

Notch シグナルと血管形成に関与する 糖修飾 O-結合型 N-アセチルグルコサミンの発見 - アダムズ・オリバー症候群など先天性疾患の発症メカニズムの解明、 腫瘍疾患の治療法開発に期待 -

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）機能分子制御学の澤口翔伍大学院生、小川光貴研究員、岡島徹也教授らの研究グループは、米国アルバート・アインシュタイン医科大学の Pamela Stanley 教授と自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンターの加藤晃一教授らの研究グループとの共同研究で、Notch 受容体^{*1}の糖修飾として知られている O-結合型 N-アセチルグルコサミン（以下、O-GlcNAc^{*2}）が、Notch 受容体のリガンドの 1 つである Delta-like による Notch シグナルの活性化を促進することを明らかにしました。

糖によるタンパク質の修飾は、様々なタンパク質の機能に重要な役割を果たしています。特に、Notch 受容体は、細胞外の領域に多様な糖修飾を受けることが知られています。Notch 受容体は、細胞間のシグナル伝達に関わり、多くの発生の仕組みや疾患と関与していますが、その中で、糖鎖の異常によって引き起こされる疾患例も報告されています。Notch タンパク質の糖修飾として、O-結合型 N-アセチルグルコサミン（以下、O-GlcNAc）が知られていますが、その Notch シグナルにおける役割は明らかでなく、そのため多様な糖修飾の意義は理解されていませんでした。

Notch 受容体の O-GlcNAc 修飾は、糖転移酵素 EOGT によって触媒されます。マウスにおいて、EOGT を欠損させると、血管内皮細胞での Notch シグナルの低下と網膜の血管形成や血液網膜閉鎖として知られる血管透過性の異常につながることを明らかになりました。また、この結果より、発生過程で Notch シグナルを適正に保つためには、O-GlcNAc を始めとした多様な糖修飾により Notch 受容体が厳密な制御を受けることが必要不可欠であることも明らかになりました。

本研究より、Notch シグナルの低下が原因となる先天性疾患の発症メカニズムの理解や、Notch シグナルの異常を伴う腫瘍疾患に対する治療法の開発への貢献が期待されます。本研究成果は、国際総合学術誌である eLIFE（2017年4月11日の電子版）に掲載され、その内容は eLife digest として取り上げられました。

Notch シグナルと血管形成に関与する糖修飾 O-結合型 N-アセチルグルコサミンの発見

～アダムズ・オリバー症候群など先天性疾患の発症メカニズムの解明、腫瘍疾患の治療法開発に期待～

ポイント

- Notch 受容体の N-アセチルグルコサミン修飾は、リガンド結合を制御する。
- Notch 受容体の N-アセチルグルコサミン修飾は、血管形成や機能に関与する。
- Notch シグナルと血管発生は、糖鎖修飾により厳密な制御を受ける。

1. 背景

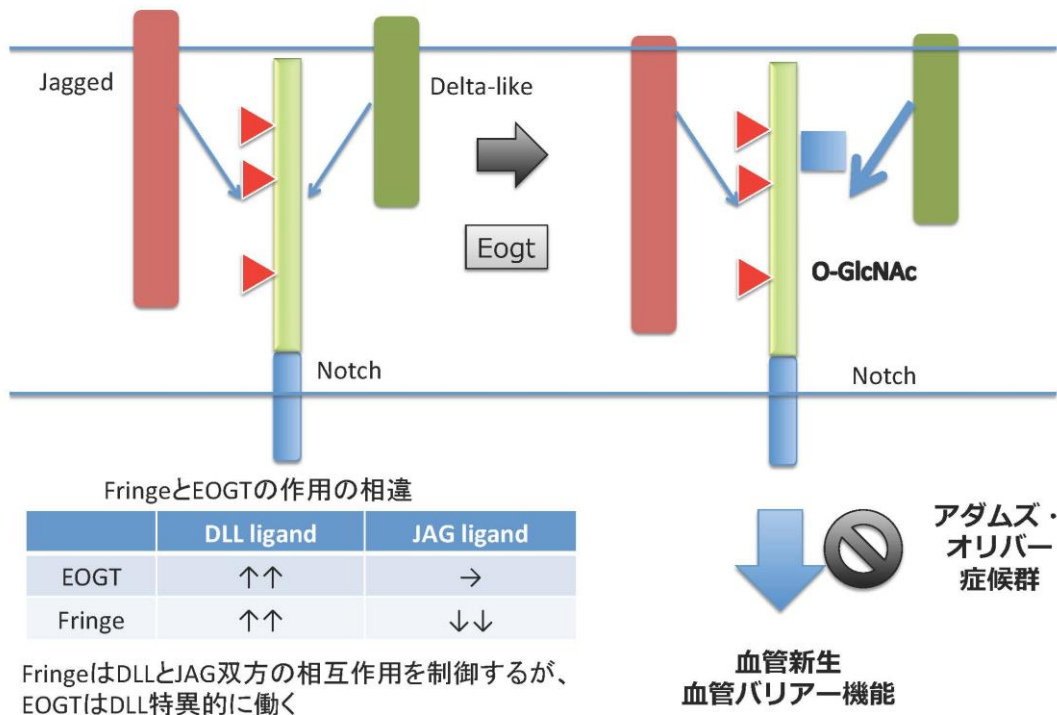
糖鎖によるタンパク質の翻訳後修飾は、糖タンパク質の機能に多様性を与えています。シグナル伝達に関わる受容体に特異的な糖修飾は、シグナル伝達経路の精密な制御に重要であり、発生過程やホメオスタシスの調節をしています。Notch 受容体においては、いくつかの糖修飾が存在し、発生過程の様々な段階で重要な働きをしています。また、Notch 受容体の糖修飾の異常は、先天性疾患の原因となることが知られています。Notch 受容体の糖鎖修飾の1つとして、糖転移酵素 EOGT により O-GlcNAc 修飾を受けるものが知られていますが、この EOGT の遺伝子変異は、アダムズ・オリバー症候群の原因とされています。アダムズ・オリバー症候群と Notch シグナル異常の関連性を示唆する報告はありましたが、EOGT と Notch シグナルにおける役割は未解明でした。そこで、本研究では、Notch 受容体の O-GlcNAc 修飾の生物学的意義を明らかにすることを目的としました。

2. 研究成果

Notch 受容体のリガンドとして、Delta-like (DLL) と Jagged (JAG) の2種類が存在しています。それぞれのリガンドと Notch 受容体の相互作用における EOGT の役割を明らかにするために、培養細胞を用いたリガンド結合実験を行いました。O-フコースを GlcNAc 修飾する Fringe と呼ばれる糖転移酵素は、DLL リガンドとの相互作用を増強するのに対して、JAG リガンドとの相互作用を阻害しました。一方、EOGT は DLL リガンドとの相互作用を増強しましたが、Jagged1 リガンドを介した Notch シグナルには明らかな効果を認めませんでした。これらの結果から、EOGT は Notch とリガンドとの相互作用を新規のメカニズムで制御していることが明らかになりました。

Notch シグナルは血管形成に重要な役割を果たすことが知られています。EOGT は網膜血管の血管内皮細胞に高発現し、血管内皮における EOGT の欠損は、血管新生や血管バリアー機能の異常が観察されました。このような異常は、*Notch1* や *Rbpj* といった Notch シグナルの構成因子の遺伝子変異によっても観察され、*Eogt* との遺伝学的相互作用を示しました。また、*in vitro* の実験結果と一致して、*Jagged1* ではなく *Dll4* の変異において見られるマウスの表現型に一致しました。

O-GlcNAc は Dll-Notch1相互作用を制御する



3. 今後の展開

これらの結果より、発生過程で Notch シグナルを適正に保つためには、O-GlcNAc を始めとした多様な糖修飾により Notch 受容体が厳密な制御を受けることが必要不可欠であることが明らかになりました。アダムズ・オリバー症候群など、Notch シグナルの低下が原因となる先天性疾患の発症メカニズムの理解や、Notch シグナルの異常を伴う腫瘍疾患に対する治療法の開発への貢献が期待されます。

4. 用語説明

※1 Notch 受容体：Notch シグナルを伝達する受容体。4種類の受容体が知られている。細胞外ドメインに連続した上皮成長因子様ドメイン（EGF ドメイン）を持ち、Notch1 では36個の EGF ドメインが存在し、その多くは、O-フコース、O-グルコース、O-GlcNAc といった特有の糖修飾を受ける。

※2 O-結合型 N-アセチルグルコサミン（O-GlcNAc）：タンパク質のセリンもしくはスレオニン残基に O-結合で N-アセチルグルコサミンが1つ付加されている。細胞内の主要な翻訳後修飾であるが、細胞外には Notch 受容体など限られた分子にしか存在しない。

※3 アダムズ・オリバー症候群：頭皮と頭蓋骨の欠損、四肢末端の横断型欠損を主徴とする先天性異常症であり、血管異常を伴うことが報告されている。

5. 発表雑誌

Shogo Sawaguchi, Shweta Varshney, Mitsutaka Ogawa, Yuta Sakaidani, Hirokazu Yagi, Kyosuke Takeshita, Toyoaki Murohara, Koichi Kato, Subha Sundaram, Pamela Stanley and Tetsuya Okajima. O-GlcNAc on NOTCH1 EGF Repeats Regulates Ligand-Induced Notch Signaling and Vascular Development in Mammals. *eLife*, 2017, in press (2017年4月11日付けの電子版に掲載)

DOI: <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.24419>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/elife_20170411en.pdf