

## 第92回アブダクション研究会開催のご案内

### アブダクション研究会

世話人 福永 征夫

TEL & FAX 0774-65-5382

E-mail : [jrfd117@ybb.ne.jp](mailto:jrfd117@ybb.ne.jp)

事務局 岩下 幸功

TEL& FAX 042-35-3810

E-mail : [yiwashita@syncreatep](mailto:yiwashita@syncreatep)

第92回アブダクション研究会の開催について、下記の通りご案内を申し上げます。

(1) 第91回アブダクション研究会のご報告をします。

◆2013・7・27(土)に開催致しました、前回の第91回アブダクション研究会では、『糖鎖生物学の世界を学ぶ』のテーマで、大熊 邦裕 氏(Meiji Seika ファルマ)に、「糖鎖」という生命科学の先端的で基礎的な領域に関する基本的な知識の枠組みについて解説発表をしていただきました。

◆大熊 邦裕 氏には、一年有余に及びしっかりとした研鑽と、行き届いた準備に基づき、図表を示しての大へんに分かりやすく、よくまとまった発表をしていただきました。そして、研究会、懇親会ともに盛況で、この上なく有意義な会合になりました。先ずは、ご発表者のご出席の皆様、心から感謝とお礼を申し上げます。

◆さて、アブダクション研究という知識の広域学研究にとって、今世紀の生命科学の方向性について研鑽し探究を進めることは極めて重要な仕事の一つです。

◆21世紀の生命科学では、免疫・がん・進化・加齢という<四つの機能の領域>の領域的な知識をタテ系として、DNA・RNA・タンパク質・脂質・糖質糖鎖という<五つの物質・エネルギー・情報の領域>の広域的な知識をヨコ系として、あたかも知識の織物が織りなされるように、自然の摂理の多元的・多面的で包括的な探究とその応用研究が進展して行くものと予想されます。

◆そこでは、(1) 主としてタテ系での個別領域研究、領域融合研究 (2) 主としてヨコ系での個別領域研究、領域融合研究 (3) 主としてタテ系の個別領域研究、領域融合研究が、主としてヨコ系の個別領域研究、領域融合研究を、たぐり寄せて引き込む [タテ系⇒ヨコ系] の融合研究 (4) 主としてヨコ系の個別領域研究、領域融合研究が、主としてタテ系の個別領域研究、領域融合研究を、たぐり寄せて引き込む [ヨコ系⇒タテ系] の融合研究 の4種類の探究が互いにきびすを接しながら進展して行くものと予想されます。

◆このように予想されるスキームに照らしても、1990年代から本格的な研究が進んでいる「糖鎖」に関する知見について研鑽を進めることは、われわれの必要にして不可欠な条件の一つになっていると申しても過言ではないでしょう。

◆そこで、この案内状の最後部には、『糖鎖生物学の世界を学ぶ』と題する、次の四部から成る資料集を編集して掲載しました。

第1部 糖鎖がもたらす生命科学の可能性      第2部 糖鎖生物学入門  
第3部 糖鎖のはなし                              第4部 糖鎖と医療

それぞれの内容は四つの優れた文献から抜粋し再録させていただきました。以下に記して文献の関係者に感謝と御礼を申し上げます。

第1部 「第三の生命鎖—糖鎖の機能と疾患」(2013・実験医学増刊号)  
編集=門松健治・遠藤玉夫・岡昌吾・北川裕之

第2部 「糖鎖生物学入門」Maureen E. Taylor・Kurt Drickamer=著  
西村紳一郎・門出健次=監訳(2005・化学同人)

第3部 「糖鎖のはなし」平林淳=著(2008・日刊工業新聞社)

第4部 「変貌するグライコサイエンス—未来へのロードマップ—」  
米国アカデミー(ナショナルリサーチカウンシル)=著  
日本糖鎖科学コンソーシアム(JCGG)=訳(2013)

◆皆様には、広域学の研究と研鑽のために、第1部・第2部・第3部・第4部の各部を相互参照し、相互につき合わせ、相互に補完し合いながら、何度も繰り返してお読みくださることを期待しています。

そうして、知識の多元的・多面的で包括的な探究に、実り多い成果を挙げられるようにご期待を申し上げます。

\*\*\*\*\*

(2) 各界、各分野の皆様の積極的なご参加をお願いします。

既存の領域的な知識をベースにして、新たな領域的な知識を探索し、それらを広域的な知識に組み換えて、より高次の領域的な知識を仮説形式的に創造することを目標に、アブダクション研究の飛躍を期して参りますので、各界、各分野の皆様の積極的なご参加をお願いします。

(3) アブダクション研究会は、知識の広域化と高次化を目指し進化を続けて参ります。

1996年に設立されたアブダクション研究会は、地球規模の難題に真正面から対処するために、知識の広域化と高次化を目指し、いつまでも、真摯に、勇気を持って、粘り強く、積極的に、可能性を追求し、多様な探究を積み重ねて、一步一步進化を続けて参ります。

(4) 発表をしてみたいテーマのご希望があれば、世話人宛に、積極的にお申し出下さい。

皆様には、今後にも、ぜひとも発表をしてみたいテーマのご希望があれば、世話人宛に積極的にお申し出をいただきたく、お願いを申し上げます。お申し出は、通年的にいつでも、お受け入れを致します。上記の方向に沿うものなら、いかなる領域に属するいかなるテーマであっても、将来の可能性として、誠意を持って相談をさせていただき、実現に向けて調整を果たす所存であります。

## 記

◇ 日 時： 2013年9月28日(土) 13:00~17:00(本会)  
17:15~19:15(懇親会)

◇ 場 所： 日本電気企業年金会館 1階中会議室 (中山氏のお名前で申し込み)

東京都 世田谷区 代沢5丁目33-12 電話:03-3413-011(代)

\* 当日の連絡先(岩下幸功・携帯電話)070-5541-4742

\* 小田急線/京王・井の頭線 下北沢駅 下車 徒歩約8分

\* 会場の地図は、グループメールのブリーフケース内「下北沢 NEC 厚生年金基金会館 Map」に収載。

<http://groups.yahoo.co.jp/group/abduction/files/>

◇ テーマ：

『 A・L・バラバシの「新ネットワーク思考」  
に学ぶ（仮題） 』

北 村 晃 男 氏

（タカラトミー）

—文 献—

A・L・バラバシ著＝青木訳 「新ネットワーク思考」（02・NHK 出版）

\*\*\*\*\*

◇プログラム：

- |                              |             |
|------------------------------|-------------|
| （1）解説発表： [PART-1]            | 13:00~14:45 |
| <小休止>                        | 14:45~14:55 |
| （2）解説発表： [PART-2]            | 14:55~16:05 |
| （3）総合的な質疑応答：                 | 16:05~16:55 |
| （4）諸連絡：                      | 16:55~17:00 |
| （5）懇親会： <皆様の積極的なご参加を期待しています> | 17:15~19:15 |

\*\*\*\*\*

## 第92回 アブダクション研究会（9/28）の出欠連絡

●9/23（月）までの返信にご協力下さい。ご連絡なしの当日出席も無論可ですが、会場や資料の準備の都合もありますので、できるだけ、ご協力くださるようお願いいたします。

FAX： 042-356-3810

E-mail： abduction-owner@yahoogroups.jp

岩下 幸功 行

●9/28（土）の研究会に、未定ですが調整します。●懇親会に、未定ですが調整します。

出席	出席
欠席	欠席

ご署名 \_\_\_\_\_

☆ 出欠の連絡は、グループメールメニューの「投票」コーナーから行うこともできます。

<http://groups.yahoo.co.jp/group/abduction/polls>

---

\* 次々回 2013年11月度の第93回アブダクション研究会は  
2013年11月30日（土）に、NEC 会館1F 中会議室で開催します。

\* 11月度は、中山 貞望・安平 哲太郎・八尾 徹 の各氏と世話人の福永 征夫の4会員が、  
H・E・デイリーによる注目の大著『持続可能な発展の経済学』を輪読して、解説発表をします。

◆文 献： H・E・デイリー著『持続可能な発展の経済学』（2005・みすず書房）

\* 大いにご期待をいただき、奮ってご参加ください。

\*\*\*\*\*

<定例アンケート調査>

もしご協力がいただければ、という趣旨であり、必須ではありません。  
皆様のメッセージ集として他の会員にも伝達しますので、情報の交流に積極的に参画下さい。

- (1) 今、アブダクションの研究・実践と関連のある事項で特に興味をもって取り組んでおられること。
  - (2) 研究会の議論の場を通して INTERSECTIONAL なアイデアや知見の INCUBATION が進んでおり、例会で発表したいと思っておられること。
  - (3) これまで（第1回～第91回）の研究発表やなされた議論（「議事録」を参照下さい）に関して、さらに改めて質疑や意見を表明したいと考えておられること
  - (4) アブダクションの観点から、注目すべき人・研究グループ・著書（古今東西不問）。
  - (5) 細分化された「知」の再構築を図るという視点から、注目すべき人・研究グループ・著書（古今東西不問）。
  - (6) 貴方ご自身がお考えになられている「知」の定義とは？
  - (7) その他のご意見、ご要望、連絡事項など。
- 特に他学会・研究会での発表内容や発表論文等についても是非お知らせ下さい。

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

\*\*\*\*\*

## 『 糖鎖生物学の世界を学ぶ 』

### ■ 第1部 糖鎖がもたらす生命科学の可能性 ■

#### はじめに

糖鎖は一筋縄ではいかない。  
 これをを自在に操るには相応の覚悟と時代の叡智を総動員させる戦略が必要である。  
 すなわち、物理学、化学、生命科学などと糖鎖生物学の融合研究が今後大事になる。  
 そうすることで、神経、免疫、がんなどの広範な生命科学の分野でこれまでに見えなかった新しい風景が見えてくるはずである。

ここでは、糖鎖の特徴でもある、セントラルドグマから距離を置く生合成機構、そこか

ら生まれる多様なながらも共通性も有する構造、分子内ならびに分子間相互作用の作動原理に言及する。

## 1. 分布一外にはあるが内には少ない

よく「細胞質・核内のタンパク質に糖鎖はあるのか？」という質問を受ける。  
答えは「ある」。

これはO-GlcNAc 修飾と呼ばれるもので、Ser(セリン)か Thr(トレオニン)に GlcNAc (N-アセチルグルコサミン) が1個だけ付くものだ。

タンパク質間相互作用が重要だと考えられ、エピジェネティック制御などの分野で研究が大きく進んでいる。ただし、細胞質・核内のタンパク質への長い糖鎖付加の報告はまだ少なく、その意義が議論されている。

糖鎖の分布は一般に細胞外に偏っている。

6割のタンパク質は糖鎖修飾されているといわれるが、膜タンパク質、分泌タンパク質に限るとおそらくはほとんどのタンパク質が糖鎖をもつ。

糖鎖は小胞体でつくられ始め、ゴルジ体で成熟していく。一部の糖鎖はゴルジ体で合成が始まる。

あるいは細胞表面で合成される糖鎖もある（ヒアルロン酸がその例）。

また、「糖鎖はどのように壊れるのか？」という質問も多く受ける。  
一部の糖鎖（例えばヘパラン硫酸の硫酸基）は細胞外に分解酵素がある。  
しかしほとんどの糖鎖はリソソームで消化される。  
したがって一度細胞外から細胞内へエンドサイトーシスされることが必要である。

## 2. 構造が一筋縄ではいかない

糖鎖は構造的に一筋縄ではいかない。

核酸、タンパク質の結合様式はそれぞれ1通りしかなく、まさに一筋縄である。  
ところが、糖鎖は何通りもある（ $\alpha$  1-3結合や $\beta$  1-4結合などと表現する）。  
握手できる手がいくつもある。

その結果、核酸、タンパク質は直鎖だが、糖鎖は分岐することができる。そのために糖鎖は一筋縄ではない。

糖鎖が、いくつもの手を持ち、分岐もするということは、鎖の伸長に多くの種類の糖転移酵素を要することを意味する。

また、糖鎖の硫酸化などには別の酵素が必要になる。さらに各々の酵素もそれ自体が糖鎖付加などの翻訳後修飾を受ける。

こうしてみると糖鎖の生合成がいかにデリケートかがわかる。

これは、タンパク質の発現が原則として1つの遺伝子発現で規定されるのと対照的である。

つまり、糖鎖はタンパク質に比べて、途方もない数の遺伝子発現制御を受けるので、微小環境からの影響を受けやすいと理解できる。

こうした観点から眺めると糖鎖の面白さが際立つ。セントラルドグマから離れた場所で制御を受けることで、糖鎖はより敏感に生体内の変化を表出し、反応あるいは恒常性の維持のための柔軟な制御システムを与えていると考えることが可能である。

### 3. 構造が共通で、途方に暮れるバリエーションではない

複雑に思われる糖鎖は、実は共通の構造と作動原理を共有する。糖鎖生物学を進めるうえで、このことがとても重要である。

糖の定義は「2個以上のヒドロキシ基をもつアルデヒドあるいはケトン」である。したがって、炭素原子が3つ以上で糖ができる。

例えば7炭糖までを考えても理論的には莫大な種類の炭糖が存在することになる。これに結合様式と分岐を考え合わせると、糖鎖はまさに天文学的バリエーションをもつ。しかし、そこまでの心配は無用だ。われわれの体で糖鎖に頻用される糖は6炭糖を中心に10種類ほどである（表）。

さらに糖鎖には構造的な共通性を見出すことができる。ここでは、この重要性を強調したい。

(表) 頻用される10種類ほどの糖

Fuc :	フコース
Neu5Ac :	N - アセチルノイラミン酸
Neu5Gc :	N - グリコリルノイラミン酸
Glc :	グルコース
GlcNAc :	N - アセチルグルコサミン
Gal :	ガラクトース
GalNAc :	N - アセチルガラクトサミン
Man :	マンノース
Xyl :	キシロース
GlcA :	グルクロン酸
IdoA :	イズロン酸

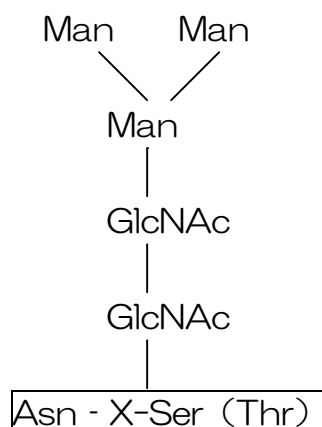
#### 1) カルネキシンサイクル

確かに生体にはたくさんの種類の糖鎖があるが、面白い共通性をもとに、いくつかに分類することができる。

例えば、N - 型糖鎖（\*）の起始部はすべてのN - 型糖鎖に共通する（図1）。



## N - 型糖鎖 (起始部)



(図1)

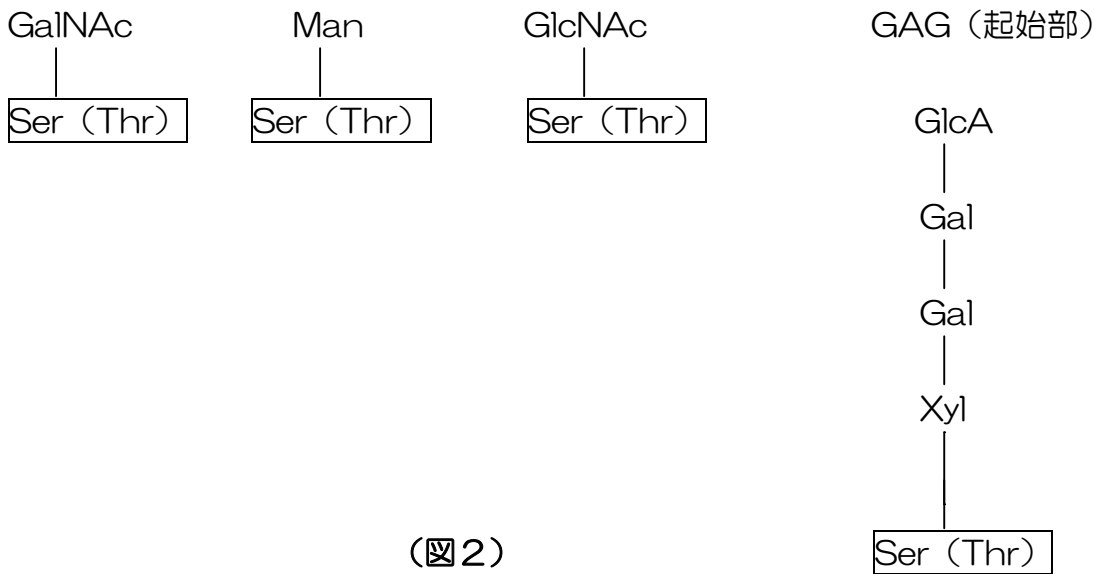
これはすべてのN - 型糖鎖が共通の構造から合成され始めることを意味する。もう少し具体的にいうと、1つのGlc、9つのMan、2つのGlcNAc（これらをまとめてGlc1Man9GlcNAc2と示す）の12糖からなるN - 型糖鎖をもつ出来立てほやほやのタンパク質は小胞体シャペロンであるカルネキシンによって折り畳まれ、並行して糖鎖はGlcが外れて11糖へと成熟する。折り畳み不全になると再び12糖に戻されカルネキシンが再度働く。これがカルキネンサイクルと呼ばれるタンパク質の品質管理システムである。折り畳みがうまくいくと糖鎖は少しずつ成熟しゴルジ体へ進み、さらに成熟して起始部のMan3GlcNAc2からさまざまな構造をつくる。したがって、ほとんどのタンパク質にN - 型糖鎖が付いている理由の1つはこの糖鎖がタンパク質の品質管理に不可欠だからということができる。

## 2) O - 型糖鎖の起始部の特徴

多くのO - 型糖鎖(\*)は起始部にGalNAcを共通してもつ。近年、ManやGlcNAcを起始部にもつものがあることもわかってきた。しかし、まだなぜこれらの起始部が必要なのかは不明である。

また、O - 型糖鎖の1つとして、グリコサミノグリカン(GAG)がある。GAGは2糖の繰り返しからなる長大な糖鎖の総称である。なかでもヘパラン硫酸(HS)、コンドロイチン硫酸(CS)、ケラタン硫酸(KS)は硫酸化される。硫酸化GAGが付いたタンパク質を総称してプロテオグリカンと呼ぶ。ちなみに、ヒアルロン酸もGAGだがタンパク質に付くことはなく、単独で分子として働く。また、KSのタンパク質付加様式はN - 型、O - 型いずれもある。

## O - 型糖鎖 (起始部)



(図2)

### (\*) N - 型糖鎖とO - 型糖鎖

糖鎖がタンパク質に結合する様式はこの2通りである。

N - 型糖鎖はアスパラギン (Asn) の側鎖の中のアミド窒素原子に糖鎖が結合する。このときのタンパク質のアミノ酸配列は Asn-X-Ser/Thr (Xは任意のアミノ酸残基) である。

一方、O - 型糖鎖はセリン (Ser) あるいはスレオニン (Thr) 側鎖の酸素原子に糖鎖が結合する。

## 4. 作用機構に、共通する作動原理がある

構造機能相関を考えるうえで、共通の構造があることは大きな手掛かりを与える。

N - 型糖鎖におけるカルネキシンサイクルの例はその代表的なものである。

一方、タンパク質との相互作用様式にも共通性を見つけることができる。

糖鎖はタンパク質や脂質に共有結合で付くので、糖鎖の1つの特徴はこれらとの分子内相互作用を引き起こすことである。

### A) 糖鎖の作動原理

①分子内相互作用；糖鎖とタンパク質、糖鎖と糖鎖

⇒ 構造変化による機能変化

②分子間相互作用；糖鎖修飾されたタンパク質同士、糖鎖修飾された脂質同士

⇒ 細胞内および細胞間のクロストーク

糖鎖異常でもたらされる現象の一部は分子内相互作用の攪乱によるコアタンパク質や脂

質の構造変化に起因する可能性がある。

一方、分子間相互作用は多くの研究者が注目するところである。

タンパク質、脂質に加えて、最近では糖鎖と糖鎖の相互作用も証明された。

これらの相互作用は、広範な細胞内あるいは細胞間の会話に使われることになる。

## B) 分子間相互作用の例

(イ) 細胞 A の表面から突き出た Selectin (セレクトイン) が、細胞 B の表面から突き出た糖タンパク質の糖鎖を認識する

(ロ) 細胞 A の表面から突き出た糖タンパク質の糖鎖が、細胞 B の表面から突き出た糖タンパク質の糖鎖と、細胞間に浮遊する Galectin (ガレクチン) を介して、認識し合う (トランス<あちら側>に働くという)

(ハ) 細胞の表面の異なる部位から突き出た糖タンパク質の糖鎖が、細胞外に浮遊する Galectin (ガレクチン) を介して、認識し合う (シス<こちら側>に働くという)

(ニ) Siglec (シグレック) は、シアル酸に結合するタンパクのファミリー。これは膜タンパクで、もっぱら血液細胞が産生する。

細胞の表面から突き出た、シグレックは糖鎖の末端のシアル酸を認識する。

(ホ) 細胞の表面から突き出たプロテオグリカン (PG) に付いた糖鎖 (グリコサミノグリカン鎖) は、種々の栄養因子と結合し、シグナルを細胞内へ送る働きをしている。

例えば GF (成長因子) は、ヘパラン硫酸プロテオグリカン (HSPG) のヘパラン硫酸鎖と結合した後、この複合体が、細胞の成長因子受容体 (GFR: growth factor receptor) に認識される。

分子間相互作用について、5つの例を紹介したが、糖鎖の多くのタンパク質との相互作用は、おおよそ、このうちのどれかに似たものになる。

糖鎖を特異的に認識するタンパク質を総称してレクチンと呼ぶ。

例えば、Selectin は血球や血管内皮上に発現し、特殊な糖鎖を認識してトランスに働く。

その結果、炎症性細胞の血管壁へのリクルートを促進する。

Galectin は糖鎖末端の Gal を認識し、このような糖鎖をもつ糖タンパク質のシス相互作用あるいはトランス相互作用の仲介役として働く。

Siglec は糖鎖末端のシアル酸を認識する。Siglec 自体がシアル酸をもつ糖鎖を有することが多く、この場合、ホモオリゴマー形成に働くことになる。

糖鎖は、レクチン以外の分子とも相互作用する。例えば、GF は HSPG のヘパラン硫酸鎖と結合する。この複合体が GFR に認識される。

## 5. 重要な課題

われわれは「第三の生命鎖」の全容が明らかになる希有な時代を生きているといえる。複雑とも柔軟ともいえる構造そのものが糖鎖の醍醐味である。

しかし、この一筋縄ではいかない糖鎖に埋め込まれた暗号を解くためには相応の覚悟が必要となる。

その実現のためには2つの課題を設定すべきであろうと思う。1つは、生命科学のより深い理解（深掘り）である。もう1つは技術革新である。両者は互いに補う関係にある。

#### A) これからの課題

##### ①生命科学（免疫、がん、神経などとの融合研究）

機能：構造機能相関、深掘り ⇒ 作用機構

作用機構：シグナルを伝えるリガンドとしての糖鎖、糖鎖・糖鎖相互作用

生合成：糖鎖合成機構、タンパク質糖鎖付加部位の特異性、コアタンパク質・糖鎖の特異性

##### ②技術革新（物理、化学、情報、工学などとの融合研究）

解析技術：糖鎖シーケンス、インフォマティクス、データベース

応用技術：（産業）糖鎖の大量合成、大量精製 （研究）ラベリング技術 ⇒ イメージング

#### B) 糖鎖科学と生命科学の融合研究（例えば神経糖鎖生物学）

生命科学の深掘りのためには、免疫、がん、神経などの生命科学の専門分野と糖鎖生物学の融合研究が、まさに不可欠である。

例えば神経糖鎖生物学では、糖鎖の視点が加わることで、今までに見えていなかったものが浮かび上がってくる機会が増えるものと予想される。

近年の生命科学の長足の進歩の土台となったのは分子生物学の浸透であった。今後、糖鎖生物学は分子生物学に匹敵する役割どころを担うことになるものと期待される。

最も重要なのは作用機構であると思われる。構造機能相関が多くの糖鎖について解かれる必要がある。

例えば、仮に糖鎖がシグナルを伝えるリガンドとして機能するならば、それは糖鎖の全長が必要なのか、それとも機能ドメインと呼ぶべき構造が内包されているのか、このような疑問に丹念に答えていく姿勢が求められる。

また、糖鎖・糖鎖の相互作用などの新しい作用機構、細胞外タンパク質の O - GlcNAc 修飾など、新たに見出された構造をはじめとする多くの知見の統合も必要である。

さらに、糖転移酵素群による糖鎖合成機構、タンパク質糖鎖付加部位の特異性やコアタンパク質・糖鎖の特異性など、古くて新しい問題の答えを丹念に探し求めていく必要がある。

生命科学との融合と同等、あるいはそれ以上に重要なのが技術革新である。

例えば DNA シーケンスの日進月歩の発展には目を見張る。糖鎖は直鎖でない場合が多く、シーケンスが元来難しいことが予想されてきた。

しかし、理論的にできないことはない。このような画期的な技術の開発が糖鎖生物学の新

たな展開には必要である。

さらに構造や機能の予測、機能ドメインの予測などを可能にするインフォマティクスの展開が望まれる。

その基礎となるデータベースの充実はこれまで以上に糖鎖研究者が心がけるべきことであろう。

また、バイオエネルギーなどさまざまな社会ニーズに糖鎖生物学が応えるときがきている。そのためにも糖鎖の人工合成や精製技術の展開が必要である。研究の面からはイメージングに応用できるようなラベリング法などで新たな進展が望まれる。

## ■ 第2部 糖鎖生物学入門 ■

### 1. 糖鎖生物学概論

糖鎖生物学とは、タンパク質や細胞膜に結合している糖鎖が生体中でどのような機能を果たしているのか、またその機能がどのようにして発揮されていくのかを解明する新しい学問領域である。

この研究分野はまだ発展途上ではあるが、タンパク質や脂質に結合している糖鎖の生物学的役割とその作用機構の原理がしだいに明らかになってきている。

糖鎖の構造は糖転移酵素によってつくられ、レクチンによって認識されるため、糖鎖生物学の分野は糖鎖そのものの研究のみでなく、これらのタンパク質の研究も含んでいる。多くのヘキソース（六炭糖）やそれに関連した構造が考えられるが、複合糖質中に見られる単糖の種類は、ほんの一部のものである。

同様に、単糖は異なる結合を介して、非常に多くの異なった様式で組み合わせることができるが、糖転移酵素は考えられる構造形成のうちのごく限られた反応だけを触媒する。それでもなお、複合糖鎖の糖鎖部分は非常に多様性に富んでいる。

特定の糖鎖に機能を割りあてることは、多くの場合きわめて困難である。なぜなら、糖鎖機能は個体レベルで明らかにされることが必要であり、それには、遺伝子をノックアウトする研究法しかないためである。

### 2. N 結合型糖鎖の生合成

N 結合型糖鎖の生合成経路は、最も研究が進んでいるタンパク質へのグルコシル化（糖鎖付加）の経路であり、複合糖質の構造と生合成の関係をよく表している。

また N 結合型糖鎖の生合成経路は、糖鎖の機能や進化の歴史を理解するうえでの手助けとなる。

われわれが哺乳類の糖鎖生物学を理解するうえで、N 結合型糖鎖とその生合成経路は基礎となる。多様性があるにもかかわらず、糖タンパク質のすべての N 結合型糖鎖は共通した経路で合成される。

この経路は、粗面小胞体においてあらかじめ合成されていた糖鎖が合成されたばかりのポリペプチド鎖の Asn - X - Ser/Thr 配列のアスパラギン残基に転移して始まる。

N 結合型糖鎖の三つの主要な種類は、ハイマンノース型、複合型、混成型であり、ゴルジ体においてさまざまな糖加水分解酵素と糖転移酵素の作用により生じる。

厳密な基質特異性により、これらの糖加水分解酵素と糖転移酵素は一定の順序で作用する。糖鎖構造は、おもに糖タンパク質を合成する細胞に発現している糖転移酵素に依存している。

多種多様な糖鎖がそれぞれのアスパラギン残基に結合するために、糖たんぱく質に不均一性が生じる。

糖鎖が不均一な状態で存在する個々の糖鎖構造は、多くの場合において明確な機能をもっていないのかもしれない。

しかし、細胞認識や他の特別な機能を発揮するために、特異的な末端構造をいくつか付加することがある。

どのようにして糖転移酵素の発現や活性が制御され、選択的なグリコシル化が起こるかは、まだこれからの重要な研究課題である。

### 3. 糖鎖のコンフォメーション

糖鎖生物学は、糖鎖の構造とその機能を関連づけることをおもな目的としている。

異なった配列をもつタンパク質が異なった立体構造や折りたたみをもつように、異なった結合様式をもつ糖鎖は異なったコンフォメーションをとる。

タンパク質はその配列がその三次元構造を決定し、その三次元構造がその機能を決定している。

糖鎖においても同じことがいえるかもしれないが、実際に糖鎖の構造と機能を関連づける原理を確立するのは簡単ではない。

その原因の一つに、糖鎖のコンフォメーションに関して、まだよく理解が進んでいないことがあげられる。

糖鎖のコンフォメーションを解析するには多くの困難がつきまとう。

しかし、最も一般的なタイプの N 結合型糖鎖のコンフォメーションはそれなりに理解が進んでいる。

異なった環境下にあっては、同じ糖鎖でもまったく異なるコンフォメーションをとりうるが、糖鎖全体のコンフォメーションはそれほど大きな変化は起こさない。

さまざまな糖鎖の生物学的な役割を理解するうえで、糖鎖の構造情報は基礎となる。

N 結合型糖鎖に限らず、さまざまなタンパク質や脂質と結合した糖鎖の構造情報を解析し、そのデータベースを拡張することは、将来にわたって重要な課題である。

## 4. 糖鎖構造の解析方法

糖タンパク質や糖脂質に共有結合している糖鎖の分析（糖鎖の配列解析）は、タンパク質や核酸の配列解析以上に困難である。

これは、糖鎖がさまざまな枝分かれ構造をもっているうえ、多くの構造異性体があるということに起因している。

ある糖タンパク質において、特定のアスパラギン残基に結合している糖鎖が20種類以上ある場合、完全に糖鎖の配列を分析するには、微量しか存在しない多くの糖鎖成分を分離し、分析する必要がある。そして最後に、存在するであろう多種類の糖鎖の構造と量をプロファイルしなくてはならない。

糖鎖構造を決めるための決定的な手法はまだ現れていない。

一般的な糖鎖はいろいろな糖タンパク質に結合しているので、どの糖鎖構造が存在しているのかを決定することは、決まった手順の酵素消化とプロット法によってたいてい達成できる。

しかしながら、認識に関与している例外的な糖鎖構造の分析には、質量分析法や他の物理的および化学的手法を必要とする場合もある。

糖鎖合成は、まだ発展途上の分野であるが、糖鎖のコンフォメーションや機能の分析において重要な役割を果たすようになっていくであろう。

## 5. O 結合型糖鎖

ムチン (mucin) およびプロテオグリカン (proteoglycan) と呼ばれる2種類の糖タンパク質は、数多くのO結合型 (O-linked) 糖鎖が付加しているという際立った特徴をもっている。

他にもさまざまな種類のO結合型の糖鎖付加が認められており、構造的な機能や情報伝達を担っている。

O結合型糖鎖は構造と機能の両面で非常に多様であり、この多様性の程度も十分に理解されていない。

N結合型糖鎖は少なくとも共通のタンパク質-糖結合様式をもっており、多様化も共通の生合成経路の後に付与されるため、比較的少ない構造に分類される。

これとは対照的に、O結合型糖鎖は、さまざまなタンパク質-糖結合様式で構築され、ここでは GalNAc、フコース、GlcNAc、マンノース、キシロース、ガラクトースなどが、セリン、トレオニン、ヒドロキシリシン残基に結合している。

O結合型糖鎖で見られる末端構造は、N結合型糖鎖のそれとよく似ているか、または同一であることがあり、N結合型およびO結合型糖鎖の機能がときとして重複していること

を示唆している。

実際、これらの糖鎖合成に必要な酵素は共有されている可能性があり、種々の認識過程に必要な糖鎖末端の構造提示を担うために共進化を遂げてきたことが考えられる。

しかし、O 結合型糖鎖は独自の機能を発揮するためにも進化してきており、それらの機能は解明が待たれているところである。

## 6. 糖脂質と膜タンパク質のグリコシル化

動物細胞の表面は複合糖鎖に富んでいる。

細胞膜の糖タンパク質や糖脂質上に結合している糖鎖は、膜表面から 100 Å 突きでた網様構造 (meshwork) を形成している。

この網様構造は糖衣 (glycocalyx) と呼ばれ、薄切片電子顕微鏡で見ることができる。

糖衣は細胞の最表面に存在し、細胞間の相互作用を決定づけている。

可溶性糖タンパク質に結合している糖鎖同様、細胞膜中の糖鎖は、生体情報分子および構造維持分子として機能する。

膜に関係する糖質の構造と生合成については、その機能についてよりもよくわかっている。

膜糖タンパク質は細胞の生存に不可欠ではないという知見から、多くの複合糖質は細胞レベルよりも生物個体レベルで機能するということが裏づけられた。

また細胞膜複合糖鎖は、細胞表面の物性に影響を及ぼし、特異的認識に関与することで細胞間相互作用を仲介し、調整している。

## 7. タンパク質の構造と機能にグリコシル化が及ぼす影響

多くの場合、グリコシル化 (糖鎖付加) はタンパク質や膜の性質に直接影響を及ぼし、ときには生物学的に重要な影響をもたらす。

糖鎖を減らしたり改変したりした糖タンパク質を調製するのに、さまざまな手法が利用できる。

多くの場合、グリコシル化 (糖鎖付加) の改変は、そのタンパク質本来の機能そのものへは直接影響を与えないが、付加された糖鎖はタンパク質の構造や活性に影響を与える。糖鎖の付加は、一般的には、折りたたまれた安定なタンパク質のコンフォメーションを改変しないが、糖鎖が水素結合や疎水的相互作用を与える結果、このコンフォメーションを安定化させることができる。

糖鎖だけがこのようなタイプの安定化を行っているわけではないため、このグリコシル化 (糖鎖付加) の機能がグリコシル化 (糖鎖付加) 機構を進化させる駆動力となっていたとは考えられない。

しかし、この機構を適所で使うことによって、グリコシル化 (糖鎖付加) による安定化は選択されてきた。

糖鎖は、水溶性溶媒やプロテアーゼからタンパク質表面のいろいろな部分を保護している。



多くの場合、これらの機能をもたせるのは、コア構造であったり、かさ高い糖鎖全体であったりするため、末端構造の多様性は許容されている。

## 8. 細胞や組織における糖タンパク質輸送

レクチンによって仲介される生物学的なプロセスは大まかに、内因性のリガンドの認識に関するものと、外来の細胞表面の認識に関するものの二つに分類される。

前者に当たる細胞内認識現象は、N 結合型糖鎖をもつすべてのタンパク質の糖鎖に共通している。

このタイプの糖鎖は、細胞表面においていろいろな機能をもつ多くの異なる糖タンパク質を標識している。

同様に、アシアロ糖タンパク質やマンノース受容体によるクリアランスシステムでは、認識されるべき糖鎖をもっている限り、多数の異なる糖タンパク質が処理される。

しかしながら、マンノース6-リン酸受容体と4-O-硫酸化 GalNAc 残基を含む糖鎖のマンノース受容体への結合という二つのシステムは、特定の糖タンパク質に結合している特殊な糖鎖に関係している。

これらの特別な糖鎖によって、他の糖タンパク質一般と区別して、特定の糖タンパク質だけを標的とすることが可能になる。

特定の標的糖タンパク質への特別な糖鎖の付加は、糖タンパク質のアミノ酸配列情報によって指定される。

ターゲティングに関する情報は遺伝子中にコードされていることになる。

## 9. 細胞接着とシグナル伝達における糖鎖認識

細胞内のレクチンの多くが糖鎖のコア構造を認識するのに対して、細胞表面および細胞外のレクチンは糖鎖の末端を認識することが多い。

末端の糖鎖構造は非常に多様性に富んでいるので、異なる糖鎖に対する膨大な数の受容体が想定されたが、ゲノム解析の結果から、実際のレクチン - 糖鎖間の相互作用の数はそれほど多くないことが示唆されている。

細胞接着やシグナル伝達に導く糖鎖の認識は、多様な糖鎖を認識する構造的に多様なレクチンによって仲介される。

これらの糖鎖認識に共通する特徴は、互いに動いている細胞間の一時的な相互作用にしばしば関与する点である。

これらの細胞表面でのレクチン - 糖鎖間相互作用により仲介される過程は、細胞内の過程にくらべると進化上は新しい。

個々のレクチンを欠損したマウスは、生存することができても、発生や免疫系に異常がある。

これらのマウスの表現型は、レクチンによる分子認識が哺乳類における細胞 - 細胞間相互

作用を正確に遂行するうえできわめて重要であることを実証するものである。

## 10. 動物レクチンの糖認識メカニズム

糖鎖の構造と機能の相関を理解するためには、レクチンの特異的な糖認識メカニズムを理解することが必須である。

レクチンのタイプや糖鎖の構造にかかわらず、レクチン - 糖鎖間の相互作用にはいくつかの共通のメカニズムがあることが、レクチン - 糖鎖複合体の構造解析により明らかになってきた。

動物レクチンの CRD (糖認識ドメイン、CRD : carbohydrate-recognition domain) にある糖結合部位は、比較的浅いくぼみである。

単糖に対する比較的弱い親和性は、個々の単糖に特徴的なヒドロキシル基に対する比較的少ない相互作用 (疎水性相互作用、水素結合、配位結合) に基づいている。

特異性は、標的とするリガンドに有利な環境の構築と他のリガンドを構造的に排除することに基づいている。

糖鎖に対するより高い親和性と特異性は、個々の CRD 中の単糖結合部位の拡張およびレクチンのオリゴマー化による複数の結合部位のクラスター化によってもたらされる。

このような場合、価数の増大に伴い親和力が高くなるのに対し、オリゴマーの空間配置は特定のリガンドに対する選択性を付与する。

## 11. 植物、細菌、ウィルスの糖鎖生物学

植物がシグナル伝達分子として細胞壁由来の糖鎖を使うことや、哺乳類細胞表面の糖鎖が細菌やウィルスの受容体として利用されてきたことは、進化の過程で糖鎖がどのように新しい機能を獲得していったかの道筋を示すものである。

非哺乳類レクチンが、哺乳類のレクチンによって認識される構造と同一もしくはよく似た糖鎖構造と結合することは興味深い。

マメ科レクチンの L 型 CRD とリシンの R 型 CRD は、哺乳類と非哺乳類の糖結合タンパク質が共通の起源をもっているということの証拠である。

他のタンパク質の糖結合活性は、タンパク質の新しい構造が進化することに伴って独立に生じたものなのであろう。

いずれにせよ、浅く親和性の低い単糖結合部位が、広がっていきながら合わさることで高い親和性を獲得していくという原則は、各生物種の進化の分岐点でくり返されてきた。

そしていつも糖 - タンパク質相互作用には、多くの同じようなタイプの水素結合と疎水性相互作用が使われてきた。

生物学の立場からいえば、哺乳類の糖鎖は哺乳類がもつ受容体のみならず、さまざまなタイプの哺乳類以外の種がもっている糖鎖や受容体とともに進化してきたということを心にとめておくべきである。

ある場合には、淘汰は病原性因子の影響を回避するために糖鎖を変化させる方向に働いた

かもしれない。

しかし、またある場合には、両者にとって有益な関係を保つために糖鎖が変化せずに保存されることが求められたのかもしれない。

## 12. グリコシル化と病気

グリコシル化（糖鎖付加）の異常や糖鎖認識システムの障害と関連した多くの疾患例があるのだが、糖鎖とその受容体の生物学的役割に関するわれわれの理解の多くは、自然に起こっている疾患とノックアウトマウスによってつくられた疾患表現型から導きだされている。

グリコシル化（糖鎖付加）の変化が疾患の病因において直接的な役割を果たしていることを示すことは、試練の連続である。

いくつかの例は、糖鎖の生合成経路や認識システムの変異と関連している遺伝病が、糖鎖やそれらの受容体によって仲介されている過程に関する重要な知見を与えている。

しかし多くの場合、そのような変異によってもたらされる変化はわずかであり、予想できないこともある。

フォン・ビルブランド病における分子レベルでの解析は、妥当性のある遺伝子の関連が確立されているときのみ、その疾患における糖鎖の役割が明らかになることを示している。

疾患や疾患感受性に関連する数多くの遺伝子多型が現在までにマップされている。

複合糖質の生合成、輸送、分解、そして認識において機能しているタンパク質をコードしている遺伝子を同定する能力を改善することで、糖鎖と疾患過程の間のさらなる関連の確立が確実に促進されるであろう。

細胞、組織、そして生理機能のレベルにおいて機能障害に関係している糖鎖やそれら受容体を変化させている仕組みを知ることは、効果的な治療処置へもつながるかもしれない。

## 13. 糖鎖生物学の未来

グリコシル化（糖鎖付加）の機能は何かという一般的な疑問に対しては十分な答えが得られているが、特定の複合糖質中の特定の糖鎖の機能が何であるかという特定の疑問は、将来における膨大な仕事の根底をなすものになるだろう。

糖鎖の役割については多くのことがわかっている。

しかし、糖鎖にはまだわかっていない機能がたくさん存在している。

糖鎖やレクチンの構造解析からノックアウトマウスの生理学的な研究までの幅広いアプローチが、それらの役割に対して納得できる証拠を得るために必要となるであろう。

われわれの糖鎖生物学に対する理解がより多くの例を示すことで広がるにつれ、この知識を利用する新しい診断および治療のルートが間違いなく現れるだろう。

## ■第3部 糖鎖のはなし■

### 1. 複合糖鎖の役割

「複合糖鎖」と呼ばれる糖鎖は一般に2種類以上の単糖を構成成分にもつ。また、複合糖鎖の英名 (glycoconjugate) が示すように、糖鎖は通常単独 (遊離型) ではなく、他の生体物質と結合して存在する。

複合糖鎖は、糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカン、ペプチドグリカンなどの形態で存在する。

これらの複合糖質は、さまざまな特徴をもった糖鎖がタンパク質や脂質に共有結合し、細胞膜 (膜結合性糖タンパク質、糖脂質) や細胞外マトリックス (プロテオグリカン) の構成成分、あるいは細胞から分泌される可溶性の糖タンパク質として機能する。

複合糖鎖はセルロースのような素材としての糖鎖でもなく、グリコーゲンのようなエネルギー源としての役割もほとんどない。

では、糖鎖がタンパク質や脂質に付加することで得られる利益とは何であろう。

生物は無駄なことはしない。

糖鎖の付加は生命システムの維持や、細胞社会の調節に不可欠な働きをしている。

現在まで、複合糖鎖の役割として判明しているものを、以下に列記する。

\*\*\*\*\*

#### 複合糖鎖の役割

##### 1. タンパク質の溶解性を上げる

タンパク質は親水性と疎水性のアミノ酸がバランスよく調和され、正しく折りたたむことによって活性をもつタンパク質分子になる。

親水性の高い糖鎖が付加することによってタンパク質の溶解性や構造のバリエーションが増す。

##### 2. タンパク質の行き先を導く

血中糖タンパク質には通常末端にシアル酸がついているが、これが外れガラクトースが露出すると肝臓に速やかに捕捉される。

また、リソソーム酵素群にはマンノース-6-リン酸が付加することによって正しくリソソームに運ばれる。  
これらの例で示されるように糖鎖構造が目印となって決まった臓器や細胞内器官への輸送が行われる。

### 3. タンパク質の安定性を高める

糖鎖が付加することによってタンパク質を分解するプロテアーゼの攻撃を受けにくくする働きがある。

血清中にはプロテアーゼが含まれるが、血清タンパク質のほとんどは糖鎖が付加している。細胞膜上のレセプターもほとんどが糖タンパク質である。

### 4. タンパク質の相手を見つけやすくする

生体内における糖鎖認識分子（レクチン、抗体、酵素など）が認識する相手として糖鎖が目印になっていることが多い。

ホルモンやサイトカインの多くにも糖鎖に親和性があるものが知られている。

### 5. 細胞社会を円滑に運営する

細胞上には糖タンパク質、糖脂質などさまざまな糖鎖がふんだんに生えているが、糖鎖の種類や量は細胞ごとに異なっている。

糖鎖間の相互作用や糖鎖を認識するレクチンなどのタンパク質の介在により、複雑な細胞社会が円滑に営まれる。

\*\*\*\*\*

これらの作用は大きく物理化学的な貢献（溶解性を高める働きやプロテアーゼに対する抵抗性を高める働きなど、「物性付与」と生物学的な貢献（行先や相手の選別などの「情報付与」）に分けられる。

生物は無駄なことをしないというのは、自然淘汰によって必要・有利な性質は残されていくので、結果的に無駄のないことをしているように見えると言い得るのだ。

まず糖鎖が存在したことによって、上に述べたような多様な用途が生物間で開発されたのだろう。その結果、生物は便利な糖鎖をもはや手放せなくなった。

## 2. 糖鎖の合成原理と機能探索

### 2.1 糖から糖鎖へ

単糖は自然界には主だったもので10種類存在するが、すべての単糖同士が結合しているわけではない。

糖鎖ができるときにはグリコシド結合（世話人注：たとえば、ラクトースはガラクトー

スとグルコースが結合したものであり、グリコシド結合はガラクトースの C-1 位とグルコースの C-4 位のヒドロキシル基<OH>の間に形成される脱水縮合反応である)が形成されるが、酵素には特異性があるため、ある特定の糖同士しか結びつけない。

糖鎖は枝分かれすることが1つの特徴ではあるが、デンプンの骨格構造であるアミロースや、グリコサミノグリカンと呼ばれる一連の酸性糖鎖には基本的に枝分かれがない。

糖鎖には始め(起点)と終わり(終点)があり、糖タンパク質や糖脂質の形で存在する場合、起点に相当する「還元末端」と呼ばれる側がタンパク質や脂質と結合する。還元末端は還元性をもつアルデヒド基を生成しうるヘミアセタールが修飾されずそのままの状態になっているため、このような表現をする。これに対し、グリコシド結合をしたヘミアセタール水酸基は、アルデヒドを生成できないため還元性がない。

## 2. 2 糖鎖構造の特徴

「第三の生命鎖」と呼ばれる糖鎖には、「分岐・結合異性」といった核酸やタンパク質にはない複雑な要素が付加されることを繰り返し述べた。

このため、DNA やペプチドでは常識となった自動合成機、自動シークエンサーが糖鎖にはない。

しかし、糖鎖は単にその構造が複雑であるばかりでなく、タンパク質の翻訳後修飾として重要な役割を果たしていることが長年の研究成果から判明してきた。

糖鎖の機能はその存在形態を核酸やタンパク質と比較すればよく理解できる。遺伝物質である DNA は、文字通り細胞の中の核に収納され、必要に応じて遺伝情報の発現が mRNA を介して行われる。その情報が顕在化されたタンパク質となる。タンパク質は生命をつくる本体であり、かつさまざまな調整、酵素反応の担い手でもある。

## 2. 3 糖鎖被覆の事実

これに対し、糖鎖は基本的に細胞内の小器官である小胞体とゴルジ装置でつくられるが、分泌タンパク質や膜タンパク質、さらには脂質、プロテオグリカンなどを修飾する形で、細胞外に発現される。

細胞膜はすべての生物で共通して脂質二重膜で構成されているが、そのままでは生物がその誕生以来適応してきた「水環境」に馴染まない。

糖鎖の起源は解明されていないが、すべての細胞の表面を糖鎖が覆っていることは、必然の結果ではないだろうか。

糖鎖は個々の生物の個々の細胞を覆う「バリアー」(物理的存在)であり、かつ外界との直接交渉に当たる「情報分子」(生物的存在)なのだ。

たとえば、ウィルスやバクテリアなどの病原微生物が私たちの体に感染するとき、気管支上皮や腸管上皮などに接着する必要がある。

このときバリアーになるのも、感染のゲートとなるのも、細胞上に発現された糖鎖である。

また、多細胞生物が一個の受精卵から分裂を繰り返して、発生・分化を進めていく道筋には、糖鎖の特異的発現が密接に関っている。

N-結合型糖鎖の基幹構造をつくる鍵酵素（N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅰ）を欠失したマウスの細胞は、何の異常もなく生き続けるが、本遺伝子を欠くノックアウトマウスは胚性致死となってしまう。

糖鎖の細胞種・ステージ特異的な発現は、微生物感染であれ、発生・分化であれ、「細胞社会」という複雑な枠組みを動かす上で不可欠な要素となっているようだ。

## 2.4 糖鎖修飾の意義

タンパク質の構造機能は遺伝子の直接産物として、かなり厳密に規定されている。

いわゆる「1遺伝子・1酵素説」である。

このため、細胞ごと、あるいは発生ステージごとにタンパク質の構造をいちいち変化させるなどという手間のかかることはできない。

タンパク質が生命機能の中心的プレーヤーであることは厳然たる事実であるが、タンパク質の構造形態だけでは、生命現象、特に多様な細胞種が交雑する細胞社会を捌く（さばく）ことはできない。

ここに糖鎖の「fine tuner」としての存在意義がある。

糖鎖は遺伝子の直接産物ではないため、比較的柔軟な構造変化に対応できる。

また、糖鎖は幾種もの合成酵素の段階的な反応結果として熟成、合成されていく。

そのため、たとえば、最初の合成段階の酵素の発現を変化させることで、その後の合成の様相を大きく変化させることができる。

さらに重要なことは、その構造変化が1つの糖タンパク質だけではなく、その細胞、組織内のすべての糖タンパク質に影響するということだ。

糖鎖の発現モードの特殊性・優位性はまさにここにある。道路を走る車がタンパク質であり、交差点の信号機、あるいはナビゲータが糖鎖といったところであろうか。

## 2.5 糖鎖の一生

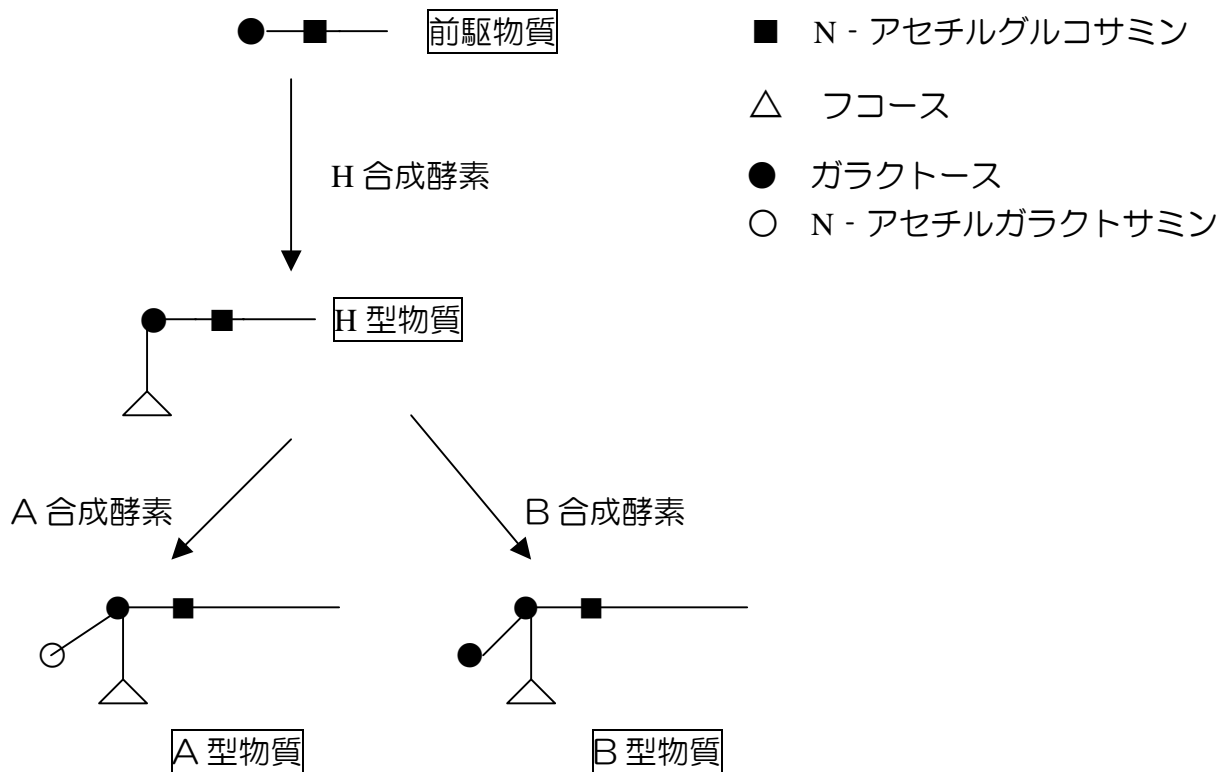
2.6で述べるように、糖鎖の形態はさまざまであるが、おおむね糖鎖の一生は「合成」にはじまり、「認識」で開花し、そして「分解」によって終止する。

合成は糖鎖の構成ユニットである単糖をグリコシド結合によって一つずつ結合していく過程であり、これには一般に糖転移酵素と呼ばれる酵素が関与する。

糖鎖を合成する糖転移酵素にはたくさんの種類があるが、これらの酵素には厳密な特異性

がある。

このことを理解するには糖転移酵素の基質特異性に関するもう少し詳しい説明が必要だろう。



(図3) 糖鎖をつくる糖転移酵素

糖鎖を合成する一群の糖転移酵素は細胞内小器官である小胞体、およびゴルジ装置の内腔側に局在し、一連のグリコシド結合形成に与る。糖転移酵素は2型膜タンパク質と呼ばれるトポロジーによって脂質二重膜に根を下している。代表的な血液型物質である ABH 型物質は糖鎖構造の違いによって区別される。一般に、N-アセチルラクトサミン ( $\text{Gal}\beta 1-4\text{GlcNAc}$ ) が前駆物質となり、これに H 合成酵素が働くと H 型物質 (O 型) が、さらに A 合成酵素が働くと A 型物質 (A 型) が、B 合成酵素が働くと B 型物質 (B 型) がつくられる。AB 型の人は両方の酵素をもつため A 型物質と B 型物質が両方ともつくられる。

一般に糖転移酵素は前駆体構造に糖ヌクレオチドを介して単糖を転移する反応を触媒する。

ここで前駆体のことを受容体基質 (アクセプター)、糖ヌクレオチドのことを供与体基質 (ドナー) と呼ぶ。

受容体は一般に糖 (鎖) であるが、糖転移酵素には、タンパク質やペプチドに最初の糖を転移する酵素も存在するので、この場合には、タンパク質やペプチドが受容体基質である。

たとえば、ムチン型糖鎖と呼ばれる糖鎖はセリンやトレオニン残基のクラスターが存在する箇所に  $\text{GalNAc}$  を転移することで合成が開始される。

ここではペプチド構造のセリン、ないしトレオニン残基の水酸基を受容体基質として、



GalNAc 残基が1分子だけ転移される。

アスパラギン結合型糖鎖については少し込み入っているため、ここでは触れないが、いずれの場合も重要なことは、転移酵素には、転移するもの（供与体）と転移される側に対する選択性があるということだ。

さらに重要な点は、受容体基質（アクセプター）と供与体基質（ドナー）を連結させる結合様式が、厳密に規定されているという点である。

糖鎖が核酸・タンパク質と決定的に異なる点は、糖鎖には分岐構造と結合異性体が存在するという点だ。

たとえば非還元末端が GlcNAc である糖鎖をアクセプターとする糖転移酵素があった場合、その酵素の特異性を規定するのはドナー特異性（何を転移するのか）だけではない。何（どの単糖）をアクセプターの「どの位置」の水酸基に転移するか、ということも考えなくてはならない。

糖転移酵素の構造研究からわかってきた大事なことの1つは、糖転移酵素の遺伝子ファミリーは、「どの糖をどの糖鎖に転移するか」という点よりも、「どの結合様式で転移するか」、ということをも基盤として分類される、という点である。

## 2. 6 糖鎖の三形態

糖鎖は単独（遊離状態）で存在することもあるが、多くの場合はタンパク質や脂質に結合した状態で存在する。

### （図4）糖鎖の三形態（図示は割愛）

糖鎖は通常遊離した状態ではなく他の生体物質に結合した状態で存在する。タンパク質と結合したものを糖タンパク質、脂質と結合したものを糖脂質と呼ぶ。プロテオグリカンではコアタンパク質が糖鎖の占める割合に対して小さく、また一般にグリコサミノグリカンと呼ばれる繰り返し構造と酸性糖（ウロン酸と硫酸化糖）に特徴づけられる形態をしている。糖タンパク質はさらにアスパラギン結合型糖鎖（N-グリカン）、セリン・ソレオニン結合型糖鎖（O-グリカン）、GPIアンカー型の3つに細分される。

タンパク質と結合した形を糖タンパク質、脂質と結合した形を一般に糖脂質と呼ぶ。

糖タンパク質はさらにアスパラギン残基の側鎖（アミド基、 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ）に糖鎖が結合した場合と、セリン、ないしソレオニン残基の側鎖（水酸基、 $-\text{OH}$ ）に結合した場合とに大別される。

それぞれアスパラギン結合型糖鎖、セリン・ソレオニン結合型糖鎖と言う。

糖鎖が結合している元素名から、単に N-結合型糖鎖（N-glycan）、O-結合型糖鎖（O-glycan）とも呼ぶ。

N-結合型糖鎖は真核生物に共通した前駆体（Glc3Man9GlcNAc2）から多段階の反応によってつくられる。

このような複雑な前駆体をすべての真核生物が共通して使っていることも不思議だが、この構造から用意ドンで M5 と呼ばれる構造まで Man の「刈り込み」（プロセッシングと呼ばれる）が行われた後に、複合型というタイプへシフトされるという、合成の後半部分も不思議極まりないことだ。

さて、糖脂質にもいろいろな種類があるが、一般に還元末端側の単糖の配置によって分類される。

ヒトをはじめとする高等動物では、主に末端がグルコースでこれがセラミドと呼ばれる脂質に結合した形をしており、さらにこれにガラクトースが  $\beta$  1-4 結合で連結してラクトシルセラミド（Gal  $\beta$  1-4 Glc  $\beta$ -Cer ; Cer はセラミド）となったものが一般的だ。

さらにこのラクトシルセラミドにどのような種類の糖が結合するかで3つのパターンができる。

GlcNAc が  $\beta$  1-3 結合で Gal に転移されると「ラクト・ネオラクト系」、Gal が  $\alpha$  1-4 結合で Gal に転移されると「グロボ系」、GalNAc が  $\beta$  1-4 結合で Gal に転移されると「ガングリオ系」と呼ばれる。

この他にもイソグロボ系列などがある。

一般に糖脂質は糖タンパク質糖鎖ほど大きくなく、枝分わかれも少ない。

一方、脂質部分における多様性もあり、ときに細胞膜上では「ラフト」と呼ばれる疎水性の高い集合領域を形成し、細胞間の相互作用やシグナル伝達の重要な中継基地として機能している。

複合糖鎖のもう1つの存在形態は軟骨などに多く含まれるプロテオグリカンである。基本的には基本的には糖タンパク質であるが、結合している糖鎖はグリコサミノグリカン（glycosaminoglycan）という二糖単位の繰り返し構造とグルクロン酸や硫酸化による酸性多糖の様相が強い。

その独特な構造から proteoglycan（糖鎖が主体というニュアンス）の名が付されている。

プロテオグリカンは、そのタンパク質部分による命名と糖鎖部分（グリコサミノグリカン鎖）による分類がある。

糖鎖部分は基本的に直鎖で枝分かれがない。

ケラタン硫酸は N-結合型糖鎖や O-結合型糖鎖上に形成されるため、分岐をもつのが一般的だ。ウロン酸が含まれないため、これをグリコサミノグリカンに入れるのには異論もある。

また、コアタンパク質をもたないという点では、ヒアルロン酸が例外である。ヒアルロン酸は硫酸基をもたない点でも他のグリコサミノグリカンとは異なる。

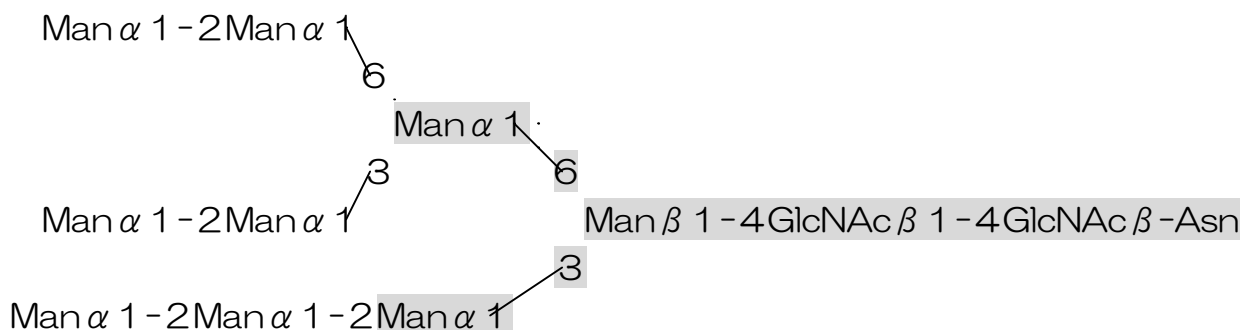
## 2. 7 N-結合型糖鎖合成の無駄？

N-結合型糖鎖の生合成は「Glc3Man9GlcNAc2」という大きな糖鎖前駆体分子が生合成途中のペプチド鎖上にある「Asn-X-Ser/Thr」（1番目のアミノ酸がアスパラギン、2番目がプロリン以外であれば何でもよく、3番目がセリン、またはトレオニン）という配列のアスパラギン側鎖にそのまま転移（en block transfer）される。

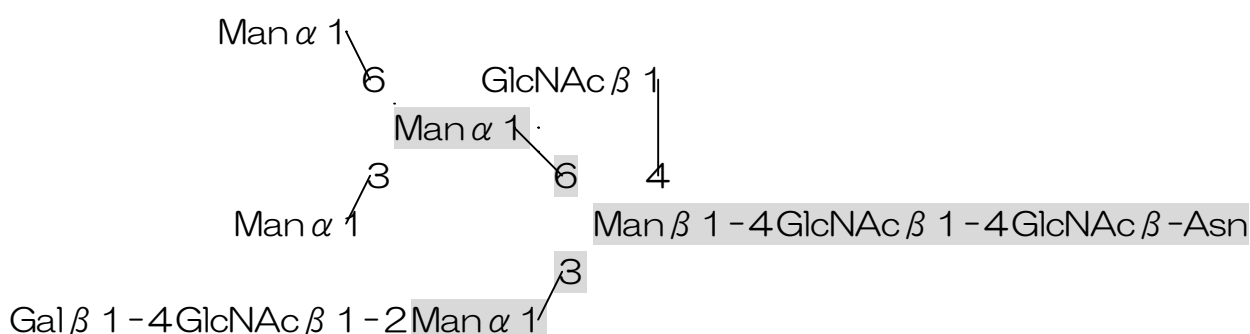
糖鎖は還元末端のGlcNAcにおけるアノマー性水酸基がアスパラギン側鎖のアミド（-NH<sub>2</sub>）との間で、脱水縮合を起こすことでタンパク質と連結する。糖鎖から見れば、タンパク質という配糖体（アグリコンと言う）がアミドを介して結合したN-グリコシドであるため、N-結合型糖鎖（あるいはアスパラギン結合型糖鎖）と呼ぶ。

面白いことに、この前駆体丸ごとの転移反応は、酵母やカビなどの微生物から動植物まですべての真核生物に共通している。しかし、これはあくまでも共通前駆体であって、その後さまざまな変遷を受け、ヒトを含む脊椎動物ではさらに3つのタイプの糖鎖構造ができ上がる。

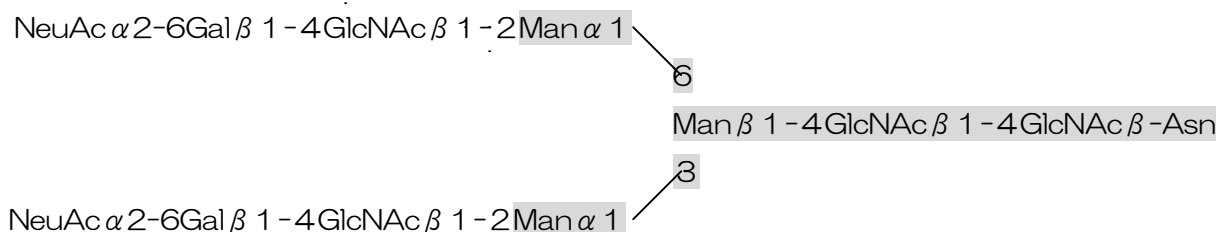
### 高マンノース型



### 混成型



## 複合型



### (図5) アスパラギン結合型糖鎖の分類

糖タンパク質に結合する糖鎖のうち、アスパラギン残基に結合する糖鎖は上記の3つに分類される。影をつけた部分は3つの型に共通している。

第一が前駆体の構造から直接派生した「高マンノース型」構造である。これは前駆体から Glc や Man が1つずつ削られてできる構造である。

第二が「ハイブリッド型」(あるいは混成型)と呼ばれる類型である。これは一番根元に近い位置にある Man (これだけが  $\beta$  結合のアノマーを持つため  $\beta$  マンノースとも呼ばれる) から枝分かれした2つの分子鎖(1-3鎖、1-6鎖)のうち、下側の1-3鎖だけが質的な構造変遷を受け GlcNAc をもった類型(混成型)となったもの。

最後が「複合型」で1-3鎖ばかりでなく、1-6鎖も GlcNAc を含む。複合型は GlcNAc 転移酵素による分岐度を起点として、それらへのガラクトースの転移の有無、シアル酸の転移の有無、フコースによる修飾の有無、さらにこれらの結合異性や位置異性を含む極めて大きな構造バリエーションをもつ。

特に、末端シアル酸については、 $\alpha$ 2-3結合による修飾と $\alpha$ 2-6結合による修飾の選択が、病原菌が引き起こす感染や毒素に対する感受性、さらには癌などの疾病との関連が深い。

## 2.8 高マンノースから複合型への変遷

このN-結合型糖鎖の生合成は大きな疑問を投げかける。なぜ、生物はそのような一見無駄と思える共通前駆体からのプロセッシングという段取りをとるのだろうか。

それには、まず混成型の図の上段にある GlcNAc が、枝の一番下についた Man へ転移するのがきっかけとなる（N-アセチルグルコサミン転移酵素 I の働き）。次に、混成型の図の2～3行目にある2つの Man が刈り取られ、残った Man の先に、もう1つの GlcNAc が転移されることで（N-アセチルグルコサミン転移酵素 II の働き）、2本鎖型糖鎖構造の骨格ができる。さらに末端の GlcNAc には Gal が転移され、N-アセチルラクトサミン構造（以下、単にラクトサミンと略）が形成され、このラクトサミン骨格単位に、Sia（シアリル化）や Fuc（フコシル化）の付加が起る。

血清タンパク質にはほとんどと言ってよいほど糖鎖付加が起っているが、その糖鎖末端にはシアル酸が結合しているのが通常である。シアル酸が外れると、肝臓にある、ガラクトースを認識するレクチン分子（受容体）が、速やかに糖タンパク質を取り込んで分解してしまう。

血清中でシアル酸は言わば劣化のバロメーターとして機能している。これが外れることは、糖タンパク質がそろそろ痛んできたので、「肝臓で壊しましょう」というシグナルになる。最初からガラクトースやシアル酸が付加して転移するか、マンノース3つだけの転移を行えば、わざわざプロセッシングなどという「無駄」を省くことができるのに、と思う。しかし、生物進化が辿り着いた結果はそうではなかった。

おそらく2つの理由が考えられる。第一に、「古い仕組みは非効率的だから取り換えよう」と後になって思っても、すでにさまざまな仕組みが絡み合っていて、今さら取り除くと他の重要なシステムまでもが被害をこうむってしまう、という可能性だ。各国の行政システムもこれに似ている。

第二は、プロセッシングを受けるそれぞれの過程で糖鎖がもつ役割が異なってくる、という可能性だ。共通の前駆体は、まず高マンノース型と呼ばれる糖鎖の形をタンパク質に付与する。これは主に小胞体内腔で起こることだ。実は高マンノース型糖鎖を付加されたタンパク質はカルネキシン・カルレティキュリンと呼ばれるシャペロンタンパク質にチェックされることがわかっている。タンパク質の折りたたみ方が正常でない場合、糖鎖を介してこれを認識し、再度ポリペプチド鎖のやり直しを行う。

このときカルネキシン・カルレティキュリンが認識する構造は、高マンノース型構造に1つだけグルコースがついた構造である。このグルコースが除かれ、さらにマンノースが1つだけ除かれると、いわゆる M8（マンノースが8個）構造が生成する。

このとき、タンパク質が正しく折りたたまれていないと手遅れで、細胞はやり直しを諦め不良タンパク質の取り壊しにかかる。

このとき EDEM と呼ばれる分子が M8 構造に結合し、これを分解装置に導く。

一方、タンパク質の折りたたみに成功した糖タンパク質はさらにプロセッシングを受け、小胞体からゴルジ装置へと移送される。

このときの移送にもレクチン様タンパク質 (ERGIC53 や VIP36 など) が M8 型の高マンノース構造を認識する。

ゴルジ装置へと送り出されると、マンノース残基が段階的に刈り込まれ、やがて M5 構造 (マンノースが5個) が生成する。

この M5 構造は複合型構造の第一歩をなす N-アセチルグルコサミン転移酵素- I の基質となる鍵構造だ。

その後、さらにマンノースが刈り込まれ中心の3個だけになると、N-アセチルグルコサミン転移酵素- II という第二番目の鎖をつくる基幹酵素が働く。

N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) にガラクトース転移酵素が転移され、さらにシアル酸が付加されると完全な複合型糖鎖ができ上がる。

このようにして、最終的に細胞外に分泌されるときには、哺乳動物ではほとんどの糖タンパク質がシアル酸を末端に備えた恰好となる。

## 2. 9 細菌に見切られた (?) N-結合型糖鎖

N-結合型糖鎖の共通前駆体 (Glc3Man9GlcNAc2) を丸ごと転移する仕組みは、単純な真核生物である酵母にも備わる。

しかし、ある種の細菌類にもその名残が見られることがわかり、糖鎖研究者は大きな衝撃を受けた。

「細菌は糖タンパク質をつくらない」というのが長年の常識であったが、この教えが塗り替えられたようだ。

事実、大腸菌に代表されるほとんどの細菌は、糖タンパク質を合成できない。

しかし、ある種の細菌、あるいは多くの細菌が元々は糖タンパク質の合成能をもっていた可能性を否定できない。

理由はわからないが、進化の途中で放棄してしまったのかもしれない。

薬剤耐性などで顕著に示されるように、細菌は代謝機能 (合成・分解) の天才で、どんなに複雑なものでもつくり上げてしまう。

環境適応力は極めて高く、かつ迅速であるが、常に生活をぎりぎりまで切り詰めている。

一方、私たちヒトを含む高等生物のゲノムは、細菌のそれと比べると巨大で、その上、ほとんどが「ジャンク」というゴミのような意味不明の配列から成り立っているという。

細菌と高等生物とではゲノムのつくりから細胞の増え方、生殖方法にいたるまで大きく異なる。

糖鎖合成系がタンパク質の修飾機構として、まず単細胞の真核生物（酵母など）に利用され、さらにより複雑な多細胞生物、そして最終的に私たちヒトを含む哺乳動物に取り込まれる過程で、複雑な要素が加わり、あるいは削られ、今日の複合型糖鎖ができ上がったのではないか。

紆余曲折があった糖鎖構造前駆体は、築き上げた仕組みを容易につくりかえることはできない。

それが複雑な大型生物の宿命だ。

成功した大型生物はその適応力のなさから環境変動などに耐えられず、いつかは絶滅する。

これに対し、常に生活を切りつめ、いつでも逃亡生活を送る準備をしている細菌は、実にたくましい。

いざとなれば、遺伝子変異を高発させ、環境適応力のある変異体をつくり、あっという間に大増殖する。

大腸菌は好条件であれば 15 分で 2 倍に分裂するので、栄養と場所があり競合者さえいなければ、わずか数日で地球上を覆い尽くす。

リン・マーグリスは、「どのような大異変が起ころうと細菌は不滅」と述べている。

## 2. 10 糖鎖の重要性を示す事例—1：ノックアウトマウスが語る糖鎖の機能

今日では糖鎖合成に関わる多くの酵素に対する遺伝子が同定されている。

それらの機能を知る手がかりとしてノックアウト（KO）マウスの作製を行うことが可能になった。

すでに述べた N-結合型糖鎖の生合成初期に関わる酵素遺伝子をノックアウトすれば、N-結合型糖鎖すべてが合成不全になったり、前駆体で止まったりするために機能解明の大きな手掛かりとなる。

今まで糖鎖合成に関わる遺伝子を欠いたノックアウトマウスの作製が試みられ、いくつかの変異細胞がつけられた。

細胞自身の作製は可能であったことから糖鎖合成自身が細胞の存続・維持に直接影響しないことがうかがえる。

しかし、この変異細胞を受精卵として扱った場合には、事態が異なった。

糖鎖合成に変異をもつ受精卵は着床後間もなく死んでしまったのだ。

また、N-結合型糖鎖の複合型への遷移の鍵を握る N-アセチルグルコサミン転移酵素- I を欠損した KO マウスは着床後 10 日以上生存ができなかった。

これらの事実から、少なくとも N-結合型糖鎖の機能に限っても、糖鎖は、分化・発生過程には不可欠であることが示される。

これは糖鎖が分泌機構と密接に関係していること、糖鎖が細胞表面に表現されたときに、

糖鎖構造の多様性に連呼したさまざまな機能の展開があることと辻褃が合う。

## 2. 1 1 糖鎖の重要性を示す事例—2：エリスロポイエチンに見る糖鎖構造の機微

エリスロポイエチン（erythropoietin, EPO）は腎臓でつくられるホルモンだが、その糖タンパク質製剤は大腸菌を用いてつくられ、貧血症の治療に広く用いられている。EPO 製剤には N-結合型糖鎖が 3 箇所が付加しているが、これらは EPO の活性発現に不可欠で、糖鎖を欠く EPO にはホルモン活性はない。しかし、その糖鎖構造の影響を *in vitro*（試験管内）、および *in vivo*（生体内）について調べた結果は、一見混乱を生じさせるようなものだ。

その詳しい解析によると、*in vitro* では糖鎖付加の程度を少なくした方が活性は高かったが、*in vivo* では逆に糖鎖付加の程度の高い方が活性は高かった。これは血中では糖鎖のない EPO が速やかに分解されてしまうからだ。

生体内には、糖タンパク質糖鎖の末端を認識してこれを外来物（異物）や老廃物として除去しようとする仕組みがある。

この排除機構のため、高マンノース構造（外来微生物が高発現する構造、また、細胞状態が正常ではない場合に高発現する構造）や、ガラクトースが剥き出しになった構造（血中寿命が過ぎたと判断される）をもつ EPO は血中では働きにくい。

これに加え、EPO における N-結合型糖鎖は、高分岐型で糖鎖付加箇所も天然の 2 箇所より多いものの方が *in vivo* での効力が高いとされる。

このように、糖タンパク質製剤（抗体などの分子標的剤を含む）の開発には、糖鎖構造の制御・改良が不可欠である。

## 2. 1 2 タンパク質に糖鎖がつくことの利点

タンパク質は私たち生命体を形づくり、さらにその営みを支えるもっとも重要な物質である。

これに対し、糖鎖はどのような影響をもたらすのであろうか。糖鎖が付加したことによるタンパク質の機能や構造上の利点として、次に掲げることが挙げられる。

■糖鎖固有の性質に基づく機能：糖鎖が本来有する性質がタンパク質に付与されることによって獲得される有利な機能

- 水溶性を高める
- タンパク質の構造バリエーションを増やす
- プロテアーゼ耐性を高める
- タンパク機能を調節（抑制）



■糖鎖認識分子との相互作用に基づく機能 : 糖鎖構造がレクチンなどの糖結合タンパク質と相互作用

- 行き先をガイドする（細胞外、細胞内）
- 細胞間、細胞・細胞外マトリックス間相互作用によって特異的に認識され細胞シグナルなどに変換されるもの
- パートナー（結合因子）を選定

## 2. 13 タンパク質物性への影響

第一に、糖鎖にはタンパク質の水溶性を高める働きがある。タンパク質は20種のアミノ酸の配列によって物性や働きを決定する。しかし、一口にアミノ酸と言っても大きな側鎖をもつもの（トリプトファンやチロシンなど）から小さな側鎖をもつもの（グリシンやアラニンなど）、電荷をもったもの（アルギニンやアスパラギン酸）から電荷をもたず油になじみやすいもの（ロイシンやバリンなど）など、性質はさまざまである。

これらのアミノ酸を好き勝手に並べてもきちんとした構造をもったタンパク質にはならない。

問題になるのは、疎水性のアミノ酸（バリン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニンなど）が、タンパク質分子の表面に露出してしまうことだ。こうなると水を避け似たもの同士くっつき合おうとする力（疎水力）が働いてしまう。タンパク質は水に溶けて初めて機能を発揮する。

しかし、基本的に親水性である糖鎖がタンパク質表面を覆ったら事態は改善されるだろう。糖鎖付加が起こることでタンパク質構造のバリエーションは間違いなく大きくなる。

このことはタンパク質の機能向上や分子進化を考える上で重要である。血液に溶けているタンパク質のほとんどは、糖鎖が付加していることが知られている。したがって、第一に、糖鎖はタンパク質の溶解度を上げるのに貢献するが、それと同時に、第二に、タンパク質の構造バリエーション（許容されるアミノ酸配列の種類）をも広げている。

第三に、タンパク質をプロテアーゼの攻撃から守る働きがある。プロテアーゼはタンパク質を分解する酵素（それ自身もタンパク質）であるが、その作用を受ければ、タンパク質は失活してしまう。しかし、糖鎖がタンパク質についていればこの攻撃をかなり防ぐことができる。多くのサイトカインや糖タンパク質性ホルモンの血中半減期は、糖鎖修飾の度合いに大きく依存することが知られている。

## 2. 14 タンパク質の行き先を決定

以上は、タンパク質自身の「物性」に関することだが、第四に取り上げるのは、タンパク質の「行き先」に関することである。

糖鎖はタンパク質を目的地へきちんと届けるための標的、タグとなる。

ただし、すべての糖タンパク質の糖鎖がタグになっているわけではない。リソゾームと呼ばれる細胞内小器官にはタンパク質や糖鎖を分解する加水分解酵素が集結するが、これらリソゾーム酵素にはマンノース-6-リン酸をもった N-結合型糖鎖が付加している。

これまでの研究で、細胞内にはマンノース-6-リン酸を特異的に認識する分子（一種のレクチン）があって、これが粗面小胞体で合成されたリソゾーム酵素の糖鎖を認識して、結合し、リソゾームへと運ぶことが分かっている。

リソゾーム酵素は生体分子の分解請負人なので、出会う分子を片っ端から壊して行ったら細胞機能自体が破綻してしまう。そうならないように、物騒な刃物をもったリソゾーム酵素を搬送する特殊な機構が発達したものと推測される。

これに対し、細胞外で糖鎖がガイド役を果たしている例も知られている。血清タンパク質には、アルブミンを例外として、「血清型糖鎖」と呼ばれるシアル酸を末端にもつ糖鎖が付加している。血清タンパク質が体の中を循環するうちに、物理的衝撃や炎症反応などの結果としてシアル酸が外れると、タンパク質の劣化が起り始めている、とのシグナルになる。

不良品がいつまでも体内を循環していたのでは具合が悪い。そこで、シアル酸をもたない糖タンパク質は速やかに肝臓で捕捉され、分解される。これは、肝臓にガラクトースを特異的に認識する受容体型のレクチン（アシアロ糖タンパク質受容体、肝レクチンともに）が存在するためだ。ネズミを使った実験では、シアル酸をもたない糖タンパク質の半減期は、数分から数十分程度に過ぎないことがわかっている。

## 2. 15 糖鎖パートナーの選定

タンパク質に糖鎖が付加することの第五の効果は、パートナーの選定である。これには上述のアシアロ糖タンパク質受容体やマンノース-6-リン酸受容体などのレクチン分子、糖鎖認識抗体、一部のサイトカイン類などが含まれる。

レクチンとは、狭義には糖に親和性を示し、赤血球凝集反応などで特徴づけられる糖結合性タンパク質のうちから、抗体（抗糖鎖抗体）や酵素（グリコシダーゼや糖転移酵素な

ど)を除くところの糖結合性タンパク質の総称とされる。

レクチンにはこれまで約 20 種類にもものぼるタンパク質家系(共通の祖先に由来する遺伝子によってコードされるタンパク質群)が知られている。

多様な構造と機能が示されているが、生物機能の証明については不十分なものも多い。

しかし、20 世紀末に、Oセレクトインと呼ばれる一群のカルシウム依存性レクチン(C型レクチン)は、白血球が血管内皮細胞における炎症箇所に集積する際に、シアリルルイスx(SiaLex)とその類縁構造に特異的に結合すること、また、O癌の転移において、血管内皮細胞に発現するセレクトインと癌細胞がもつシアリルルイスa(SiaLea)との結合すること、という2つの重要な知見が提出されたことによって、糖鎖生物学という学問領域が大きく展開した。

残念ながら SiaLex 糖鎖をそのまま合成しても、期待されるような癌細胞の転移や炎症の抑制を *in vivo* レベルでは見ることができなかったが、この研究が果たした意義は大きい。糖鎖認識が炎症などの基盤的生物現象を惹起する分子基盤として重要であることを最初に明示したからだ。

以上は、ヒトを含む高等生物に内在するレクチン機能に関する知見であるが、外来性の生物がレクチンを活用して私たちに對する感染や攻撃を仕掛ける事例もきわめて多い。

その代表例としてウィルス感染と細菌毒素を取り上げる。

前者の代表例がインフルエンザ・ウィルスの感染に関わるヘマグルチニン(hemagglutinin)と呼ばれる糖結合タンパク質、すなわちレクチンである。

このレクチンは一般的にシアル酸を末端にもつ糖鎖構造(糖タンパク質糖鎖、ないし糖脂質糖鎖)を認識することで、ヒトをはじめとする広範な動物(ヒト、サル、ブタ、トリなど)に感染する。

シアル酸にはその結合様式やシアル酸自体のバリエーションがあって、種の特異性を形成している。

動物細胞の表面には多くのシアル酸が露出しており、シアル酸を標的とした感染機構は理にかなっている。

インフルエンザ・ウィルスが非常に巧妙なところは、単に感染するためにヘマグルチニンをそなえているだけでなく、感染した細胞から娘ウィルス粒子を飛散させ、周りの細胞へと拡大感染する仕組みをもつことだ。

これにはノイラミニダーゼ(neuraminidase)という酵素が関係する。

ノイラミン酸はシアル酸のことで、この酵素はシアル酸を末端にもつ糖鎖構造を見つけ出し、シアル酸を切り離す。

娘ウィルスが細胞から外に飛び出す際に、感染を手助けしたシアル酸が残っていると、娘ウィルス粒子がヘマグルチニンを介して再び細胞表面に捕捉されてしまう。

これはウィルスにとっては不都合であるため、すでに用済みとなったシアル酸を刈り取って、感染細胞から脱出するという高等戦術を駆使するのだ。

インフルエンザ・ウィルスの特效薬となっているリレンザやタミフルといった薬剤は、ノイラミン酸の類縁体である。ウィルスのもつノイラミニダーゼが誤ってこれらの薬剤に結合するため、ウィルスは感染細胞から脱出できずに、ホストの救世軍である免疫系が稼動して、ウィルスを撃退してしまうのだ。

もう1つの外来レクチンの例がコレラ毒素に代表される細菌毒素である。病原性大腸菌O157や志賀毒素、ボツリヌス菌毒素などの細菌毒素には1つの共通したメカニズムがある。これらはいずれもAB型毒素、という発現形態をもっていて、成分Aが本来の毒素、成分Bが毒素の細胞への標的化を助けるレクチンである。通常、AもBもタンパク質である。毒素の種類によってAB成分の比率は異なり、AB(1:1)やAB(1:5)などが知られている。

たとえば、志賀毒素(ベロ毒素とも呼ばれる)ではタンパク質合成を阻害するA成分と、グロボトリオース(Gb3)というガラクトースを末端にもつ糖脂質に結合するB成分(レクチン)とが1:5の割合で会合している。ベロ毒素を分泌する細菌が含まれた食品を摂取すると、毒素がGb3を多く発現している腸管へ作用するため、大腸における水分吸収が果たせなくなり、ひどい下痢を誘発し極端な脱水症状を引き起こす。これら、細菌毒素と類似の毒素は植物にも広く見出されている。

## ■第4部 糖鎖と医療■

### 1. グライコサイエンスと医療

過去数十年の間に、多数の研究室によって、正常な生理機能ならびに人類が罹患するあらゆる主要な疾患の成立に糖鎖が直接かかわっていることが明らかにされました。グライコム[注: Glycome: ある特定の条件下(時間や環境など)での細胞、組織、生物が生合成するすべての糖(鎖)]の解読は、医療にかかわる知識と発見の幅広いフロ

ンティアを築きます。

本節では、最初に炎症や免疫系の活性化などの根源的な生物学的プロセスにおける糖鎖の役割を説明し、感染症とワクチン開発における事例について論じます。

次いで糖尿病や循環器疾患などの慢性疾患、さらに、がんと先天性の遺伝子疾患について述べます。

最後に創薬における糖鎖の重要性について論じます。

医療において糖鎖が果たす多様な役割の事例を示すことにより、グライコサイエンス [注：糖（鎖）科学] がこの分野に広くかかわる重要な学問であることをつまびらかにします。

本節はすべての糖鎖機能について網羅することは意図していませんが、糖鎖の理解をより完全にすることにより、感染症、慢性疾患、および遺伝性疾患の診断と治療に貢献できることを明らかにします。

## 2. 糖鎖による炎症の制御

糖尿病、がん、関節炎、喘息、心臓病、感染症などの広汎な疾患における病理の根底には、急性・慢性の炎症があります。

糖鎖は炎症の多段階において重要な役割を果たします。

炎症は「病原体に付随する分子パターン（Pathogen-Associated Molecular Patterns : PAMP）」、もしくは損傷を受けた組織から生じる「危機に付随する分子パターン（Danger-Associated Molecular Patterns : DAMP）」に多様な細胞種が応答して、複数のサイトカインが分泌されることによって引き起こされます。

これらの分子パターンの多くは複合糖鎖であり、また多くのサイトカインはそれ自体が内在性の糖鎖に結合します。

より最近になって、個々の宿主（例えばヒトの個人）の糖鎖が「自己に付随する分子パターン（Self-Associated Molecular Patterns : SAMP）」として炎症を抑制し、また微生物（microbe）がSAMPを模倣しうることが明らかになりました。

これらの分子パターンからのシグナルは、傷害を受けた組織への白血球の「ホーミング」 [注：自動追尾] につながる多段階のプロセスの一部であり、このプロセスは血管壁を覆う活性化された内皮細胞に白血球が接着することが引き金となります。

このマジックテープ様の接着により、高速で流れている白血球のスピードが低下し、内皮細胞の上を転がる（ローリングする）ようになります。

ローリングする白血球はインテグリンという受容体糖タンパク質に強く結合できるようになり、これによって白血球は単層の内皮細胞と基底膜を浸潤できるようになります。

白血球による最初の接着とローリングのメカニズムは徹底的に研究されており、セレクチンという活性化血小板や活性化内皮細胞に一過性に発現する高度に発現制御された糖鎖認識タンパク質がかかわっています。

セレクチンの結合は特定の糖鎖構造にきわめて特異的であり、結合特異性を決定する最重要部分の1つはシアリルルイスx（sialyl Lewis x）という四糖です。

セレクチンとその特異的な糖鎖リガンドの相互作用の持つユニークな性質は、白血球が減速して炎症組織に接着・浸潤するために必須です。

セレクチンとその糖鎖リガンドは、がんの転移にも関与しています。

内皮細胞などの細胞を取り巻くコラーゲン、ラミニン、硫酸化プロテオグリカンといった複合糖鎖もまた、免疫細胞の組織浸潤において重要な役割を果たします。

白血球が分泌する加水分解酵素は細胞外マトリクスの複合糖鎖を分解し、生理活性を持つ糖鎖を含む断片を生成します。

これらの糖鎖を含む断片は白血球の走化性、活性化、分化などに影響を与えることにより、炎症の亢進を促します。

例えば、多糖であるヒアルロン酸の断片は、Toll 用受容体 (Toll-like receptors) という一群の受容体と結合することにより、急性の細胞傷害や感染を示す「危機シグナル」として炎症を誘起する性質を持っています。

糖鎖や複合糖質によって制御される炎症のステップは、広汎な作用を示すステロイドのような現在の治療薬よりも優れた新規治療薬の標的となりえます。

加えて、製薬化学の進歩により、機能的糖鎖の生理活性を持つコンフォメーションに基づく「糖鎖模倣薬 (glycomimetics)」とも呼ぶべき薬剤の合理的なデザインが可能になりました。

例えば、セレクチンによる細胞接着は鎌形赤血球貧血症に特徴的にみられる「血管閉塞クリーゼ」の下地になっています。

最近ある企業は、セレクチンに結合する低分子アンタゴニストをデザインし、この疾患の治療薬候補として臨床試験に供しています。

またある企業は、セレクチンとそのリガンドに対する抗体の応用を研究しています。

一方、すでに許可された医薬であるヘパリンはセレクチンとの相互作用を阻害することによって炎症を阻害することが知られています。

これらの進歩の結果、機能的糖鎖の研究は、炎症やその他の多様なヒト疾患に対する新規治療薬のリードの源泉となっています。

炎症と白血球トラフィックにおいて糖鎖が決定的な役割を果たすという事実はまた、より広く細胞接着や細胞シグナルにおいて糖鎖が果たす生理学的な重要性を理解したいという関心を刺激することにつながりました。

### 3. 免疫系の制御における糖鎖の必須な役割

炎症を危機に対する免疫系反応の1つの帰結とするなら、免疫の獲得はそのもう1つの帰結です。

抗体そのものが糖鎖の付加したタンパク質であり、また時に糖鎖は抗体結合や免疫反応の標的 (抗原) になりえます。

免疫における糖鎖の重要性はすでに長きにわたり知られています。

ABO 式血液型が特定の糖鎖構造によるものであるという事実の発見はその一例です。抗体の一部をなす糖鎖が抗原への結合に直接関与することはほとんどありませんが、免疫系の成分を活性化するという抗体のエフェクター機能においては重要な役割を果たします。

哺乳動物は病原体に付随する分子パターン（PAMP）を認識する洗練された糖鎖認識システムを発達させてきましたが、それにはレクチンのような特定の糖鎖認識タンパク質や Toll 様受容体などが含まれます。

実際、特定の糖転移酵素を欠損させても生存可能な各種のマウスにおいて、最も頻繁に認められる表現型は免疫細胞の機能不全です。

ヒトでは樹状細胞が免疫系における外来抗原の提示において最も主要な役割を果たします。

樹状細胞上の糖鎖や多数のレクチンは、抗原取り込みや免疫調節、ウィルス抗原の検出や分解、移動などの樹状細胞機能にかかわっています。

一方、シアル酸などの宿主自身の糖質は「自己に付随する分子パターン（SAMP）」として機能しています。

これら糖質とタンパク質の相互作用の多くが、免疫寛容と強い免疫反応の間の釣り合いにかかわっているという証拠があがりつつあります。

ヒトの自己免疫疾患のなかには、自己の糖鎖を認識する自己抗体によるものがあります。病原体上の糖鎖がヒトの糖鎖と十分に似ている場合、その病原体に対する免疫反応が自己抗原に交差反応する抗体の生成につながる可能性があります。

例えばギラン・バレー（Guillain-Barre）症候群やミラー・フィシャー（Miller-Fisher）症候群の発症にはこのメカニズムが関与すると考えられています。

全身性エリテマトーデスや関節リウマチのような他の自己免疫疾患においても、抗糖鎖抗体の重要性が検討されつつあります。

T 細胞受容体上の N 型糖鎖の分岐パターンは細胞活性化の閾値を制御しており、N 型糖鎖の分岐にかかわる GnT-V という糖転移酵素の欠損は自己免疫疾患に関与している可能性があります。

T 細胞受容体と B 細胞受容体には、生合成過程において細胞の生理的状态を反映する形で糖鎖が付加されています。

このような糖鎖の可塑性は、これらの分子の細胞表面における相互作用やシグナル伝達複合体との会合、エンドサイトーシスによる細胞内への取り込みなどに影響を与えます。

糖鎖はまた、これらの受容体の細胞膜上での横方向の空間配置に影響を及ぼすようです。多価の糖鎖認識タンパク質であるガレクチン（galectins）とその糖鎖リガンドは、病原体の認識や炎症の制御、獲得免疫反応の調節など、多様な免疫プロセスにおいて無数の役割を果たしています。

現時点でヒトのゲノム上には 15 種類以上のことなるガレクチンが存在することが知られており、それぞれが異なる糖鎖認識特異性と細胞発現分布を示します。

特定のガレクチンはまた、T 細胞の発生・分化過程において T 細胞受容体の活性化の閾

値を調節しています。

これら免疫機能の調節に加えて、ガレクチンは寄生虫、ウィルス、細菌、真菌などと細胞との相互作用を仲介します。

最近の研究では、免疫細胞表面での糖鎖-ガレクチン相互作用による格子 (lattice) が受容体シグナルを調節しており、エフェクター機能の調節に一役買っていることが示されています。

別の一群の糖鎖認識タンパク質であるシグレック (Siglec) もまた、免疫において重要な役割を果たしています。

シグレックは膜結合型の、シアル酸を認識する免疫グロブリン様の糖鎖結合タンパク質であり、免疫細胞の接着、シグナル伝達、エンドサイトーシスの調節にかかわっています。シアル酸は負荷電を持つ単糖であり、しばしば糖鎖の末端に位置しています。

細胞表面におけるシグレックと免疫受容体の相互作用は、免疫細胞の異常な活性化の阻害に役立ちます。

シグレックは自己免疫疾患の発症の抑制に重要であり、免疫系のほとんどの細胞の応答に影響を及ぼします。

霊長類のゲノムには現在知られているだけで 17 種類の異なるシグレックが存在し、それぞれ異なる免疫細胞に発現し、異なる機能を持ちます。

免疫細胞上のシアル酸を含むオリゴ糖のタイプとシアル酸の構造もまた、シグレックによる免疫機能制御において重要な役割を果たします。

シアル酸が「自己に付随する分子パターン (SAMP)」の 1 つとして免疫反応を制御することはごく最近明らかになった事実であり、今後さらに他の「自己糖鎖パターン」が見いだされることが期待されます。

シグレックが高親和性の結合を示すには、糖鎖が特定の (まだよく理解されていない) パターンで集合体を形成していることが必須です。

シグレックの機能において、これらが同一細胞上 (cis) のシアル酸と、異なる細胞または微生物上 (trans) のシアル酸のいずれとも結合するという事実はきわめて重要です。多様な病原体と有益微生物による宿主シアロ糖鎖の分子模倣には、シグレックが利用されています。

セレクチンの場合と同様、シグレック特異的なアゴニストやアンタゴニストは、自己免疫疾患や炎症性疾患の治療の開発において、未開拓ながら強力な標的となる可能性があります。

一方、シグレックはすでに化学療法薬を特定の細胞に送達するために利用されています。例えば CD33 (別名 Siglec-3) は急性骨髄性白血病の治療用に認可された抗体の標的であり、また CD22 (別名 Siglec-2) に対する抗体は B 細胞性の非ホジキン白血病および各種自己免疫疾患の治療薬として臨床試験に供されています。

細胞核と細胞質の糖修飾も免疫制御において決定的な役割を果たします。

最近の研究により、細胞核と細胞質のタンパク質に普遍的にみられる単糖修飾である



O-GlcNAc 化が、T 細胞と B 細胞の活性化において重要な役割を果たすことが明らかになりました。

O-GlcNAc 転移酵素は B 細胞受容体を介した B 細胞発生初期の活性化に必要です。データによると B 細胞の活性化と機能を調節する重要な転写因子の核移行と機能に O-GlcNAc 化が必要であることが示唆されています。

免疫における糖鎖の機能については未知の部分が多く残されていますが、新たな知見は多様な疾患の治療に向けた重要な進歩をもたらす可能性があります。

## 4. 感染症とワクチン開発における糖鎖の重要な役割

糖鎖は免疫系の制御において重要ですが、ウィルスや細菌、寄生虫といった病原体と我々の細胞の間での絶え間ない戦いにおいても重要な役割を果たしています。

実のところ、糖鎖は宿主と病原体の接点において支配的な分子なのです。

糖鎖と糖鎖結合タンパク質は、これらが柔軟で進化速度が早いということもあって、ほとんどすべての病原体との戦いにおいて、宿主と病原体の双方で重要な役割を果たしています。

糖鎖は微生物とウィルスによる宿主細胞への結合と感染にしばしば利用されているばかりでなく、感染症に対するワクチンのほとんどは病原体の表面に存在する糖鎖を認識します。

人体の上皮を覆うムチンに結合した複雑な糖鎖は、病原体の侵入を防ぐばかりでなく、人体を住処とし我々の生存に必須の有益細菌がコロニーを形成する際の結合部位を提供しています。

多くの細菌の表面には「アドヘシン」というタンパク質が発現しており、糖鎖を介して細胞に結合します。

これらのタンパク質-糖鎖相互作用はしばしば病原性細菌の組織選択性を決定しています。

例えば *Pseudomonas aeruginosa* や *Haemophilus influenzae*、*Staphylococcus aureus* といった肺と気道の病原体は、もっぱら GalNAc  $\beta$  1-4Gal 構造を認識します。最近の研究によれば、胃潰瘍の原因となる細菌 (*Helicobacter pylori*) は胃のムチンやガングリオシドに見いだされるシアル酸を含む糖鎖に結合します。

一方、ヒトの自然免疫系は病原体に対する戦いにおける重要な防衛線ですが、もっぱら異物に付随する複合糖鎖構造を認識することで何百万種もの細菌や真菌、ウィルスに対抗するように進化を遂げてきました。

例えば、細菌のリポ多糖の成分である lipidA や真菌の複雑なマンナン構造は免疫反応を強力に刺激する因子です。

C-タイプレクチンは我々の自然免疫系の重要な構成因子であり、病原体に付随する多様な糖鎖を認識します。

ごく最近の研究によって、人乳に含まれる複雑な糖鎖が、新生児を感染症から保護する

重要な自然免疫の一種であることがようやく確認されました。

人乳に含まれる糖鎖構造の多様性は莫大なものですが、最近開発されたグライコミクス手法により、人乳のグライコムが少しずつ解明されつつあります。

上皮ムチンの糖鎖が病原体の胃・腸管・上皮への結合を阻害するのと同様に、乳汁中の糖鎖は可溶性の病原体の受容体として働きます。

このような知見から、乳汁中の糖鎖をもっと詳しく理解することにより、治療よりも予防に役立つ新規抗生物質の開発につながる可能性が示唆されます。

すべてのヒト細胞は厚いグライコカリックス [注：Glycocalyx：糖鎖や複合糖鎖から成る細胞の覆いのこと。電子顕微鏡で電子密度の高い層として観察されます。] で覆われているため、ウィルスを含むほぼすべての病原体は、糖鎖との相互作用を通じて標的細胞に侵入しなければなりません。

インフルエンザウィルス感染における糖鎖の重要性は 1940 年代から知られています。しかし近年では、インフルエンザの新たな世界的大流行への恐れを背景として、ウィルス感染において特定の糖鎖が果たす役割が脚光を浴びるようになりました。

インフルエンザウィルス感染における最初のステップは、ウィルスのコートタンパク質の 1 つであるヘマグルチニン (hemagglutinin, HA) が宿主細胞の糖鎖に結合することです。

HA のわずかな変異によって、細胞上の構造の違う糖鎖に結合することができるようになります (例えばトリ細胞の糖鎖よりもヒト細胞の糖鎖に結合するようになります：コラム記事「パンデミック・インフルエンザ」を参照)。

---

## コラム記事

## パンデミック・インフルエンザ

過去4回のヒトインフルエンザの世界的大流行(1918年、1957年、1968年、2009年)は、トリとブタのインフルエンザウィルスが種の壁をこえてヒトに感染し、ヒトにはこれらのウィルスへの免疫がなかったために広い範囲で病気を引き起こしたものです。新型ウィルス、例えば高病原性のH5N1型トリインフルエンザウィルスによる世界的大流行が懸念されるため、インフルエンザウィルスが種の壁をこえる可能性への関心が高まっています。

H5N1 という名称は、宿主上の受容体と相互作用するウィルス表面の2種類のタンパク質の分類に基づくものです。

「H」は宿主細胞上のシアル酸へのウィルスの結合を媒介するヘマグルチニン (hemagglutinin) を示します。

「N」はノイラミニダーゼ (neuraminidase) の略であり、シアル酸を分解して感染細胞で新しい作られたウィルスの放出を促します。

ノイラミニダーゼはタミフルやリレンザといった現在の抗インフルエンザ薬の標的であ

り、これらの薬はインフルエンザウィルスの増幅サイクルを阻害します。

インフルエンザウィルスが宿主細胞上のシアル酸に結合することが見いだされたのは60年以上も昔です。

現在では、トリインフルエンザウィルスのHAが認識するシアル酸構造は、ヒトインフルエンザウィルスが認識する構造とは少し異なることが知られています。

トリウィルスは感受性を示すトリ細胞上の2-3結合のシアル酸を認識しますが、ヒトウィルスはヒトの気道細胞に発現する2-6結合のシアル酸を認識します。

この小さな違いがインフルエンザウィルスのヒトへの伝播において決定的に重要です。

結果的に、受容体特異性が新種の動物ウィルスのヒトへの感染における障壁の1つになっています。

受容体特異性は、その重要性ゆえに、動物のインフルエンザウィルスが新たなヒトにおける世界的流行につながるリスク因子として現在疾病予防制御センターによって追跡調査されています。

.....

このように、細胞表面の特定の単糖に結合するあるタンパク質の認識能がごくわずかに変化することによって、人間社会に甚大な影響が及ぶこともありうるのです。

エイズ（AIDS）を引き起こすヒト免疫不全ウィルス（human immunodeficiency virus, HIV）は全世界の医療に甚大な影響を与えてきました。

HIVのコートタンパク質（Env）は、知られる限り最も高度に糖鎖修飾されたタンパク質の1つです。

多くのウィルスと同様、この糖鎖は宿主の糖鎖付加機構によって作られています。

HIVはこの「糖鎖の楯」を、ヒトの免疫系からの攻撃を防ぐために利用しています。

T細胞上のCD4受容体への結合に必要なHIVのgp120タンパク質は、この「糖鎖の楯」で覆われています。

T細胞へのHIVの結合と細胞内移行はT細胞の感染に、究極的には免疫不全につながります。

しかし最近の知見によれば、HIVに免疫を示すヒトは、この糖鎖の楯に結合してほとんどのHIV株を中和する抗体を作っていることが示されました。

これらの知見はAIDS予防のためのワクチン開発戦略に新たな希望を与えています。

gp120を覆う糖鎖は、このタンパク質を宿主免疫系から認識されにくくする働きをしています。

今日までに見いだされているHIV中和効果が最も高い抗体は、糖鎖の楯を認識する抗体です。

糖鎖を含むワクチンは早くも1929年に報告されています。

感染性生物に対する最も有効なワクチンのいくつかは糖鎖を標的とするものであり、糖鎖ベースのワクチンの成功例としては *Haemophilus influenza* と *Streptococcus pneumoniae* に対するものが挙げられます。

他にも開発中のものがあり、2010年現在で30種類以上の糖鎖ベースのワクチンが前臨床もしくは臨床試験に供されていました。

グライコミクス、糖鎖合成、糖鎖アレイ、糖鎖構造決定における最近の進歩が、糖鎖ワクチン開発の飛躍的な進歩につながりました。

糖鎖合成化学の進歩によって、完全人工合成によるワクチンの作成が可能になり、そのお蔭で安全性に関する懸念のいくつかは払拭されるかもしれません。

とはいえ、病原体の生活環と相関する糖鎖エピトープ〔注：抗原抗体反応の特異性を決定する、抗原分子の特定部分〕の同定、免疫寛容を起こさずに液性免疫と細胞性免疫の両者を刺激する方法、力価の高い中和抗体を生み出すための抗原提示法のデザインなど、多くの問題と課題が残されています。

毎年1500万人以上が寄生虫病で亡くなっています。

寄生虫に対する免疫反応はほぼ常にその異質な糖鎖に対するものですが、マラリアやトリパノソーマ症、住血吸虫症、アメーバ感染などの主要な寄生虫感染症に対する有効なワクチンは存在しません。

細菌に対する糖鎖ベースのワクチンの成功と寄生虫の系統特異的な新規糖鎖構造に関する知識の蓄積をもってすれば、この分野は将来のワクチン開発における有望な標的になるでしょう。

ここに挙げたのはごく少数の例ですが、糖鎖があらゆる種類の病原体に対する我々の戦いにおいて中心的な役割を果たすことは明らかです。

抗生物質に対する細菌の抵抗性が増し、抗ウィルス薬や抗寄生虫薬の必要性が急激に高まっていることを考えれば、感染症とワクチン開発における糖鎖の中心的な役割を理解するための集中的な努力がますます重要になるでしょう。

## 5. 循環器疾患における糖鎖の多様な役割

循環器疾患は全世界的な死因の筆頭です。

最近になって、血管内皮細胞のグライコカリックスが循環器疾患の成立においてきわめて重要な役割をはたすことが明らかになってきました。

このグライコカリックスは膜糖タンパク質、シンデカン (syndecans) のようなプロテオグリカン、およびこれらに付随する血漿糖タンパク質からなっています。

ヒアルロン酸とヘパラン硫酸プロテオグリカンは内皮細胞のグライコカリックスの主要な成分です。

通常これらの糖鎖は血管を損傷から保護していますが、内皮グライコカリックスの損傷はアテローム〔注：atheroma：ギリシア語でかゆという意味。アテローム様という形容詞は、動脈のかゆ状硬化に使われる。これは、コレステロールを主成分とする脂質が大動脈

や動脈の内膜に沈着し、一見、皮膚病変のアテロームのように、斑状に黄色ないし黄白色の隆起として認められるものである。(ブリタニカ) 形成の直接のきっかけとなります。内皮グライコカリックスは一酸化窒素合成酵素やスーパーオキシドディスムターゼといった重要な酵素を制御し、また高分子に対する障壁として機能しています。これらの糖鎖はまた、炎症のない状態では血小板や白血球の内皮への接着を防いでいます。

糖尿病はますます増加傾向にあって懸念される慢性疾患であり、アテローム硬化の主要な原因の1つです。

現在のモデルの1つによると、糖尿病患者にみられるプロテオグリカンやグリコサミノグリカンの発現異常が、血管内皮のあちこちへのコレステロールに富むリポタンパク質粒子の付着に寄与することが示唆されています。

局所的な炎症はセレクチンが媒介するマクロファージの浸潤につながり、マクロファージはリポタンパク質粒子を取り込んで泡沫細胞 (foam cell) となり、最終的に血管の閉塞につながるプラークを形成します。

対照的に、ヘパラン硫酸プロテオグリカンは、肝臓による血液からのリポタンパク質粒子の除去において重要な役割を果たします。

O-GlcNAc による核タンパク質と細胞質タンパク質の糖修飾もまた、糖尿病性心筋症において重要な役割を果たします。

最近の研究により、心臓の収縮機構は高度に O-GlcNAc 修飾を受けており、糖尿病ではこの収縮機構の O-GlcNAc 修飾と O-GlcNAc サイクルにかかわる酵素との相互作用が劇的に増加していることが示されました。

内皮細胞のグライコカリックスも、心筋修飾機構および重要な心筋タンパク質の発現制御にかかわる転写制御因子の O-GlcNAc 修飾も、新規の創薬標的となりえます。

## 6. 糖鎖と慢性疾患の分子メカニズム

糖尿病やアルツハイマー病などの慢性疾患は増加傾向にあり、これらをはじめとする慢性疾患の成立過程において糖鎖は重要な役割を果たすようです。

高血糖症および高脂血症は、糖尿病における病態と死につながる生化学的事象の根本原因であり、糖鎖は多様な細胞プロセスの制御にかかわっています。

細胞核と細胞質には、糖で修飾されたタンパク質が驚くほどたくさんあります。

単糖 O-GlcNAc でタンパク質を修飾するシステムは、細胞中の至るところでタンパク質のリン酸化と高度にクロストークし、転写やシグナル伝達、細胞分裂といった、栄養とストレスへの応答としての多くの細胞プロセスを制御しています。

複数の研究室からの最近のデータによれば、高血糖症に伴う制御タンパク質 O-GlcNAc 修飾の増加はインスリンシグナルに影響を及ぼし、糖尿病における糖毒性と脂肪毒性の主要なメカニズムであることが示されています。

この細胞毒性は、過剰な O-GlcNAc 修飾がシグナル伝達に及ぼす影響と、過剰に O-GlcNAc 修飾された転写制御因子の機能不全による遺伝子発現制御への影響が合併した結果です。

また、糖尿病におけるミトコンドリアタンパク質の O-GlcNAc 修飾の増加が、高血糖症による細胞毒性に一役買っているという証拠も集まりつつあります。

遊離脂肪酸の増加または高脂肪食により、膵臓β細胞で GnT-Iva という糖転移酵素の発現を制御する重要な転写制御因子が細胞核から排除され発現消失することが示されました。

この転写制御因子の局在・発現の消失はおそらく O-GlcNAc 修飾とかかわっていますが、その可能性は検証されていません。

いずれにしても、膵臓β細胞の機能に必要なグルコース輸送体の適切な糖鎖修飾と発現に GnT-Iva 活性は必須です。

これらの研究は、糖鎖構造の微細な変化が疾患に予想外の影響を与えることを示しているのみならず、糖鎖が 2 型糖尿病におけるβ細胞破壊を防ぐための新規標的となりうることを示唆しています。

糖尿病にかかわるもう1つの糖鎖は、グリコサミノグリカンの一種ですべての細胞で作られる巨大な多糖、ヒアルロン酸です。

この糖鎖の生合成は、基質となる UDP-GlcNAc などの糖ヌクレオチドのレベル、およびヒアルロン酸合成酵素の O-GlcNAc 修飾による制御の両方のレベルで、高血糖症にきわめて鋭敏に反応します。

糖尿病におけるヒアルロン酸の異常な発現は、おそらく炎症と細胞外マトリクスの異常、特に糖尿病性腎障害において重要な役割を果たすと考えられます。

ヒアルロン酸とヒアルロン酸結合タンパク質は、肺疾患、腎疾患、脳障害、心疾患における炎症、組織障害と修復、サイトカインの放出、細胞の遊走などに直接にかかわっています。

アルツハイマー病のような加齢に伴う神経変性疾患において、O-GlcNAc 修飾の制御異常が重要な働きをするという研究もあります。

最近の研究では、O-GlcNAc 修飾は学習と記憶のような脳と神経の機能において重要な役割を果たすことが示されており、晩発性アルツハイマー病の治療薬候補として O-GlcNAc を増加させる薬剤を検討している製薬企業もあります。

ポリシアル酸もまた中枢神経系で機能する糖鎖です。

神経細胞接着因子 (neural cell adhesion molecule) に結合したポリシアル酸は細胞接着やシグナル伝達などにかかわり、神経の成長やシナプス可塑性、学習などに影響を及ぼします。

アルツハイマー病や統合失調症などの疾患におけるポリシアル酸や神経細胞接着分子の役割もまた研究されています。

## 7. がんの進展と早期発見における糖鎖の役割

心疾患が全世界の死亡原因の筆頭ならばがんは二番手であり、かつ増加傾向にありま

す。

このがんという複雑な疾患の集合体においても、糖鎖は中心的な役割を果たしているようです。

細胞核と細胞質での糖付加を含めれば、全タンパク質の 80~90%以上は共有結合による糖修飾を受けていると予想されます。

糖たんぱく質糖鎖の変化や異常はあらゆる種類のがんに共通の現象であり、このような糖鎖は重要ながんのバイオマーカーになる可能性があります。

実際、組織・血清を問わず、現在臨床検査に用いられているバイオマーカーの中には糖鎖をベースにしたものがたくさんあります。

これに加えて、糖鎖合成化学とケミカルバイオロジーにおける最近の進展、また新しい解析ツールの開発が、プロテオミクスとグライコミクスの統合につながり、さらにこの領域におけるよりよいバイオマーカーの開発につながっています。

古くから広く使われているがんの臨床検査、例えばがん胎児性抗原 (carcino embryonic antigen : CEA 大腸がん)、前立腺特異的抗原 (prostate-specific antigen : PSA、前立腺がん)、がん抗原 125 (cancer antigen 125 : CA125、卵巣がん) は、糖タンパク質の検出に依存しています。

これらの糖タンパク質のすべては、がんにおいてポリペプチド部分の発現変化と糖鎖部分の構造変化を示します。

「糖タンパク質の特定のグライコフォームを利用することによって、バイオマーカーの感度と特異度を改善する」というコンセプトの正しさは、すでに肝細胞がん (hepatocellular carcinoma : HCC) のマーカーであるコアフコシル化  $\alpha$ -フェトプロテイン ( $\alpha$ -fetoprotein : AFP) の利用により実証されました。

HCC におけるこの特定のグライコフォームの増加は、HCC 細胞における特定のフコース転移酵素の活性の上昇によるものです。

現在、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) によって認可された検査は単一分子の検出に基づいていますが、がん特異的なグライコフォームの診断上の真価は複数の糖タンパク質バイオマーカーの同時利用によってこそ発揮されるものと思われる。

特定の糖転移酵素の異常な発現自体もがんのバイオマーカーとして有用であると示唆されています。

実際、GnT-V や GaLNcT5 などの糖転移酵素はがんの病態形成に直接関与しており、治療の標的ともなりえます。

糖転移酵素の単純な過剰発現が腫瘍形成につながる例は枚挙に暇がありません。

このように、ほぼすべてのがんのタイプにおいて、既存のバイオマーカー検査の改善のためには、そのマーカータンパク質の発現変化だけでなく、そこに結合したがん特異的な糖鎖の情報が必要になると予想されます。

ゲノミクス、メタボロミクス、プロテオミクス、グライコミクスのデータをパスウェイ解析と統合することにより、がんのバイオマーカー探索の飛躍的な進歩と新しい治療標的の発見が可能になるでしょう。

がん関連抗原の多くは非化学的な手法で発見され、後に糖鎖であることが判明しました。

成人のがん細胞はしばしば、通常ならば胎児の特定の細胞にのみ発現する糖鎖構造を発現しています。

食餌に由来する非ヒト型のシアル酸 Neu5Gc ががん細胞に取り込まれて「異種自己抗原 (xeno-autoantigen)」を形成し、これを認識する抗体との相互作用を介して慢性炎症を起こす例すら知られています。

長年にわたってがん関連糖鎖抗原の研究が進められ、がんワクチン候補として利用されてきました。

グライコミクスおよびがん関連糖鎖の免疫系による認識をよりよく理解することによって、がんに対する糖鎖ワクチンの効率的な開発と利用が実現するであろうと示唆されています。

糖鎖の変化はまた、転移しやすさといったがん細胞の多くの性質の下地になります。がんの転移は接着性の相互作用を必要とする複雑なプロセスであり、その多くは細胞表面の糖鎖とレクチン（特にセレクトリン）によって媒介されています。

上皮細胞の接着分子である E-カドヘリン (E-cadherin) の N 型糖鎖の分岐とセレクトリンリガンドは、がん細胞と血小板および血管内皮細胞上のセレクトリンとの相互作用において決定的な役割を果たします。

ラミニン (laminin) とヒアルロン酸結合タンパク質である CD44 は、がん細胞の結合組織への浸潤と遊走にかかわっています。

レクチンとヘパラン硫酸は、血管新生とがん細胞の血管内皮細胞との相互作用の両者にかかわります。

がん細胞のグライコカリックスは表面抗原を隠して免疫サーベイランスから逃れることに一役買っています。

細胞表面の糖鎖と糖鎖認識タンパク質ががんの進行と転移のすべての段階にかかわっていること、したがって新しい治療標的になりうることは明らかですが、がんにおける糖鎖の機能については未解明の部分が多く残されています。

細胞核と細胞質の糖修飾も、細胞分裂と悪性転換にかかわるシグナル伝達と転写プロセスに直接影響を及ぼすことで腫瘍形成にかかわっています。

実際、これまでに調べられた核内のがん遺伝子産物とがん抑制タンパク質のすべては O-GlcNAc による動的な修飾を受けており、これまでに調べられたすべてのタイプのがんにおいて多様なタンパク質の O-GlcNAc 修飾が驚異的に亢進しています。

O-GlcNAc サイクルを制御する酵素はがん細胞で増加しています。

しかし、がんにおける O-GlcNAc の役割は比較的未解明の領域にとどまっています。

## 8. ヒトの発生における糖鎖の重要な役割



糖鎖の生合成と代謝にかかわる遺伝病の存在は、ヒトの発生において糖鎖がいかに重要であるかを如実に示しています。

現在約 4500 種類ほどの遺伝性疾患が知られていますが、このうち 2700 種類に関しては生化学的な原因が判明していません。

ゲノムにコードされる遺伝子の約 2%が糖鎖に関連する遺伝子だと推定されていますので、原因不明の遺伝的疾患の中に糖鎖とかかわるものが多数ある可能性も残されています。

実際のところ、過去 15 年ほどの研究によって 65 種類以上の糖鎖異常症が見いだされてきましたが、その多くは既知遺伝子の変異によるものではありませんでした。

これらの異常症は既知のすべての糖鎖修飾経路に分布していますが、全ステップに異常が見ついている経路はまだなく、今後さらに多くの糖鎖異常症が見つかるであろうと予想されます。

これらの異常症の同定を目指す研究の価値は、糖鎖に作用する酵素の酵素補充療法の開発をみれば明らかです。

ゴーシェ病 (Gaucher's disease) 糖脂質の分解経路の欠陥により起こる疾患であり、ムコ多糖蓄積症はグリコサミノグリカンの分解経路の欠陥により起こる疾患ですが、いずれも酵素補充療法による治療が成功しています。

先天性糖鎖異常症 (congenital disorders of glycosylation : CDG) は、糖ヌクレオチドの生合成と輸送、小胞体からゴルジ体への小胞輸送を制御するタンパク質、糖転移酵素といった、糖鎖付加機構におけるほとんどの、どのステップに異常があっても、発症する可能性があります。

糖鎖の欠陥はほぼ常に発生過程で致死的であるため、CDS はまれですが、胎児が出生まで生存した場合、その症状はしばしばきわめて重篤です。

希少な疾患が生理学におけるロゼッタ・ストーンの役割を果たしてきたことは歴史が証明するところです。

これらの希少な遺伝性糖鎖異常疾患はすでに、ヒトの発生において糖鎖が重要な機能を果たすことを明らかにしてきました。

しかし、CDG の研究が生み出すデータを完全に活用するには、情報学とシステム生物学に立脚したアプローチによる糖鎖生物学と生理学的機能の対応づけが必要です。

その結果として、新しい治療法や他の糖鎖関連疾患の発見につながる手がかりを見つけることが可能になるかもしれません。

細胞外マトリクスと筋細胞のアクチン骨格を結びつけるタンパク質である  $\alpha$ -ジストログリカン (dystroglycan) の糖鎖に異常をきたす遺伝的疾患は、重篤な筋ジストロフィーにつながります。

$\alpha$ -ジストログリカン上の糖鎖構造の合成にかかわるどの糖転移酵素に異常があった場合にも結果として多様な筋ジストロフィーにつながることから、これらの糖鎖が筋肉の生理学的機能において不可欠の役割を果たしていることは明らかです。

Notch シグナルは Notch 受容体に結合した糖鎖によって制御を受けますが、その研究

は「特殊な糖鎖がいかにして発生にかかわる重要なシグナル伝達経路を制御するか」を明らかにしたもう1つの好例です。

リソソーム蓄積症の多くは、リソソームに局在するべき糖分解酵素がうまく運ばれないために起こります。

リソソーム酵素のマンノース 6-リン酸修飾糖鎖によるリソソームへの輸送は、長らく糖鎖特異的な機能の典型でした。

これらの蓄積症の特徴は重篤な発達異常、特に脳の発達異常です。

糖鎖蓄積症の多くには、プロテオグリカンまたはグリコサミノグリカン、もしくはガングリオシドの蓄積が認められますが、それはこれらが大量に存在し構造が複雑なためかもしれません。

グリコサミノグリカン蓄積症には7通りの類型が知られていますが、そのすべてに共通の病理的所見として、臓器の肥大や中枢神経系の機能不全などが認められます。

## 9. 医薬の生物活性と薬物動態

インスリンと成長ホルモンは顕著な例外ですが、バイオ医薬品の大多数は糖タンパク質として産生されています。

このようなタンパク質を大腸菌のような原核生物で発現しようと試みると、往々にして産物の折りたたみが不完全だったり、不安定だったり、あるいは活性を持たないといった結果になります。

これらの問題を避けるため、酵母や昆虫、植物、哺乳動物細胞といったシステムでのバイオ医薬品の組換え体発現を含め、糖タンパク質を生産するための多様なプラットフォームが開発されてきました。

しかしこれらの真核細胞システムの産物には、往々にしてヒトにはない糖鎖が結合しており、バイオ医薬の薬効や半減期、抗原性、その他諸々の特性に影響を与えます。

これらのシステムで生産されたタンパク質の糖鎖を「ヒト化」するための糖鎖工学的なアプローチは、現在も活発に研究されている戦略です。

糖鎖が多様な生物学的機能を持つにもかかわらず、糖鎖をベースとする薬はまだ少なく、最近の総説によれば上市されているものはわずか9品目にすぎません。

これほど少数しかないのは、糖鎖合成の難しさと糖鎖の高い極性（典型的には不満足な薬物動態につながります）の結果です。

その代わりとして、ほとんどの製薬企業は糖鎖を模倣する分子を合成しています。

しかし、適切な薬物動態特性を備えさえすれば、糖鎖ベースの医薬はきわめて有用です。

例えば、最も古く最も多様されている医薬には多糖であるヘパリンとその断片があり、これらは臨床現場では抗凝血薬および抗炎症薬として使われています。

ヒトの糖鎖結合タンパク質が認識する糖鎖構造は高々20000種類と推定されています。実際、この程度の数の異なる糖鎖構造からなる糖鎖アレイの構築は、間もなく実現可能

となるでしょう。

このようなアレイによってレクチンや増殖因子、サイトカイン、抗体、毒素などの結合特異性の迅速な解析が可能となり、創薬分野に影響を与えるでしょう。

これが糖鎖模倣薬のデザインと開発に向けた第一歩になるかもしれません。

抗体は糖タンパク質であり、100年以上に渡って治療薬として使われてきましたが、1970年代初頭の単クローン抗体の開発によりその治療応用の可能性が革命的に変化しました。

近年製薬業界は、抗体医薬の開発に努力を傾注しています。

しかし、糖鎖が抗体の効果と安全性を左右するため、そのタイプを理解することが重要であると知られるようになったのはごく最近のことです。

培養細胞や動物で作られた抗体の糖鎖はしばしばヒトの糖鎖と構造が異なり、その相違は望ましくない免疫反応を起こしたり、抗体の治療効果に影響を及ぼしたりすることがあります。

例えばヒト以外の動物細胞で作られた抗体はしばしば、ヒトにはないシアル酸である Neu5Gc あるいはヒトにはない $\alpha$ -ガラクトース残基で修飾されており、そのいずれもが抗体反応を引き起こすことがあります。

近年の治療用単クローン抗体に関する糖鎖工学の進歩により、有用な治療用抗体の開発が劇的に進むことが期待されており、この分野は医薬開発で重点的投資の行われている分野の1つになっています。

その他にも多数あるバイオ医薬もまた糖タンパク質であり、これらの生物製剤の糖鎖修飾はタンパク質の折りたたみから循環血中での安定性、FDAによる生物製剤開発のプロセスの監視基準としての利用に至るまで、幅広い役割を果たしています。

## 10. 医薬のグライコサイエンスへの重要なメッセージ

ここまでの議論で証明されたように、糖鎖は医療におけるすべての側面において決定的な役割を果たします。

糖鎖がかくも多様な生物学の領域で重要な役割を果たし、また糖鎖が果たす役割が多様であることは驚くには値しません。

なぜならば、糖鎖は生体分子の主要な4要素（核酸、タンパク質、脂質、糖質）の1つであり、細胞表面に豊富に存在し、タンパク質と脂質の主要な修飾要素だからです。

ヒトの健康と疾患における糖鎖機能を理解し、新しい治療法の開発に貢献する道を開く点で、すでに大きな発展がありました。

多くの場合、ゲノミクスとプロテオミクスを通して得られる情報の上に、糖鎖はさらにもう一層の生物学的情報を提供します。

ヒトゲノムとプロテオームを理解するための投資はすでに深い洞察をもたらしました。しかし、糖鎖は生物学に複雑に絡み付いているため、医療を改善するというゲノムおよびプロテオーム研究の目標を十分に達成するためには、グライコサイエンスに関するよ

りよい理解を取り込むことが必要となるはずです。

結論として、次のように言うことができます。

- 糖鎖はあらゆる主要な疾患の病理に直接関与しています。
- 個別化医療の目標を達成し、ヒトゲノムとプロテオーム研究に対する巨額の投資と医療へのインパクトを活かすためには、グライコサイエンスの知識が必要です。
- 医療の開発において、糖鎖はますますその重要性を増しています。

以 上

\*\*\*\*\*