



細胞は生きるも死ぬも糖鎖次第

—— 山形研究室～生体分子工学科 ——



山形 達也 教授

“糖鎖”という言葉聞いたことのある人は少ないのではないだろうか。用語辞典や辞書などを調べても糖鎖は記載されていないので無理もないかもしれない。しかし糖鎖は生命が存続する上で欠かすことのできない重要な物質なのだ。一口で言ってしまうえば糖鎖とは多数の糖がつながったものである。糖とは高校の化学の時間に習ったあの炭素が五角形や六角形につながったものである。化学とあまり関係のない類や学科に所属している人の中には、すでに過去の話になってしまった人もいるかもしれないが…。



糖鎖は細胞の“顔”である

私たちの体は60兆個もの細胞から構成されている。これほど多数の細胞が一つの個体にまとまって存在するためには、当然ながら一つ一つの細胞がお互いにコミュニケーションをとることが必要になってくる。人間の社会ではそれを構成する個人が互いにコミュニケーションをとりあって互いの利害の調整を行うことで営まれている。細胞の世界でもこれと同じように、細胞はお互いを確認しあい、細胞接着や機能調節や情報伝達を行うことで生き延びているのである。では、そのメカニズムについて説明していくことにしよう。

図1のように細胞の表面にはリン脂質からできた細胞膜がある。リン脂質というのは、ジアシルグリセロールなどの脂質の水酸基がリン酸化された物質である。そして細胞膜を貫通するようにタンパク質が存在しており、細胞外にのびる部分にはまず例外なく糖鎖が付いている。同じように、セラミドという脂質にも糖鎖が付いていて、この糖鎖は細胞表面へ延びている。糖鎖というのは、たくさんの糖が水酸基の脱水反応によって結合するグリコシド結合で連なってできたものである。

糖鎖は細胞表面に存在しているが、細胞外マト

リックスにも存在している。細胞外マトリックスというのは細胞と細胞の間の構造を言う。細胞と細胞の間と聞いて、そんな隙間なんてどこにあるのだらうと思うかもしれないが、実は皮膚などの上皮組織以外の組織では細胞は互いに離れて存在しているのである。そしてこれら糖が細胞認識に重要な役割を果たしている。日常生活において糖といえば砂糖などの甘い調味料を思い浮かべる。しかし現代の生物学において糖といえば細胞のコミュニケーションに大きな影響を与える物質が連

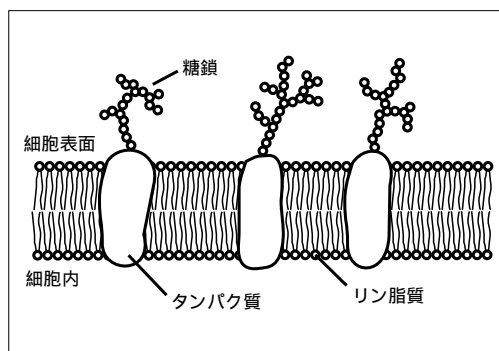
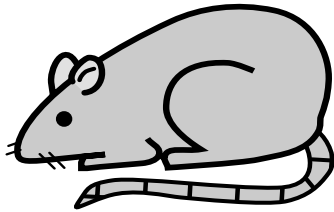


図1 細胞膜の構造



想される。糖は体を構成している物質の中ではタンパク質や遺伝子と同じくらい重要な働きをしているのである。では糖が具体的にはどのようにして細胞認識に関わっているのかを説明していくことにしよう。

私たちは自分以外の人を見分けるとき、どこを見て区別しているだろうか。大抵の人は顔を見てその人が誰であるかを判断していることだろう。細胞が他の細胞を認識するときもこれと同様である。実は細胞にも“顔”があるのだ。そして細胞は相手の顔を見て判断している。もちろん人の顔のように目や鼻や口が付いているわけではない。しかし細胞表面の糖鎖の付きかた云々で認識していることから糖鎖生物学の専門家の間ではこれを“細胞の顔”と呼んでいる。

糖鎖の形は人間の顔のようにそれぞれ異なっているわけではなく種類は限られている。しかし、糖はグリコシド結合に関連する水酸基を1分子中に複数持っているためにあらゆる方向に結合する可能性を秘めており、様々な情報を表すことができるのである。私たちが英文を書くときに使用することのできる文字は数十種類と限られているが、それだけでもうまく組み合わせることによってあらゆる情報を記述できるのと同じことだ。

例えば細胞膜を貫通して存在しているセレクチンというタンパク質は、こうした糖鎖の空間的配置の違い、糖鎖の種類や数を認識することによって細胞の行き先に関する情報を読み取り、細胞の動きを制御している。炎症が起こったときにリンパ球は炎症部にくっついて炎症を抑えるが、くっつく位置を指定するのにこのメカニズムが利用されているのである。だが、糖がどういう配置をとったときにどのような相互作用が起こり、どのような認識が行われているかについての細かいメ

カニズムはまだよく分かっていない。

さて、ここで細胞の表面や細胞外マトリックスに存在する糖鎖がどのようにして生成されるかについて触れることにする。遺伝子は主にDNAからできているが、細胞分裂の時にDNAは新しい細胞に正確にコピーされ、その細胞を生成していくための設計図となることは誰もが知っていることであろう。設計図を基に物質が作られることはごく普通のことである。しかし糖鎖の場合は事情がちょっと違う。面白いことに様々な情報を握っている糖に関する完全な情報はDNAにも他のどこにも書かれていないのだ。

では糖鎖は全くいい加減に作られるのかというと実はそうでもない。糖鎖は糖転移酵素という酵素が糖を一つずつ付けていくことによってできあがる。糖転移酵素についての情報はDNA上に書かれているし、糖がどこのタンパク質のどの部分に付くかも正確に指定されている。しかし先ほども述べた通り、ちゃんとした設計図なしで作っているためにできた糖鎖の構造は少しずつ違っている。たとえ全く同じ位置に付く糖鎖をある一つの細胞が作ったとしても、少しずつ違う構造を持つ糖鎖ができてしまうのだ。このように糖鎖はファジーな構造を持つため、これらの構造は総称してグライコフォームと呼ばれる。

さて、糖鎖は糖転移酵素によって作られるが、この酵素が生成されるかどうかは遺伝子が細胞の周りの環境に応じて制御している。そして面白いことに、糖転移酵素と環境との相談の結果作られた糖鎖は下剋上のようなことをする。というのも、作られた糖鎖が今度は環境からの信号を受け



取って最終的には細胞に伝え、細胞がこの信号を元にして遺伝子の働きの制御を行っているからだ。DNAの直接支配になくファジーな構造の糖鎖に細胞の生命が託されているというのは実に興味深いことである。

では、どうしてこうしたファジーなものを研究対象するのかという疑問が浮かんでくるが、それを研究することによって最終的には生命を知るのが目標、と先生はおっしゃる。それが分かれば最終的には有用なことが出来てくるのではないかというコンセプトである。

例えば大腸菌O-157の対策にしてもガンの転移の対策にしてもこの研究が完成すれば講じられるかもしれないということだ。今年の夏に岡山で死者を出したのに始まり、その後も各地で猛威を振るったO-157は記憶に新しい。O-157は体内でべ

ロトキシンという毒素を出し、これが体内の細胞表面にある糖鎖にくっついて悪さをする。糖鎖に毒素がくっつくメカニズムさえ分かればO-157を恐れる必要なんてなくなるかもしれないのだ。

深刻な現代病の一つであるガンにしても同じことだ。ガンの転移が糖鎖を認識して行われていることも今までの研究結果から考えると確からしいので、詳しいメカニズムを知り、それを抑えることに成功すればガンの転移を防ぐことも夢ではないのだ。

つまり、こうしたベーシックな部分の研究は無限の可能性を生み出すのだ。しかし、この手の研究は薬学などの応用的な研究とは違って、誰にでも理解されるような目に見える形の結果が出ないのが大変なところだそう。



付け方が決め手～糖脂質にメスを入れる

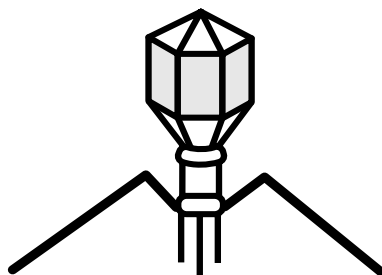
1970年代中頃にDNAの組み替え技術が始まり、研究者たちはタンパク質を大腸菌に作らせることで欲しいタンパク質を好きなように得ることができるようになった。しかし、できたタンパク質は生体物質としては全く機能しないものであったため研究者たちは驚いた。そして研究を重ねた結果、大腸菌には作ったタンパク質に糖鎖を付ける能力がないこと、生体を構成するほとんどのタンパク質には糖鎖が付いていることが分かった。

このように糖鎖にタンパク質や脂質が付いたものは複合糖質と呼ばれるが、糖鎖にタンパク質が付いたものを糖タンパク質と呼ぶ。通常、糖タンパク質についている糖鎖の分子量は1本あたり大体2,000～3,000であるが、時には分子量20,000位の糖鎖がたくさん付いていて、糖鎖のほうが重要な役割を果たしているものもある。このような糖タンパク質を特にプロテオグリカンと呼ぶ。また糖鎖に脂質が付いているものを糖脂質というが、山形研究室では主に糖脂質とプロテオグリカンについて研究している。

ここで糖鎖についてのもう少し詳しい説明をつけ加えることにしよう。糖には多くの種類があるが糖鎖を構成する糖の種類は限られている。そして、これらの糖が互いにグリコシド結合によってつながり、鎖のように長く延びていることは前に

も説明したが、実はそのつながり方にも特徴があるのだ。デンプンやセルロースのように結合に使われる水酸基の位置が決まっているためにらせん構造をとったり直線構造をとったり、規則的な配列になっているものもある。一方で結合に使われる水酸基が決まっていないため一つの糖から複数の糖がつながることもある。このような糖鎖は分岐構造を持っている。ところがタンパク質ではペプチド結合が分岐することは決してありえない。このことから糖鎖が如何に多彩な構造をとり得るかがよく分かることだろう。

さて、糖脂質は細胞の表面に存在していて細胞認識や細胞自身の機能調節に役立っている。しかし、どうしてそういう機能をするのかは分かっていない。そして、それを知るために研究を続けて



いるわけだ。これらのメカニズムを解析するためには、まず糖鎖をタンパク質や脂質から切り離すことがどうしても必要になってくる。

糖脂質の中にガングリオシドと呼ばれるものがある。ガングリオシドというのはGM1やGM2などの糖脂質の総称で、シアル酸という酸を含み、脳(ganglion)に多く含まれているためこう呼ばれている。以前からガングリオシドをある酵素に加えたら酵素活性が抑えられたり活性化されたりすることは知られていた。だが、こうした事実を並べただけではとても研究と呼ぶには値しない。研究と呼ぶには活性化のメカニズムを解明しなければならないのだ。そして、このメカニズムを解明するためにはガングリオシドの構造はもちろんのこと、相手の分子の構造も知らなくてはならない。なぜなら影響というのは相手の物質あつてのもので、片方の物質の構造を知っただけでは決して本質は解明できないからである。

ある物質Aとそれによって影響を受ける別の物質Bが近くに存在していれば、それらの物質は相互作用を及ぼしあう。この性質を利用すれば欲しい

物質が取り出せるのではないかと、という考えからアフィニティークロマトグラフィという手法が生まれた。具体的にはアフィニティカラムというゲルにAを固定化したものを作っておいて、これに欲しい物質であるBが含まれた物質を可溶化した溶液を流すことによってBを得るという手法で、1960年代の終わりに世の中に広まり始めた。そして、このことを利用すればガングリオシドが細胞分化を制御するメカニズムを解明することも可能なのではないかという発想から各地で研究が続けられた。それ以前にもアフィニティークロマトグラフィによる様々な発見はあったが、ガングリオシドに関してはうまくいっていなかった。そこで山形研究室でもガングリオシドについての研究を進めていた。山形研究室ではネズミの脳をつぶした後、遠心分離法によりその中の細胞膜やミトコンドリアやゴルジ体など、この研究には関係のない物質を除いたものを作った。そしてアフィニティークロマトグラフィを試してみた。その結果、見事にカルモジュリンという物質を捕らえることに成功したのである。先生はガングリオシドの付け方

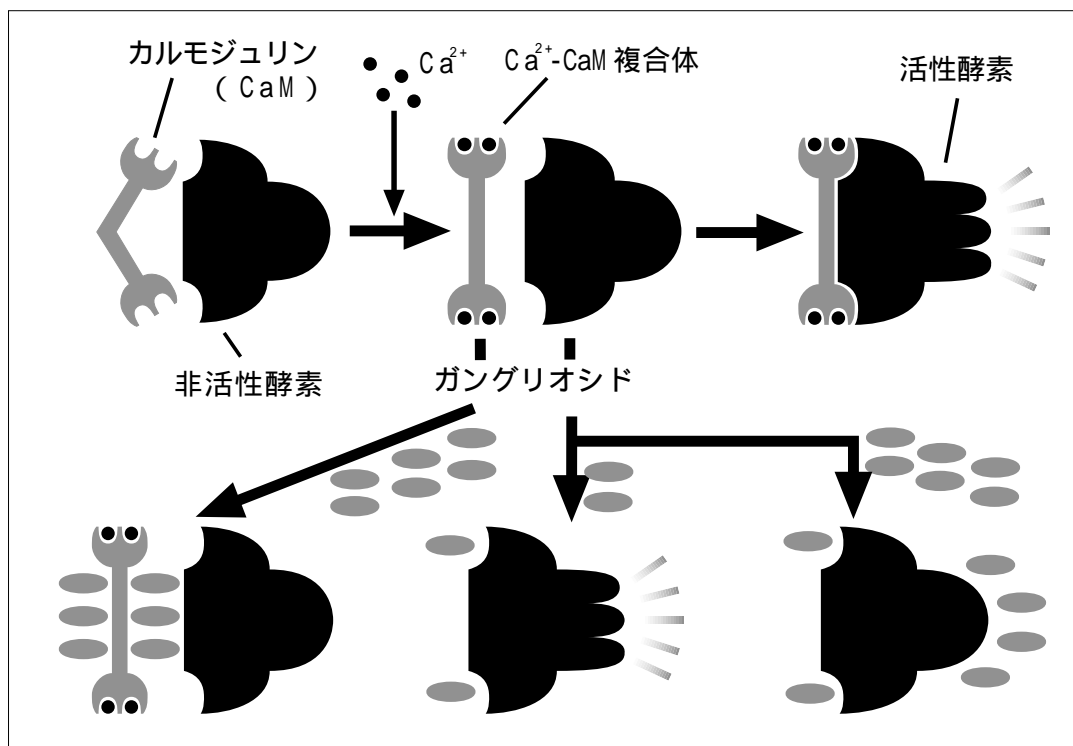


図2 酵素活性のメカニズム

が良かったのが成功の理由とおっしゃっていた。

山形研究室で見事発見されたカルモジュリンについての説明を加えていくことにしよう。私たちは外からの情報を目や鼻や耳などから取り入れている。では、細胞は外部からの信号をどのように受容しているのだろうか。これに大きな影響を与えているのがカルシウム受容タンパク質と呼ばれるタンパク質で、カルモジュリンもそのうちの一つである。カルシウム受容タンパク質の主な働きは2つあり、細胞内のカルシウム濃度の変化に応じてカルシウムと結合すること、カルシウムと結合した状態で細胞内の特定のタンパク質と結合して活性化させることである。カルモジュリンという物質自体は1970年代に既に発見されていて、次のようなことが分かっていた。

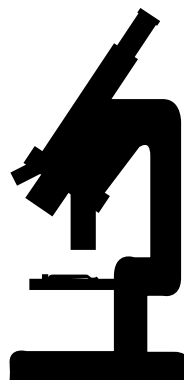
カルモジュリンは全ての真核生物の細胞内に存在するが、どの動物のカルモジュリンでもアミノ酸配列が非常によく保存されている。分子量17,000とタンパク質にしては小さな物質で、1分子中に4個のカルシウムと結合し得る部位を持つ。そして細胞内でのカルシウム濃度の変動をシグナルとして受け取ると、カルモジュリン自身の構造を変えて酵素を活性化させることにより受け取ったシグナルを伝えるという機能を果たしている。この作用は細胞の増殖や細胞周期の調節、細胞の癌化や老化など広範囲にわたっている。

分子レベルで見ると、カルモジュリンは細胞内のカルシウム濃度が高くなると図2のようにカルシウムが結合して形状が変わる。カルモジュリンで活性化される酵素、つまりカルモジュリン依存性酵素はカルシウムが結合する前の形状のカルモジュリンとはくっつかないが形状が変わった後はくっつくようになる。そしてこの酵素がカルモジュリンにくっつくことによって今度は酵素の形状が変わって活性化されることが分かっていた。

山形研究室で見つけたのは活性化されたカルモ

ジュリンとガングリオシドとがくっつくことにより、カルモジュリンがカルモジュリン依存性酵素とは反応しなくなることである。さらに見つけたことは、カルモジュリンが存在しない時でもカルモジュリン依存性酵素はガングリオシドによって活性化されるということである。これはガングリオシドの濃度が低いときの話で、ガングリオシド濃度が高くなると逆に酵素活性は阻害されてしまう。この研究から、ガングリオシドがカルモジュリン依存性酵素の特定の位置と特異的に結合することを先生は発見された。このことはガングリオシドを用いてこれと特異的に反応するペプチド配列を調べていけばガングリオシドの種類と同じ数だけペプチド配列が見つかるに違いないということを表している。先生は、まだ見つかっていないペプチド配列を発見することも可能ではないかと研究の夢を膨らませていらっしゃる。

このように山形研究室では糖のつながりの働きを調べることを根本とした研究を進めており、他にはガングリオシドとペプチドとの関係などについても研究をしている。今後の課題としては、糖鎖の付き方と認識の違いを調べること、糖鎖の持つ情報が細胞に伝わるメカニズムを調べることなどである。



糖鎖生物学(Glycobiology)は約10年前に始まった新しい学問であるが、こうした研究が無限の可能性を生み出すと知ってしまったのは、ちょっと見過ごすわけにはいかないであろう。

先生はTIGG(Trends In Glycoscience and Glycotechnology)という英日二ヶ国語による国際

雑誌の編集長をなさっており、同志と研究の成果を交換しあったりしているそうだ。

最後に、お忙しい中、快く取材に応じてくださり、基礎知識の乏しい私たちに丁寧に説明して下さった山形先生に感謝します。

(佐々田 泰行)