【特別推進研究】

理工系（化学）

研究課題名　　小胞体糖修飾の統合的ケミカルバイオロジー

理化学研究所・伊藤細胞制御化学研究室・主任研究員　　伊藤（いとう）　幸成（ゆきしげ）

研究課題番号：　16H06290　研究者番号：80168385
研　究　分　野：　生体関連化学
キ ー ワ ー ド：　糖質関連化学・糖鎖工学、糖タンパク質、糖脂質、小胞体

【研究の背景・目的】

小胞体は翻訳時・翻訳後修飾として特に重要な N-グリコシル化の場でもあるが、これ以外にも様々な糖修飾が知られている。最近になり C-マンノシル化という特異な構造の存在が明らかにされ、その生物機能の解明に興味が持たれる。小胞体において、N-グリコシル化はタンパク質のフォールディングを促進し、その度合いを反映するタグとして働いている。そこにおいて、様々なレクチン、酵素が密接に連携し総合的に働く糖タンパク質「品質管理」機構が存在し、フォールディング中のタンパク質に付加されている多様な構造の「高マンノース型」糖鎖がシグナル分子として機能している。一方、トリプトファンの側鎖 C-マンノシル化の生物機能、特にタンパクにおける役割は謎に包まれていたが、最近になり、自然免疫シグナル制御に加えてタンパク質の品質管理機構への関与が示唆されている。

小胞体は脂質の合成を司る場でもある。最近、コレステリルグルコシド、ホスファチジルグルコシド(PtdGlc)など新たなタイプのグルコース含有脂質が脳組織中に見いだされ、その機能に興味が持たれている。ごく最近になり、PtdGlc のリゾ体 (LPG) が G タンパク質共役受容体 (GPR55) を活性化し、神経細胞軸索ガイダンスにおけるシグナルとなっていることが明らかにされた。

本課題は、小胞体において生み出され機能する様々な糖修飾（タンパク質 N-グリコシル化、C-マンノシル化、脂質のグルコシル化）を対象に、共通原理を探る。これらが小胞体において担うシグナリング機能を解明すると共に創薬基盤研究に展開させる。研究を遂行する上で独自性の高い手法が確立されており、これらが本研究の基盤となる。

具体的には以下を主な実施項目として研究を行う。

1. 小胞体内タンパク質フォールディング制御機構における糖鎖の役割
2. 小胞体内グルコシル化の機能解析
3. 新規なリゾホスファチジルグルコシド関連分子の創製による細胞機能調節
4. C-マンノシル化糖修飾の生物機能とタンパク質品質管理機構との関連

【研究の方法】

主たる要素技術として１）小胞体型糖鎖の網羅的合成、２）糖タンパク質の化学的全合成、３）小胞体タンパク質の発現系、３）小胞体内糖鎖プロセシング・相互作用の解析系、４）C-結合型マンノース含有ペプチドの合成法、５）抗 C-マンノシルトリプトファン抗体、６）PtdGlc、リゾ体（LPG）及びそれらの類縁体の合成、７）PtdGlc 特異的抗体を活用し、研究を推進する。

それに加えて新たな手法開発の試みを行い、より精密な機能解析にフィードバックさせる。例えば、合成糖タンパク質の擬鏡像体結晶化、新規な糖鎖－タンパク質相互作用検出系等について検討を行う。また、糖鎖の合成については、組織内の連携によって安定的に試料を供給する体制を作る。

【期待される成果と意義】

本課題は、小胞体において生み出され機能する様々な糖質シグナルを解明するものである。本組織でこれまで築き上げた複合糖質合成化学の実績を基に、糖タンパク質・糖脂質横断的な新しい領域を創成するとともに、新たな細胞機能制御分子を創製する。

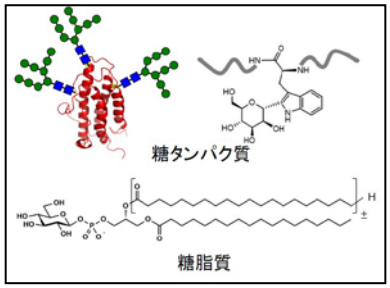

図１．小胞体における糖修飾

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Y. Ito, Y. Takeda, A. Seko, M. Izumi, Y. Kajihara “Functional anaylsis of endoplasmic reticulum glucosyltransferase (UGGT): Synthetic chemistry’s initiative in glycobiology”, *Semin. Cell Dev. Biol.*, **41**, 90-98 (2015)
・ A. T. Guy, Y. Nagatsuka, N. Ooashi, M. Inoue, A. Nakata, P. Greimel, A. Inoue, T. Nabetani, A. Murayama, K. Ohta, Y. Ito, J. Aoki, Y. Hirabayashi, H. Kamiguchi “Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord”, *Science*, **349,** 974-977 (2015)

【研究期間と研究経費】

平成２８年度－３２年度　319,400 千円

【ホームページ等】

http://www.riken.jp/research/labs/chief/synth_cell_chem/ （yukito@riken.jp）