

-千里ライフサイエンス新適塾-
「難病への挑戦」第35回会合

「第三の生命鎖、糖鎖の 作動原理を読み解く」

講師 門松 健治 (かどまつ けんじ)
名古屋大学大学院 医学系研究科
生物化学講座 分子生物学 教授

日時 2018年9月20日(木) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 6階 千里ルームA (18:00~19:00)
懇親会 6階 千里ルームB (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

【要 旨】

第三の生命鎖、糖鎖の作動原理を読み解く

門松 健治

RNA はセントラルドグマの中核を担い、リボザイムと総称される酵素機能を持ち、さらに相互作用する他の RNA やタンパク質の機能を調整する。このような多層的な機能を獲得したのは RNA というポリマーの物性によるところが大きいわけだが、そのお蔭でこのポリマーは生命に大きな可能性をもたらした。このようなポリマーは我々の体に大別して 3 種類ある。すなわち、ヌクレオチドの鎖の核酸 (DNA・RNA)、アミノ酸の鎖のタンパク質、そして単糖の鎖の糖鎖である。糖鎖が第三の生命鎖といわれる所以は、物質としてポリマーであるだけでなく、核酸やタンパク質と同様に多岐にわたる重要な生物学的機能を有することが明らかになってきたからである。

元来、我々の細胞の一つ一つは糖鎖の森に覆われている。従って、ウィルスの感染や細胞間相互作用などの場面で、細胞が他と最初に出会うのは糖鎖である。抗インフルエンザ薬や鎌状赤血球症治療薬の開発にはこのような糖鎖の機能解明が貢献した。また、筋ジストロフィーの病態解明で明らかになったのは糖鎖と細胞外マトリクスタンパク質の相互作用の重要性であり、一方、シナプス可塑性の機構解明には膜タンパク質と細胞外マトリクス糖鎖の相互作用の理解が重要であった。細胞膜の糖脂質が膜タンパク質の流動性を制御することも最近になって分かってきた。一方、細胞内タンパク質の糖修飾 *O*-GlcNAc 付加は、リン酸化やアセチル化と同等の強い影響をタンパク質機能に与えることが分かり、最もホットな研究分野のひとつに急成長している。また、セルロースは地球上に 1 兆トンが貯蔵される糖鎖 (多糖) であり、植物をまっすぐに支える骨格となる。

このように糖鎖の担う主な生物学的機能は、他の分子との結合・相互作用、付加したタンパク質の機能制御、そして植物等の骨格構成に分類・包括されると理解されてきた。それでは、糖鎖はタンパク質やステロイドのようにリガンドとして細胞シグナルを動かすことはできないのか？この大きな問いには最近まで明確な答えがなかったが、我々を含む複数の研究室によってそれが明らかになってきた。例えば以下のストーリーがある。神経組織損傷が起きるとコンドロイチン硫酸 (CS) の発現が誘導される。CS は 2 糖が繰り返す長大な糖鎖であり、軸索再生の重要な阻害分子である。これが神経細胞軸索先端の受容体型チロシンフォスファターゼ PTPR σ と結合すると、この受容体の単量体化を引き起こし、その結果コータクチンの脱リン酸化が起こる。コータクチンはアクチン重合を介してオートファゴソームとリソソームの融合に必須であることが知られている。従って CS と PTPR σ の結合はオートファゴソームとリソソームの融合を妨げることになる。その結果、軸索先端でのオートファジー流の中断が起こり、軸索先端は球状となり、軸索再生が阻害される。オートファジー流の中断は多くの神経変性疾患で観察される現象であり、上記のシグナリングの一部は神経変性疾患の病態形成にも重要である可能性がある。

このように糖鎖は生命を他のポリマーや分子とともに多層的複合的に制御する。その機能の真の理解までまだ道のりは遠いが、時代はやっとその入り口に立ちかけている。そしてそれが叶うとき我々は生命を語るができる。

【講師略歴】

1. 学歴・職歴

昭和 57 年	福岡市立こども病院医員、九州大学医学部附属病院医員 (小児外科)
昭和 63 年	鹿児島大学医学部助手 (第二生化学)
平成元年	九州大学医学部附属病院医員 (小児外科)
平成 2 年	鹿児島大学医学部助手 (第二生化学)
平成 5 年	名古屋大学医学部助手、講師、助教授 (第一生化学)
平成 12 年	名古屋大学大学院医学系研究科助教授 (生物化学講座分子生物学分野：名称変更)
平成 16 年	同上 教授
平成 27 年	名古屋大学予防早期医療創成センター長
平成 29 年	名古屋大学大学院医学系研究科 研究科長
平成 28-30 年	Advances in Neuroblastoma Research Association, Asia/Australia/Africa representative
平成 30 年	Journal of Biochemistry, Editor-in-Chief

2. 受賞歴

平成 9 年	日本生化学会奨励賞
平成 13 年	Folkert Belzer Award (Liu 博士らと共同)

【主要論文】

1. Tsubota S, Kishida S, Shimamura T, Ohira M, Yamashita S, Cao D, Kiyonari S, Ushijima T, Kadomatsu K. PRC2-Mediated Transcriptomic Alterations at the Embryonic Stage Govern Tumorigenesis and Clinical Outcome in MYCN-Driven Neuroblastoma. *Cancer Res.* 77, 5259-71, 2017
2. Mu P, Akashi T, Lu F, Kishida S, Kadomatsu K. A novel nuclear complex of DRR1, F-actin and COMMD1 involved in NF- κ B degradation and cell growth suppression in neuroblastoma. *Oncogene.* 36, 5745-56, 2017
3. Zhang Z, Takeda-Uchimura Y, Foyez T, Ohtake-Niimi S, Narentuya, Akatsu H, Nishitsuji K, Michikawa M, Wyss-Coray T, Kadomatsu K, Uchimura K. Deficiency of a sulfotransferase for sialic acid-modified glycans mitigates Alzheimer's pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 114, E2947-E2954, 2017
4. Sakamoto K, Kadomatsu K. Mechanisms of axon regeneration: The significance of proteoglycans. *Biochim Biophys Acta.* (1861):2435-2441, 2017

5. Maeda K, Kosugi T, Sato W, Kojima H, Sato Y, Kamimura D, Kato N, Tsuboi N, Yuzawa Y, Matsuo S, Murakami M, Maruyama S, Kadomatsu K. CD147/basigin limits lupus nephritis and Th17 cell differentiation in mice by inhibiting the interleukin-6/STAT-3 pathway. *Arthritis Rheumatol.* 67, 2185-95, 2015
6. Sato Y, Sato W, Maruyama S, Wilcox CS, Falck JR, Masuda T, Kosugi T, Kojima H, Maeda K, Furuhashi K, Ando M, Imai E, Matsuo S, Kadomatsu K. Midkine Regulates BP through Cytochrome P450-Derived Eicosanoids. *J Am Soc Nephrol.* 26, 1806-15, 2015
7. Kishida S, Mu P, Miyakawa S, Fujiwara M, Abe T, Sakamoto K, Onishi A, Nakamura Y, Kadomatsu K. Midkine Promotes Neuroblastoma through Notch2 Signaling. *Cancer Res.* 73, 1318-27, 2013.
8. Sakai K, Yamamoto A, Matsubara K, Nakamura S, Naruse M, Yamagata M, Sakamoto K, Tauchi R, Wakao N, Imagama S, Hibi H, Kadomatsu K, Ishiguro N, Ueda M. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. *J Clin Invest.* (122):80-90, 2012
9. Imagama S, Sakamoto K, Tauchi R, Shinjo R, Ohgomori T, Ito Z, Zhang H, Nishida Y, Asami N, Takeshita S, Sugiura N, Watanabe H, Yamashita T, Ishiguro N, Matsuyama Y, Kadomatsu K. Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. *J Neurosci.* (31):17091-102, 2011
10. Ito Z, Sakamoto K, Imagama S, Matsuyama Y, Zhang H, Hirano K, Ando K, Yamashita T, Ishiguro N, Kadomatsu K. N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-1-deficient mice show better functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci.* (30):5937-47, 2010

◇ 著作権法に基づき、講演の映像・音声、ならびに講演要旨は、ブログ・SNS への掲載等へ、複製または転用するなど、二次利用することを禁じます。