：遺伝子組換え技術や細胞培養技術を用いて、細胞やバクテリアなどにより産生されるタンパク質を有効成分とする医薬品。

【研究グループ】

本研究は、名古屋市立大学、自然科学研究機構、台湾 Academia Sinica が参加した共同研究です。

【研究サポート】

本研究は、科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業(CREST) (JPMJCR21E3)、科学研究費補助金 基盤研究 (JP20K21495, JP21H02625, JP24249002) および新学術領域研究 (JP17H06414, JP25102008) 等の支援を受けて実施されました。

【掲載される論文の詳細】

掲載誌：Communications Biology

題目：An embeddable molecular code for Lewis X modification through interaction with fucosyltransferase 9

著者：齋藤泰輝（名古屋市立大学、分子科学研究所）、矢木宏和（名古屋市立大学、生命創成探究センター）、Chu-Wei Kuo（Academia Sinica）、Kay-Hooi Khoo（生命創成探究センター、Academia Sinica）、加藤晃一（名古屋市立大学、分子科学研究所、生命創成探究センター）

DOI : 10.1038/s42003-022-03616-1

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所

教授 加藤 晃一

TEL : 0564-59-5225

E-mail : kkato[at]excells.orion.ac.jp

名古屋市立大学 大学院薬学研究科

准教授 矢木 宏和

名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

E-mail : hyagi[at]phar.nagoya-cu.ac.jp

《報道に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学 総務部広報室広報係

名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

TEL : 052-853-8328 FAX : 052-853-0551

E-mail : neu_public[at]sec.nagoya-cu.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター 研究戦略室 広報担当

TEL : 0564-59-5201 FAX : 0564-59-5202

E-mail : press[at]excells.orion.ac.jp

自然科学研究機構 分子科学研究所 研究力強化戦略室 広報担当

TEL : 0564-55-7209 FAX : 0564-55-7374

E-mail : press[at]ims.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432

E-mail : jstkohe[at]jst.go.jp

《JST 事業に関すること》

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ライフイノベーショングループ

保田 睦子

TEL : 03-3512-3524 FAX : 03-3222-2064

E-mail : crest[at]jst.go.jp