

糖鎖創薬を志向したグリコサミノグリカン機能発現メカニズムの解明

菅原一幸 (神戸薬科大学)

糖鎖生物学が発展し、グリコサミノグリカン (GAG) の機能解明も進展している。例えば、著しい奇形を呈するショウジョウバエ *dally* 変異体がヘパラン硫酸 (HS) プロテオグリカン glypican のコアタンパク質の遺伝子欠損であり、ヒト遺伝性多発性外骨腫の原因である癌抑制遺伝子 *EXT1* が HS 合成糖転移酵素遺伝子と同定した先駆的研究などがある。また我々も、ヒト脊椎・骨端異形成症がコンドロイチン 6-硫酸基転移酵素の遺伝的欠損と同定した¹。これらの研究は、硫酸化 GAG の生理的重要性を物語っているが、病態発症の分子メカニズムは解明されていない。一方で、HS が種々の増殖因子のシグナル伝達や形態形成因子の細胞表面での濃度勾配形成に必須であることが知られており、HS とこれらのシグナル分子との相互作用や糖鎖機能ドメインの構造解析が魅力ある課題になっている。

一方、コンドロイチン硫酸 (CS) やデルマタン硫酸 (DS) の新しい機能や、機能発現におけるシグナル分子との相互作用の重要性も明らかになりつつある。我々は、胎仔脳に海馬ニューロンに対して突起伸長促進活性をもつ CS/DS ハイブリッド鎖を発見し、活性発現へのヘパリン結合性増殖因子プレイオトロフィンとの相互作用の関与²や結合ドメインの八糖配列を解明した³。また、種々の海産動物組織から精製した多硫酸化二糖単位 D, iD, E, iE, iB などを含む CS や DS が、脳の CS/DS の神経突起伸長促進活性を模倣することも見出した。一方、ヘルペス単純ウイルス (HSV) はヘパラン硫酸を初期レセプターとして感染し、その分子メカニズムが研究されているが、我々は最近、HSV-1 と HSV-2 の培養細胞への感染をイカ軟骨由来の CS-E がヘパリンよりも強く阻害し、また感染細胞には E 二糖単位をもつ CS が存在し、レセプターとなっていることを見出した⁴。

シグナル分子や機能性タンパク質が結合する糖鎖機能ドメインの解析には、認識プローブとしての抗体や糖鎖構造解析のオリゴ糖ライブラリーが必須である。このような観点から、我々は、免疫組織化学のツールである数種の抗 CS 単クローン抗体のエピトープの構造解析から、これらの抗体が認識する糖鎖配列を明らかにした⁵。また、これらの研究の過程で、サメ軟骨由来の CS-D や CS-C のイカ軟骨由来の CS-E から多様な八糖構造や六糖配列を単離し、配列決定した。これらのツールを用いて、GAG 糖鎖機能ドメインの構造解析を推進し、感染症予防薬の開発、GAG で分化誘導した神経細胞などによる再生医療、増殖因子やサイトカインのシグナル伝達を調節するオリゴ糖による創薬などを目指している。

【文献】

- 1) Thiele *et al.* (2004) PNAS, 101, 10155-10160
- 2) Bao *et al.* (2005) *JBC*, 280, 9180-9191
- 3) Bao *et al.* (2005) *JBC*, 280, 35318-35328
- 4) Bergefall *et al.* (2005) *JBC*, 280, 32193-32199
- 5) Ito *et al.* (2005) *Glycobiology* 15, 593-603