

生命、健康と糖鎖

谷口 直之

大阪大学微生物病研究所寄附研究部門／理化学研究所システム糖鎖生物学研究グループ



キーワード

糖鎖、糖タンパク質、グリコーム、がんの転移、血液型

本日は、糖鎖が生命と健康にどのように関わっているかを、ほかの演者の方々となるべく重複のないようにお話ししたいと思います。まず、本日の話の流れは、最初に糖鎖とは何か、またどんなはたらきをするのか、糖鎖はどのようにつくられるのかについて触れ、さらに、糖鎖の生命とのかかわり、糖鎖の病気とのかかわりをお話ししたいと思います。

糖鎖とは

糖鎖は、ヒトの誕生から百寿を超えてまでさまざまなところでかかわりをもっていますし、多くの病気ともかかわっています(表1)。

表1 糖鎖の生命や健康とのかかわり

受精 発生 発育
再生(胚性幹細胞)
糖鎖不全症などの病気
ホルモン
免疫
血液型
ノロウイルス、ピロリ菌、インフルエンザ
エイズ感染、コレラ、O-157 毒素
がんの転移、診断、抗体治療
アルツハイマー病
神経疾患、統合失調症?

この糖鎖は、グルコースなどの単糖が鎖状につながったものです。たとえば、グリコーゲンは同じグルコースが一部は枝分かれしてつながっていますが、多くの糖鎖は10種類ほどの単糖がつながってできています。

糖鎖(広く糖質と呼ぶ)のはたらきには、エネルギー源とエネルギー貯蔵のほか、動物や植物、甲殻類などの生体構成物質としてのはたらきがあります。木の皮などにあるペクチン、動物の骨などにあるコラーゲン、甲殻類にあるキチンなどがその例です。さらに、核酸(DNA、RNA)や複合糖質の構成成分として存在します。グリコーゲンなどは身体のエネルギー源として、またエネルギーの貯蔵の役割をはたし、植物のでんぷんに相当します。短距離ランナーは血中のグルコースをエネルギーとして、またマラソン選手は42.195 kmを走り抜けるのにグリコーゲンを分解してグルコースとしてエネルギーを使っています。このグルコースは多量に摂取すると肥満に、不足すると飢餓に陥るのはご承知のとおりです。

さらに、糖鎖はさまざまな生体成分に含まれています。主として分泌タンパク質や細胞表面に存在しており、細胞間のコミュニケー

ションや細胞どうしの認識に関与します。細胞表面の糖鎖は脂質と結合した糖脂質や、タンパク質と結合した糖タンパク質やプロテオグリカンとして存在します(図1)。細胞膜は脂質2重層でできており、タンパク質はその膜を突き抜けるようにあり、糖鎖はひげのように細胞の外側を向いています。本日はこのなかで糖タンパク質について主にお話しします。

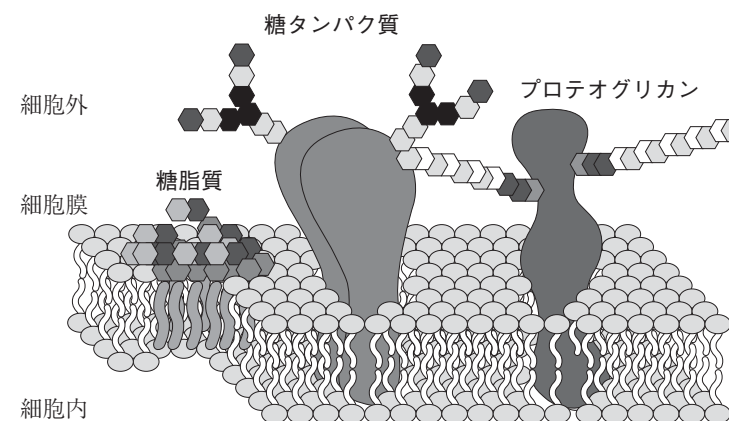


図1 糖鎖はさまざまな生体成分に含まれる(本家孝一博士提供)(口絵カラー参照)

糖鎖はどんなはたらきをするのだろうか

タンパク質は、いわゆるセントラルドグマにしたがって、ゲノム(DNA)に含まれる遺伝子情報がmRNAに転写され、翻訳されます。合成されたタンパク質の約50%は、糖鎖が付加された糖タンパク質です。タンパク質に糖鎖が付加されると糖タンパク質として新たな機能を得ます。この糖鎖の付加は糖転移酵素(その遺伝子を糖鎖遺伝子と呼び、ゲノム上にその情報がある)により、単鎖が一つずつ付加されて生成します。

ちなみに、ゲノムを統合的に研究する学問をゲノミクスといいます。それにならってタンパク質の研究ではプロテオミクス、糖鎖の研究をグリコミクスと呼び、ゲノムから翻訳されるmRNAの研究をトランスクリプトームと呼んでいます(図2)。

糖鎖研究はこれまで難しいことから無視さ

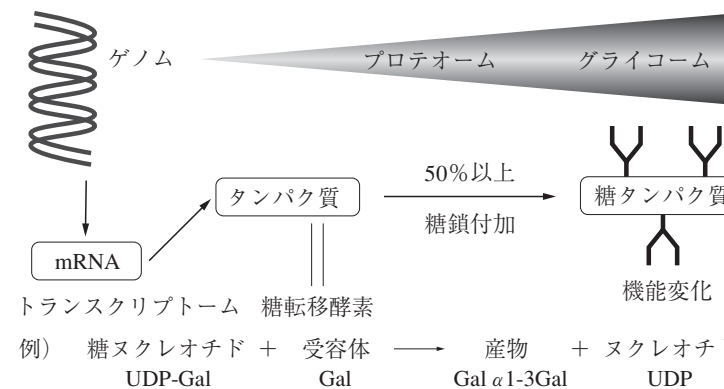


図2 ゲノムからプロテオームそしてグリコーム

れてきた傾向があります。その理由は、ゲノムやタンパク質の研究に比べてはるかに多様であり、変化するからです。遺伝子はPCRという技術で容易に増幅ができ、その配列を決定することができます。また、タンパク質もそれを構成しているペプチドを合成したり、その配列を決めたりといった解析が容易になっていますが、糖鎖の研究には合成機や配列を決める自動シーケンサーなどがなくとも研究が無視されてきた理由の一つでした。

では、糖鎖はどのようなはたらきをするのでしょうか。図3は、オランダのVink Hans博士の提供によるネズミの心臓の血管内皮細胞のいわゆる糖衣の電子顕微鏡写真です。血管内皮細胞には糖がひげのようにはえており