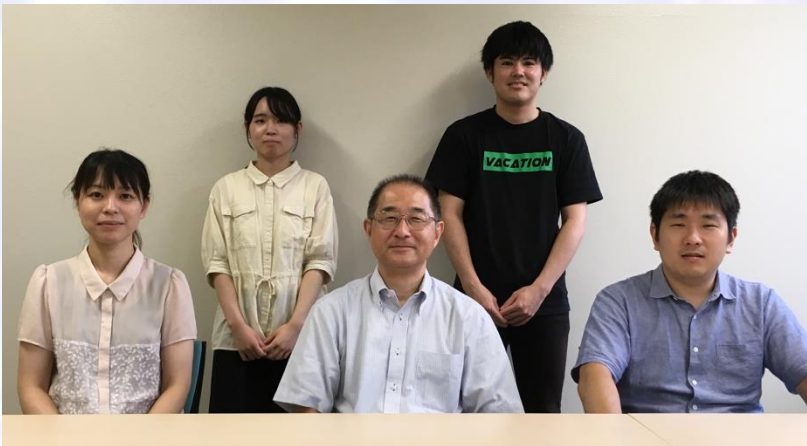


# 合成糖鎖を用いる生体制御機構の解明



研究室メンバー  
(2020年7月)

田村 純一

農学部 教授

武田 (奥田) 尚子

農学部 プロジェクト研究員

田村 敬裕

連合農学研究科 博士課程2年

九里 幸汰

農学部 生命環境農学科4年

美船 好香

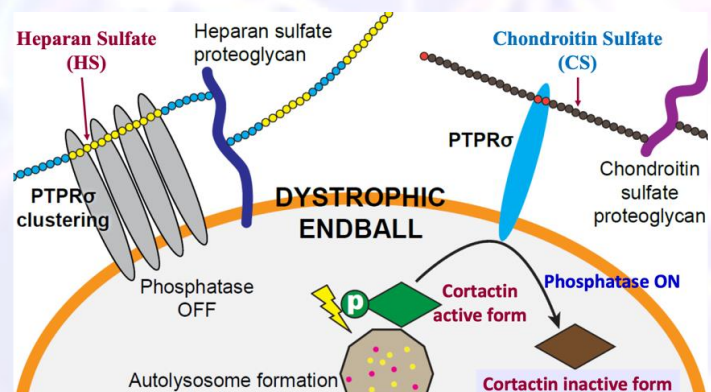
農学部 生命環境農学科4年

## 研究概要

### 糖鎖機能の解明に寄与

- 糖鎖は生体機能を制御する分子としてたいへん重要ですが、これまではその実証に構造的に不均一な天然糖鎖が用いられており、微細構造の関与する生体機構の解明に明確な答が得られていません。一方、化学合成した糖鎖は構造的に正確かつ均一で、必要に応じて量産できる長所があります。適切な用途のため、あるいは機能向上を目的にしたり作用機作を明らかにするため、構造の一部を改変した糖鎖を合成できることも可能です。
- 本研究では、合成的に困難な多くの硫酸化糖鎖を中心に、その効率的な合成に成功し、生化学的機能解明のプロープとして糖鎖機能を解明しました。

サプリメントで有名なコンドロイチン硫酸 (CS) は多糖の一種です。生体内ではコアタンパク質に糖が一つずつ直列に付加されて長い糖鎖となり、コアタンパク質に複数結合してプロテオグリカンという分子を形成します。糖鎖伸長の間糖鎖は様々なパターンで硫酸化されます。このようにしてCS糖鎖上に形成される硫酸エステルが生化学的な機能発現を制御します。

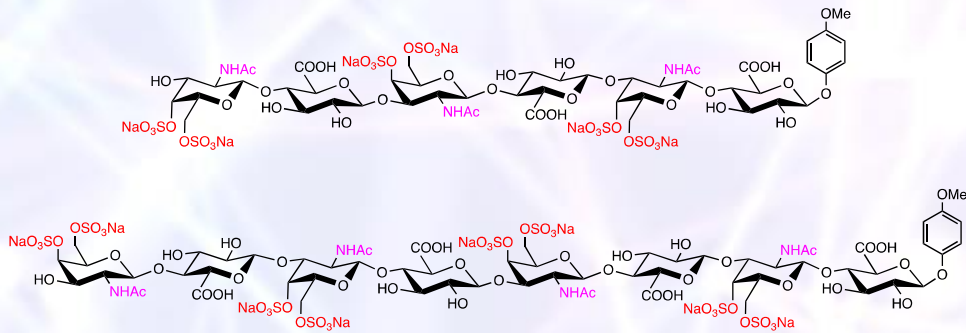


文献(2)の図を一部改変

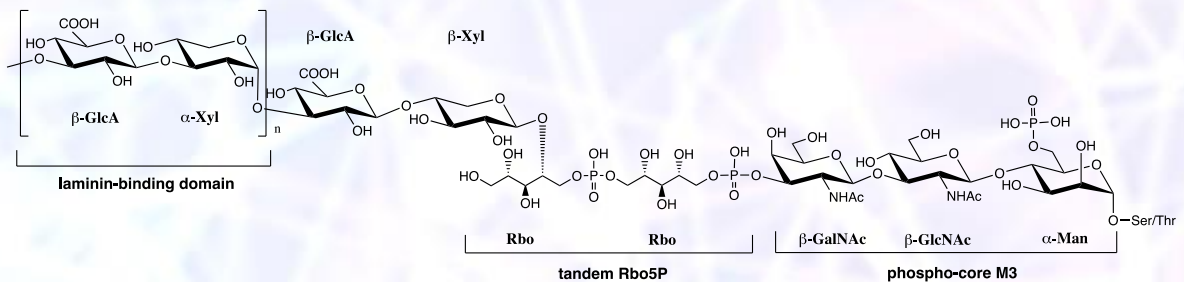
(原図 <https://www.nature.com/articles/s41589-019-0274-x>)

事故などで脊椎を損傷して下半身不随になるのは、損傷部位に形成されるCSやケラタン硫酸が、損傷した脊椎の神経軸索の再伸長を妨げているからです。しかし類似の硫酸化多糖であるヘパラン硫酸 (HS) は逆の作用を示します。CSは神経細胞表面にあるPTPR $\sigma$ と結合することでCortactinを脱リン酸化します。リン酸化Cortactinはオートファジーを完了させるのに必要な分子ですが、これが阻害されるため、本来再生能力のある軸索の末端をDystrophic Endballと呼ばれる異常構造に変化させてしまい、再生を止めてしまいます。一方、HSもPTPR $\sigma$ と結合しますが、その際PTPR $\sigma$ はクラスター化され、脱リン酸化の指令が出ません。鳥取大学、名古屋大学、中央研究院 (台湾) の共同研究により、当研究室で化学合成したCSオリゴ糖 (次ページ、文献1) を用い、軸索再生におけるCSとHSの相反する機能を初めて分子レベルで証明しました (文献2)。CSとHSのわずかな分子構造の違いが、真反対の指令を送っていたわけです。

また、これらのCS糖鎖は企業との共同研究を通じて、関節炎の治癒にも効果があることが証明されました (文献3)。医学領域への波及的な展開が期待されています。



筋肉組織では糖鎖が重要な部分を占めています。以下は筋組織を連結している糖鎖で、この生合成ができないと筋組織は破綻します。福山型筋ジストロフィー症はこれらの糖鎖の生合成にかかる糖転移酵素の異常に起因します。その改善・治療のため、糖鎖を別途正確に化学合成して投与することを考えました。これまでに糖鎖の重要な部分の合成を完了し(文献4)、治療に向けた糖鎖合成を進めています。



糖鎖合成以外の研究として、天然に存在する様々な微細構造を持つCSを単離し構造決定しています。これまでに動物の種や部位、あるいは成長時期によってCSの含有濃度や硫酸化パターンが劇的に変化することを明らかにしました(文献5)。未利用資源といえる魚介類不可食部や鹿や猪などの駆除獣の廃棄部位に含まれるCSの持つ意味や機能を解明し、医薬品やサプリメントなどへの応用を研究しています。



鳥取県若桜町で捕獲された鹿のツノ (左) と韓国で飼育された鹿のツノ (右)

#### 文献

- (1) J. Tamura, Y. Nakada, K. Taniguchi, M. Yamane, Synthesis of chondroitin sulfate E octasaccharide in a repeating region involving an acetamide auxiliary. *Carbohydr. Res.*, **343**, 39-47 (2008).
- (2) K. Sakamoto, T. Ozaki, Y.-C. Ko, C.-F. Tsai, Y. Gong, M. Morozumi, Y. Ishikawa, K. Uchimura, S. Nadanaka, H. Kitagawa, M. M. L. Zulueta, A. Bandaru, J. Tamura, S.-C. Hung, K. Kadomatsu Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR  $\sigma$ -cortactin axis. *Nat. Chem. Biol.*, **15** (7), 699-709 (2019).
- (3) T. Matsumoto, A. Takahashi, A. Higuchi, K. Taniguchi-Morita, M. Miyasaka, J. Tamura, Anti-arthritis activity of synthesized chondroitin sulfate E hexasaccharide. *Arznei. Forsch. Drug Res.*, **60** (12), 754-759 (2010).
- (4) Regio- and stereo-controlled synthesis of  $\beta$ -Xyl(1-4)Rbo-5P1-Rbo, the partial structure of *O*-mannosyl glycan. T. Tamura, J. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **60**, 465-468 (2019).
- (5) N. Takeda-Okuda, S. Mizumoto, Z. Zhang, S.-K. Kim, C.-H. Lee, B.-T. Jeon, Y. Z. Hosaka, K. Kadomatsu, S. Yamada, J. Tamura, Compositional analysis of glycosaminoglycan family in velvet antlers of Sika deer (*Cervus nippon*) at different growing stages. *Glycoconj. J.*, **36** (2), 127-139 (2019).