

入村 達郎 (Tatsuro IRIMURA)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

高等動物細胞の糖鎖の構造と生合成は遺伝子情報から離れたところで制御されるにもかかわらず精緻であり、生体情報としての意義は依然として不明である。一方、細胞の表層や細胞外に豊富に存在して、疾患過程に多大な影響を及ぼす事は明らかである。私どもの研究室では、糖鎖生物学という新たな視点と技術を導入する事で、免疫や病態にかかわる生物学的な諸問題を解決する事を目標としている。ユニークな生体分子である糖鎖認識分子 (レクチン)、糖鎖を多数含む糖鎖提示分子 (ムチン)、及び糖鎖分解酵素 (グリコシダーゼ) が分子としての主な題材である。過敏症などの免疫学的な病態、がんの転移、及び感染症における謎の解明が主な課題である。上記の分子群は、それらの課題に挑む上で極めて有用である。

免疫学における未解決の問題は多々あるが、その中でも免疫応答の制御機構は中心的ものの一つである。炎症性腸疾患、喘息、アトピー性皮膚炎などの発症や増悪の機構はその解明が、予防と治療に直結する。免疫応答の発端は抗原提示細胞による抗原の認識と提示である。樹状細胞やマクロファージなどの細胞の表面に発現するガラクトース型 C 型レクチンである MGL1 を欠損したマウスでは、実験的な炎症性腸疾患がより重篤であった。これは、組織傷害によって侵入した常在菌が MGL1 によって認識され、免疫抑制性のサイトカイン IL-10 を産生分泌するためである事が判明した。喘息モデルにおいては、類似のレクチンである MGL2 が Th2 型の応答の抑制に重要である事が判明した。

がんの治療の大きな障害は、がんが進行して転移性を獲得する事である。転移は複雑な過程であると言われるが、これは誤りで、むしろ極めて単純である。がんは治療が不完全である場合は、必ず進行し、複数の機構を同時に働かせて転移性を獲得する。その変化には遺伝子の変異がかかわる場合も関わらない場合もあり、複雑な制御に基づくことはない。がんの進行と転移性の獲得は細胞相互作用の結果である故に、糖鎖関連分子は諸々の形で転移性の獲得に関わり、診断と治療の標的となる。一例として、肝実質細胞表面に発現するガラクトース型 C 型レクチンはがん細胞を刺激して、肺への転移生を亢進させる。また、ムチンはそれらの糖鎖に依存して腺がんや扁平上皮がんの悪性挙動に影響する。

ウイルス感染の結果は、致死的である場合も軽微である場合もありその原因には不明な点も多い。私どもは、エボラウイルスの種、特にザイール種とレストン種間の感染性の違いが、その表層糖蛋白質の構造に基づく事、これがこの糖蛋白質と C 型レクチン MGL との相互作用に起因する事を明らかにした。実際に構造解析を行うとそれらの糖鎖は異なっており、レストン種では 13 ある N-結合型糖鎖が伸長していた。ザイールとレストンの糖蛋白質の部分アミノ酸配列を交換したキメラ糖蛋白質を作製した結果、驚いた事に糖鎖の豊富なムチン様ドメインではなく糖蛋白質のアミノ末端に近い配列が、全ての N-結合型糖鎖の伸長、MGL との結合、及びそれに基づく感染性を制御していた。

おそらくこれらの発見はアレルギー、がん、ウイルス感染症などの多くの疾患の発症や進行を理解する上で、糖鎖へのこだわりが大いに役立つ事を示す氷山の一角と思われる。

参考文献: Tian et al, *Glycobiology*, 2012. Tamada et al, *Tumour Biol*, 2012. Ueno et al, *Cancer Res*, 2011. Usami et al. *Biochem Biophys Res Comm*, 2011. Denda-Nagai et al, *J Biol Chem*, 2010. Yi et al, *J Biol Chem*, 2010. Saba et al, *Am J Pathol*, 2009. Maenuma et al, *Proteomics*, 8: 3274-3283, 2008.