

がんや神経疾患との関わりから、糖鎖の多彩な機能を探る

古川 鋼一

「糖」と「糖鎖」は、似て非なるものである。糖は細胞活動のエネルギー源として働き、輸送や代謝経路などが詳細にわかっている。一方の糖鎖は、細胞の構成要素を分画することで「糖が長く連なった構造」が見いだされ、糖鎖として知られるようになったが、存在部位や構造、機能について未解明の部分が多かった。ところが、ゲノム科学の進展にともなって、糖鎖が果たす機能の重要性が明らかになり、その研究がポストゲノムの重要テーマに躍り出た。20年以上にわたって、糖鎖と生命現象について研究を続ける、名古屋大学大学院の古川鋼一教授に話をうかがった。

糖鎖はあらゆる生命現象に関連している

Nature Digest — 最近、「糖鎖科学」という言葉をよく耳にしますが、それはなぜですか？

古川 — 糖鎖は、その字の通り、グルコースなどの単糖が複数連なった分子です。2個からなるごく短いものから、数百個も連なった長いものまであり、直鎖だけでなく、枝のように連結するものもあります。正確な数はわかりませんが、1000種以上が存在するものと考えられています。ゲノム科学が急速に発展したことで、タンパク質の機能を調べるプロテオーム解析が進み、タンパク質や脂質に結合している糖鎖が、発生や分化、細胞の接着、移動、増殖、アポトーシス（細胞死）、免疫といった、あらゆる生命現象にかかわっていることがわかり、糖鎖科学として注目されるようになったためです。例えば約3万種あるといわれるタンパク質では、その半数に糖鎖が付加されていると考えられており、それらは、アミノ酸配列の特定部位にさまざまな長さや構造をもつ糖鎖が結合することで、初めて機能を発揮すると思われる。

ND — ご自身は、なぜ糖鎖に興味をもたれたのですか？

古川 — かつて私は、血液内科医を目指して臨床に携わる一方で、腫瘍免疫学の研究をしていました。1984年にアメリカに留学し、腫瘍特異抗原の本体を探っていたら「そこに糖鎖があった」というのが、糖鎖研究へ進んだきっかけです。その後も、メラノーマや神経芽細胞腫などを対象に、糖鎖ががん細胞内でどのような機能を果たしているかを検討してきました。

ND — がんには特有の糖鎖異常がみられるのですか？

古川 — はい。細胞ががん化すると、正常細胞にはない糖鎖の異常が現れます。本来はきれいに伸びるはずの糖鎖がうまく伸びずに未熟な糖鎖が蓄積することもあれば、まったく新しい種類の糖鎖ができる場合もあります。このとき重要なのは、こうした糖鎖異常が「がん化の原因なのか、それとも結果なのか」ということですが、詳細はまだ明らかにされていません。私は、遺伝子導入によって、正常細胞に「がんでよくみられる糖鎖」を作らせること（糖鎖リモデリング）に成功していますが、その結果は、糖鎖異常ががん化の原因に近いことを示唆しています¹。

ND — がんと糖鎖には大きな関連があるのですね。糖鎖はほかの病気にもかかわっているのでしょうか？

古川 — あらゆる生命現象に糖鎖が関係していることから、その異常によって、さまざまな病気が引き起こされると考えられます。私はがん以外に、神経系の細胞で発現する糖脂質^{*1}の機能についても調べています。糖脂質は、胎児期における脳神経系形成に重要な機能を発揮するといわれており、1996年に、糖脂質の合成に関与すると思われるすべての酵素遺伝子（beta-1,4-GalNAc転移酵素遺伝子）をノックアウトしたマウスを作ってみました²。結果は予想に反し、脳神経系がほぼ完全に形成されたマウスが生まれました。ただしまったく正常というわけではなく、成熟するにしたがって、変性性の神経疾患が進むこともわかってきました。おそらく、ある程度の代償機能が働いたためと考えられますが、詳細はまだ解明されていません。ヒトでは、糖脂質合成に関与する酵素遺伝子の異常は知られていませんでしたが、2004年に、アメリカの一部の地域のある家系で、GM3合成酵素遺伝子という遺伝子の変異により、てんかんや精神遅滞、発育不全などの神経疾患が引き起こされていることが報告されました³。

グライコミクスの代表として研究を牽引

ND — 現在、大きなプロジェクトを進められていると聞いています。

古川 — 文部科学省特定領域研究の「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節（グライコミクス）」の代表を務めています。核酸やタンパク質を中心にした研究に加えて、遺伝子の直接的な産物ではない糖鎖についても解析を進めるべきだとの考えから、日本の主立った糖鎖生物学研究者の方々と班を作って応募し、平成14年度からのプロジェクト（予算約2億9000万円）として採択されたものです。無事、5年目の最終年度を迎えることができました（詳細は<http://www.glycomics.ne.jp/>を参照）。

ND — プロジェクトでは、これまでにどのような成果がみられたのでしょうか？

古川 — 私の研究テーマは「糖脂質糖鎖による膜ミクロドメイン異常」と題したもので、既にお話したように、がん細胞と糖鎖異常、糖鎖変異マウスにみられる神経変性などの分子機構について検討しています。プロジェクト全体では、遠藤玉夫先生（東京都老人総合研究所老化ゲノム機能研究チーム研究部長）が大きな成果をあげました。遠藤先生は筋肉と糖鎖の関連に着目し、それまでヒトの筋肉にはある特殊な糖タンパク質^{*2}の



古川 鋼一 (ふるかわ こういち) / 名古屋
大学大学院医学系研究科生物化学講座教授

1975年3月、名古屋大学医学部卒業。医学博士。1949年、岐阜県生まれ。当初は血液内科医を目指す。1984年から、アメリカの Sloan-Kettering Cancer Center に留学、Kenneth O. Lloyd、Lloyd J. Old に学ぶ。1989年より長崎大学医学部腫瘍医学教室助手。講師、助教授を経て、1997年3月より名古屋大学医学部生化学第二講座を担当。2000年より名古屋大学大学院医学系研究科生物化学講座教授。

がん関連抗原として同定された糖脂質の糖鎖が、がん細胞の増殖、浸潤、転移などの悪性形質において重要な役割を担っていることを、糖鎖合成系酵素の遺伝子クローニングと、その遺伝子操作による糖鎖リモデリング細胞作製によって、明らかにしてきた。一方、脳神経系で発現する酸性糖脂質がその維持と再生に必須であることを、ノックアウトマウス樹立によって明らかにしている。

一群 (DGC) が存在すること、そこには単糖が4つ連なった特殊な糖鎖 (O-マンノース型糖鎖) が結合していることを突き止めていましたが、本プロジェクトにおいて、そのO-マンノース型糖鎖の合成にかかわる酵素 (糖転移酵素) の遺伝子を同定しました³。さらに、この酵素遺伝子の異常が、あるタイプの筋ジストロフィーを引き起こすことも明らかにし⁴、現在では、発症に至るメカニズムの解明にも迫りつつあります。

ND — 研究を進めるうえで、ご苦労や失敗談はありますか？

古川 — 細胞膜にある糖脂質は、さまざまなシグナルを制御したり、細胞死 (アポトーシス) を誘導したりする機能をもつと考えられるのですが、そのメカニズムを、説得力のあるアプローチで証明するのがむずかしく、苦労を重ねています。失敗談は、たくさんあり過ぎて、覚えていられないほどです。

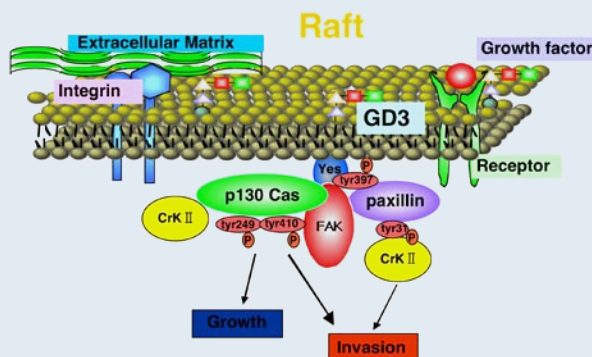
研究の国家基盤を整えることが急務

ND — 現在の日本の糖鎖研究のあり方については、どのようなお考えでしょうか？

古川 — 物質としての糖鎖研究 (糖鎖化学) と、基礎生物学としての糖鎖研究 (糖鎖生物学) に溝ができてるのが問題です。まずは両者をうまく融合するための対策や予算が必要でしょう。アメリカでは NIH (国立衛生研究所) 主導の大きな糖鎖コンソーシアムを作ることで、研究を総括的に進める基盤が整いつつありますが、日本にはそのような組織がありません。日本もアメリカのように研究を分業し、各組織が自分の得意分野を極め、国全体の糖鎖研究レベルを引き上げる必要があると思いますが、今のように、成果に重きを置いた競争資金の分配システムではむずかしいといわざるをえないでしょう。

ND — 若手研究者の育成については、どのような意見をおもちですか？

古川 — 最近では、糖鎖科学に興味を持つ学生が増えており、心強く感じています。ただし、学生を教育する側の体制が不十分なために、研究者の育成は順調に進んでいないと思います。現状では、大学教員に課せられる任務が重過ぎるため、満足に研究しつつ、さらに教育を進めるための条件が整わないのです。ポスドクなどの準教員的位置を確保する努力とともに、糖鎖科学コンソーシアムが中心になって、合理的な糖鎖研究拠点のネットワークを構築することが必須です。



糖鎖リモデリングによる、がんの悪性化。がんの一種「メラノーマ」でよくみられる糖鎖 (GD3) を強制的に発現させると、細胞増殖因子や、細胞接着にかかわるインテグリン (細胞表面タンパク質の一種) のシグナルが大幅に強まる。その結果、細胞増殖の促進、浸潤性の増強などがみられ、がんの悪性度が高まること示された。

ND — 糖鎖研究の推進も、若手研究者の育成も、国家としての基盤を早急に整えることが重要だということですね。最後に今後の目標についてお聞かせください。

古川 — 自分の研究としては、細胞膜にある糖脂質がクラスターを形成するようすを明らかにし、さらに、細胞膜の内外で糖脂質や糖鎖とタンパク質が相互作用するメカニズムを解明することが目標です。研究者どうしの交流や情報交換の促進という点では、日本糖鎖科学コンソーシアムの活動に力を入れていきたいと考えています。

ND — ありがとうございます。 ■

聞き手は西村尚子 (サイエンスライター)。

* 1 糖脂質
脂質に糖鎖が結合したもので、そのほとんどは、脂質二重膜である細胞膜上に結合している。

* 2 糖タンパク質
タンパク質に糖鎖が結合したもので、この場合、主がタンパク質で従が糖鎖のものを指す。主が糖鎖で従がタンパク質のものもあり、それはプロテオグリカンとよばれる。

1. Hamamura K. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **102**(31), 11041-11046 (2005)
2. Takamiya K. et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **93**(20), 10662-10667 (1996)
3. Simpson MA et al. *Nature Genetics*. **36**(11), 1225-1229 (2004)
4. Yoshida, A. et al. *Dev. Cell*, **1**, 717-724 (2001)