

タンパク質に付加された糖鎖の新たな機能の発見

徳島大学疾患酵素学研究センターの真板宣夫准教授は、同センター・谷口寿章教授、明治薬科大学・櫻庭均教授および北海道情報大学・齋藤静司准教授らと共同で、タンパク質に付加した糖鎖が直接基質分子と相互作用し、酵素反応に関与するのを初めて確認しました。この成果は 8 月 19 日の週に米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of National Academy of Sciences of USA) にオンライン掲載される予定です。

(報道概要)

(研究の背景)

ヒトのタンパク質の多くは、糖鎖が付加されることで正常な働きを保つことが知られている。糖鎖は免疫反応や受容体との結合に深く関与しているが、酵素反応へのかかわりはよく解っていない。糖鎖を除去すると酵素反応が進まなくなる例が知られているが、これは糖鎖がタンパク質を安定化しているためと考えられていた。本研究成果は、糖鎖が直接基質と相互作用して反応に関与するという、これまでに知られていない糖鎖の機能の発見である。

(研究結果および今後の展望)

我々は、市販のヒト α -L-イズロニダーゼを用いて結晶構造解析を行った。その結果、 α -L-イズロニダーゼの 372 番目のアスパラギンに結合している 10 個の糖がつながった鎖が、タンパク質表面に結合しているのを見いだした。また、糖鎖の先端が活性中心に達し、直接基質分子と相互作用しているのが確認された。次に酵素活性を測定したところ、糖鎖を除去した α -L-イズロニダーゼでは活性がほぼ無くなってしまったことが判った。さらに質量分析装置を用いて付加された糖鎖の量と酵素活性の関係を調べたところ、372 番目のアスパラギンに結合している糖鎖の量が一番高い相関を示した。372 番目のアスパラギンは、カタユウレイボヤのような原始的な生物からヒトに至るまで厳密に保存されており、進化的にもこの糖鎖が活性に重要であることが裏付けられた。

リソソーム病の一つである 1 型ムコ多糖症は、 α -L-イズロニダーゼの機能不全により発症する遺伝病である。患者発生率は 10 万人に一人の割合で、現在では根本的な治療法はまだ無い。 α -L-イズロニダーゼの構造を基に 1 型ムコ多糖症患者で見つかった変異を解析したところ、372 番目のアスパラギンに結合している糖鎖の構造が不安定になるような突然変異が見つかった。このような変異を持つ患者に対しては、この糖鎖の構造を安定化させ

るような化合物（ケミカルシャペロン）は効果的な治療薬の候補となる。本研究成果はこれまでに無い、新たな 1 型ムコ多糖症の治療薬開発に大いに貢献するものと期待される。

本研究は全国共同利用・共同研究「酵素学研究拠点」として、徳島大学疾患酵素学研究センターと明治薬科大学との共同で行われました。また、文部科学省科学研究費、高エネルギー加速器研究機構などの支援を受け行われました。本研究成果は、8 月 19 日の週に米国科学アカデミー紀要 (Proceedings of National Academy of Sciences of USA) にオンライン掲載されます。

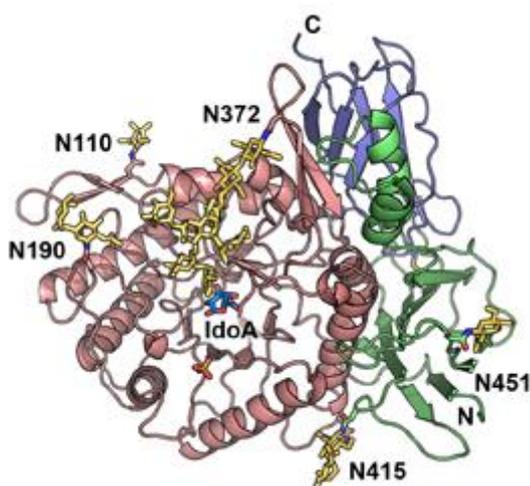


図 1. α -L-イズロニダーゼのリボンモデル。黄色は結合している糖鎖で、青色は L-イズロン酸 (IdoA)。N110, N190, N372, N415, N451 は糖鎖が付加されたアスパラギンを表す。

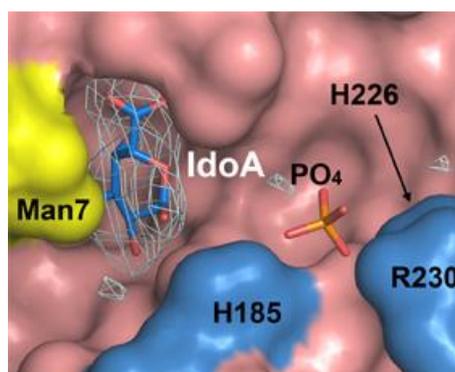


図 2. α -L-イズロニダーゼの活性部位の分子表面図。黄色は結合している糖鎖で、青色は L-イズロン酸 (IdoA)。IdoA の電子密度を籠で表す。

お問い合わせ先

部局名 疾患酵素学研究センター

酵素タンパク質結晶構造解析室

責任者 真板 宣夫

担当者 同上

電話番号 088-633-9414

メールアドレス nmaita@tokushima-u.ac.jp