

## 【基盤研究(S)】

### 大区分G



## 研究課題名 糖アルコールリン酸修飾のバイオロジー

東京都健康長寿医療センター・

東京都健康長寿医療センター研究所・シニアフェロー

えんどう たまお  
遠藤 玉夫

研究課題番号：19H05648 研究者番号：30168827

キーワード：糖鎖、糖アルコールリン酸、翻訳後修飾

### 【研究の背景・目的】

糖鎖は、細胞表面や細胞間に存在する多くの分子の機能制御を司る重要な翻訳後修飾体のひとつであり、分子間の相互作用や細胞間情報伝達などにおいて多様な生理機能を発揮する。我々は、哺乳類の糖鎖に糖アルコールリン酸（リビトールリン酸、グリセロールリン酸）という新たな翻訳後修飾体を発見した（文献 1,3）。さらにその修飾に関わる一連の酵素群を同定した。その結果、リビトールリン酸修飾の異常が先天性筋ジストロフィー症や滑脳症など重篤な疾患の原因となることが明らかとなった（文献 1,2）。

一般的に糖鎖は、単糖がグリコシド結合により繋がったものであるが、糖アルコールリン酸修飾は、リビトールあるいはグリセロールがリン酸を介して糖に結合するリン酸ジエステル結合である。こうした糖アルコールリン酸による修飾は、これまで細菌類の細胞壁成分としては知られていたが、哺乳類では初めての発見であった。細菌類とは異なる形で哺乳類に保存されており、しかも重篤な疾患に関わる修飾体として存在していたことは驚くべきことであった。しかし、哺乳類における糖アルコールリン酸の前駆体や代謝経路などの基礎的な情報やリン酸ジエステル結合を利用して糖鎖に結合するメリットなどは不明である。本研究では、新たな翻訳後修飾体としての糖アルコールリン酸の生物学的意義を確立することを目的とする。

### 【研究の方法】

本研究では、以下の5点に焦点を当て研究を推進する。

①物理化学的特性：糖アルコールリン酸を含むモデル糖鎖を有機化学的に合成し、物理化学的手法および計算科学を駆使し動的立体構造を解析する。

②修飾メカニズム：糖アルコールリン酸修飾に関わる酵素の構造生物学により修飾反応の分子メカニズムを解明する。

③代謝経路：糖アルコールリン酸の前駆体の生合成・代謝に関わる酵素を生化学的に同定する。

④修飾標的分子：抗体・レクチン様分子やケミカルバイオロジーにより糖アルコールリン酸修飾の特異的検出法を開発する。

⑤生物学的意義：遺伝子組み換えにより糖アルコールリン酸を欠損した細胞や動物を作製し、生物機能への影響や疾患との関連を解析する。

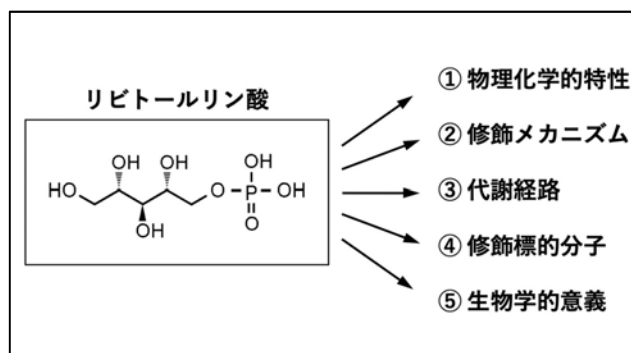


図 研究項目

### 【期待される成果と意義】

本研究により、哺乳類における新たな翻訳後修飾体である糖アルコールリン酸の生物学的意義を統合的・多階層的に明らかにし、翻訳後修飾の学術的理解を深め、基礎生物学分野の発展に貢献することが期待される。さらに、先天性筋ジストロフィー症という難病の克服に向けた基礎的知見が得られることで、病態解明や治療法開発などへの波及効果も得られ、社会的貢献も期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kanagawa M. et al. (2016) Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep.*, 14, 2209-2223
2. Kuwabara N. et al (2016) Carbohydrate-binding domain of the POMGnT1 stem region modulates O-mannosylation sites of  $\alpha$ -dystroglycan. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 113, 9280-9285
3. Imae R. et al. (2018) CDP-glycerol inhibits the synthesis of the functional O-mannosyl glycan of  $\alpha$ -dystroglycan. *J. Biol. Chem.*, 293, 12186-12198

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度  
135,000 千円

### 【ホームページ等】

<https://www.tmghig.jp/research/>