



鈴木明身
Akemi Suzuki
Member of the Selection Committee

Dr. Suzuki is currently a Professor at Tokai University. He received his M.D. from the Shinshu University School of Medicine in 1971 and his Doctor of Medical Science from the University of Tokyo, Postgraduate School of Faculty of Medicine, in 1977. After a JSPS postdoctoral fellowship at the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, the University of Tokyo (1977-1978), he spent two years as a Research Associate supported by the Klenk Foundation at the Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine. He returned to Japan as an Associate in the Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, the University of Tokyo in 1980 and was then assigned Chief and later promoted to Chair of the Department of Membrane Biochemistry of the Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. In 1999, he became Group Director of the Supra-Biomolecular System Research Group at RIKEN Frontier Research System. Dr. Suzuki is currently an editor of the Journal of Biochemistry (2006-), member of the editorial board of Glycobiology (1996-) and Glycoconjugate Journal (2000-). He was on the Editorial Board of the Journal of Biochemistry (1987-1990) later becoming Associate Editor (1993-1998). He served as President of the Japanese Society of Carbohydrate Research (200-2001) and as Chairperson of the Gordon Research Conference on Glycolipid and Sphingolipid Biology in 2004. Dr. Suzuki was awarded the Ernst Klenk Award in 1978, the Japanese Biochemical Society Award in 1985 and the Inoue Prize for Basic Science in 1990.

論壇 糖鎖の進化学

はじめに

36年前1971年に大学を卒業して研究の世界に足を踏み入れましたが、当時、私の属した山川研(山川民夫教授)では、糖脂質の精製と構造解析が精力的に行われており、今思い返してみますと、ある種の興奮状態にあった感じがしてきます。ヒトのABO式血液型抗原糖脂質、フォルスマン抗原糖脂質の解析が行われていました。これらの物質の存在様式の特徴は、前者はヒト種の個体差として存在すること、後者は種差を示すということにあります。研究の世界に足を踏み入れたとたんに、糖鎖の生物学的な意味を見出しにくい難題が私の身近にあり、それに、向こう見ずにも入り込んでしまったと、振り返ることもできそうです。ABO式血液型抗原の個体差はどのように作り出されるか、興味を覚えました。当時、抗原構造が明らかにされ、それを作り出す糖転移酵素の活性はメンデルの法則にしたがって遺伝支配されていることが示されていました。

1980年に留学から戻り、マウスを使った遺伝学的解析で糖鎖の発現制御メカニズムを調べてみる機会が与えられ、種々のマウスの近交系を使って、ヒトのABO型抗原に対して取られたとほぼ同じ手法で解析を始めました。研究は東京都臨床医学総合研究所(臨床研)で、当時大学院生であった橋本康弘さん、研究員の方々と行っていました。そうこうするうちに、1990年箱守研で山本らがABO式血液型抗原を作り出す分子メカニズムを糖転移酵素のcDNA塩基配列から明らかにする画期的な発見を報告しました。このとき、論文にはhisto-blood group antigenという言葉が使われ、多型は糖転移酵素遺伝子の塩基配列の変異に原因があること、したがってこの現象は赤血球のみならず、全身臓器の関わる現象であ

ることが再認識されました。O型では、翻訳停止コドンが出現し、不活性な酵素をつくりだす。A型酵素とB型酵素の違いは4つのアミノ酸の変異で、転移される糖がA型酵素ではN-アセチルガラクトサミン、B型酵素ではガラクトースになるというものでした。翻って、私たちは遺伝学的解析が可能になる対象として各種臓器の糖脂質の多型を探し、その原因となる分子メカニズムを明らかにしようとする手法をとったため、ABO抗原とは異なる状況に直面することになりました。これは、十分考えて研究計画を立てる研究者であれば当然予想された問題であったと思われれます。

完結した遺伝子Gsl5 (glycosphingolipid regulatory gene 5)

マウスの肝臓、赤血球、腎臓の糖脂質に多型を見つけ、糖脂質の構造解析から多型を示す構造、多型を示す糖鎖の合成に関与する糖転移酵素の活性をしらべました。交配実験で、7つの遺伝子を同定し、これら遺伝子をマウスの染色体上へマップするという一連の解析が進行しました。同定した遺伝子の実体は何なのか、最も根本的で重要な問題です。この答えを出すためには長い時間と優れた共同研究者の協力が必要でした。腎臓でN-アセチルグルコサミンをβ1-6結合でN-アセチルガラクトサミンに転移する酵素活性を制御して、糖鎖の発現を支配する遺伝子Gsl5について、実体が解ってきました。この研究は臨床研で関根美知子さんを中心に進められ、私が臨床研から理研へ移ってから、臨床研の米川博通先生の研究室で、多屋長治さんらの協力が進められました。Gsl5はβ1-6-N-アセチルグルコサミン転移酵素の転写を制御するエレメントで、エクソン1の5'上流5.5 kbにあるGTの繰り返し配列16残基(A)と36残基(B)が8回繰り返す

ABABABBABABABABA配列であることが、遺伝子導入マウスを作ることによって証明されました。この配列が欠損しABを1つだけ持つ劣性マウスは、糖転移酵素の転写が抑制されています。この現象は腎臓の近位尿細管上皮細胞直部でのみ起きている現象で、組織特異的制御が関わっています。転写因子がこの部分にのみ発現している可能性が考えられます。糖鎖は組織特異的発現制御を受けていることが良く知られていますが、その実体は限られた例でしか明らかにされておらず、この例はその代表的例になりました。

Gsl5の変異が進化の過程のどの辺で起きているか、米川先生らが集められた野性マウスを使って調べた結果、劣性遺伝子はアジアに分布する野生マウスが持ち、ヨーロッパ産野生マウスには優性の遺伝子の存在することが明らかになりました。マウスの亜種はむしろ劣性の遺伝子に近く、劣性の遺伝子の古いことが解ります。Gsl5の変異はマウスの祖先がヨーロッパとアジアに分かれ、ヨーロッパに移動した集団で起きた反復配列の重複であると理解できます。この反復配列がすでに尿細管で使われていた転写因子を利用することができる状況になった可能性が考えられます。もしそうであれば、他にも尿細管特異的発現制御を受けているタンパク質遺伝子の上流に同じ反復配列があるはずですが、見つかりません。しかし、考慮すべき問題があり即座に回答が得られない状況にあります。それは反復配列情報を解析するには注意が必要で、このことの反映か、マウスゲノムのデータベースには野生型マウスの配列としてABの一回の反復配列のみが公開されています。結論を得るには、注意深く見直す必要のあることを意味しています。さて、この機能獲得の変異が腎臓の機能に何らかの影響を与える可能性があるのでしょうか。近位尿細管に発現する糖タンパク質としてメガリンが知られています。メガリンは近位尿細管上皮細胞のアピカル膜に存在し、糸球体でろ過された原尿から、低分子量のタンパク質を非特異的に結合し、上皮細胞にエンドサイトーシスで取り込み、分解して、再利用する機構の受容体として機能します。メガリンはN-型糖鎖による修飾を受けると同時に、O-型糖鎖も持っていると考えられます。O-型糖鎖の一つと考えられるGalβ1-4(Fucα1-3)GlcNAcβ1-6(Galβ1-3)GalNAcα1-Ser/Thr糖鎖を認識する抗体が神奈木玲児先生の研究室で作製されており、この抗体をいただき、腎臓の組織やWestern法でタンパク質を調べてみると、Gsl5野生型遺伝子を持つマウスでは、抗体で染色されるメガリンが検出され、劣性型遺伝子を持つマウスのメガリンは染色されることが解かりました。それでは、Gsl5野生型遺伝子でGalβ1-3GalNAcα1-Ser/ThrのGalNAcから1-6分岐でGlcNAcが伸びることに生物学的な意味があるのでしょうか。精製したメガリンを使って、リガンドの一つretinol binding protein (RBP)の結合を測定したところ、野生型、劣性型メガリンともに、RBP結合親和性には差がなく、メガリンあたりの結合量が劣性型で低いことが見いだされました。野生型が過酷な環境下では優位にたてる可能性のあることが考えられます。

この例は、機能獲得の変異がマウスという種内でおきていることを意味します。このことは、進化を考えた場合、そう長くない時間のスケールで糖鎖構造に変化をもたらす遺伝子変異が起きていることを示しています。ヒトでの糖鎖関連の血液型の変異を考慮しても、糖鎖の変化をもたらす遺伝子変異はタンパク質の変異より頻繁に見られると考えられ、糖鎖が細胞の生死に直結する分子でないことのために、多くの変異を残して、多型が維持されていると考えられます。

ヒトに欠損する糖鎖

ヒトに戻ってみます。ヒトに見られず、他の動物種に見られる糖鎖の代用的なものに、フォルスマン抗原(GalNAcα1-3GalNAcβ1-3Galα1-4Galβ1-4Glcβ1-ceramide)、Galα1-3Gal抗原、N-グリコシルノラミン酸(NeuGc)含有糖鎖があります。いずれの場合も糖鎖構造を作る酵素の遺伝子変異がヒトの細胞にこれらの糖鎖を作らせない現象を引き起こしています。私達の研究で、ヒトでのNeuGc発現欠損は、CMP-N-アセチルノイラミン酸(CMP-NeuAc)をCMP-NeuGcに代謝する水酸化酵素遺伝子で見つかった92bpの欠損に原因のあることが明らかになりました。この変異は、チンパンジーでは起きていないことがVarkiらにより、明らかにされ、ヒトにのみあるAlu配列がこの欠損を引き起こした原因であることが報告されています。この変異によりもたらされたシアル酸糖鎖の欠如とシアル酸認識分子であるSiglecファミリー分子の変異、進化との関係がVarki研のAngataらによって報告されています。糖鎖の変化と糖鎖認識分子の多様化が進化の観点から論じられています。

糖鎖の進化

これらの糖鎖の変異は進化という時間軸から見たときに、何を我々に訴えているのでしょうか。現状の糖鎖生物学は新たな画期的展開をライフサイエンスに与えないという意見の研究者は確かにいますが、新しい事実が次々と発見され、糖鎖生物学は確実に進歩していると思います。問題は、他のライフサイエンスの分野と決定的に異なることとして、個別的であるということにあるのだと思われれます。統一原理を求め、それが美しいと感じる私達の理性にも原因があるのだと思われれます。個別の現象を明らかにする一方で、それを統合する考え方が創造されなければならないと思います。その際に、生命の時間軸、進化の問題がキイになると考えます。しかし、時間はあまり残されていないかもしれません。地球環境の急激な変化です。この変化に対応できる生物側の知恵の一つは糖鎖にあります。石油に変わるエネルギーとしてのエタノールは糖質・糖鎖から作られ、CO2はでんぶんやセルロースとして固定されます。動物細胞でも糖鎖の修飾はタンパク分子の安定化、熱感受性に影響を与えます。地球上の総ての生命にとって、当面する重大な危機に対処するために、糖鎖生物学の知識が決定的な役割を果たせると考えます。