

プレスリリース

タイトル

細胞と細胞外をつなぐ新しい仕組み（糖修飾）を発見

ポイント

- 糖尿病や神経変性疾患などのヘキソサミン代謝経路の異常に関連する糖修飾（N-アセチルグルコサミン、GlcNAc）が、細胞外に提示されるメカニズムを世界で初めて解明しました。
- N-アセチルグルコサミンは、細胞と細胞外マトリックスとの相互作用に重要であることを示しました。
- 細胞外環境の N-アセチルグルコサミンの異常が、ヘキソサミン代謝経路異常症の一因となる可能性が示唆されました。

要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 祖父江元）の岡島徹也准教授、古川鋼一教授らを中心とする研究グループは、細胞と細胞外をつなぐ新しい仕組みとして、タンパク質の N-アセチルグルコサミン修飾を発見しました。

N-アセチルグルコサミンは、一般には細胞内の糖修飾として極めて基本的な細胞機能に重要な役割を果たしており、その異常は、糖尿病や神経変性疾患に関連することが知られています。本研究成果では、細胞内のみならず、細胞外の環境（細胞外マトリックス）にも N-アセチルグルコサミンが存在し、機能することを世界で初めて見出しました。また、グルコース代謝の副経路であるヘキソサミン経路の活性化は、細胞内タンパク質の N-アセチルグルコサミン修飾量を増加させることが知られていましたが、細胞外の N-アセチルグルコサミン修飾量も同様に、ヘキソサミン経路により調整されることを明らかにしました。一方、細胞内の N-アセチルグルコサミン修飾には、OGT と呼ばれる酵素が働くことが知られていましたが、細胞外の N-アセチルグルコサミン修飾には、分泌経路に存在する全く新しいタイプの N-アセチルグルコサミン転移酵素（EOGT）が働くことを見出しました。また、EOGT の機能を阻害したところ、細胞と細胞外マトリックスの接着に異常が見られたことより、N-アセチルグルコサミンは細胞と細胞外をつなぐ新しい分子であることが示されました。

従来より、グルコース代謝の副経路であるヘキソサミン代謝経路の異常な活性化が糖尿病におけるインスリン抵抗性の原因となることが知られていました。本研究成果より、細胞外環境の N-アセチルグルコサミン量の変化も、ヘキソサミン代謝異常症の一因となっている可能性が示唆されました。本研究成果は、平成 23 年 12 月 13 日付け（イギリス時間）英国科学雑誌 Nature Communications 電子版に掲載されます。

1. 背景

N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)は、細胞内のタンパク質の多くを修飾し、細胞機能に重要な役割を果たしています。細胞内タンパク質の N-アセチルグルコサミン修飾は、グルコース代謝の副経路であるヘキソサミン代謝経路を介して生合成される UDP-GlcNAc を利用して、細胞質や核に存在する酵素 (OGT) により、触媒されることが知られていました。また、ヘキソサミン代謝経路の異常は、糖尿病や神経変性疾患と関係することも知られています。こうしたタンパク質の N-アセチルグルコサミン修飾は、細胞内に特異的なものであると広く認識されていたために、本研究成果が発表される以前は、細胞外における N-アセチルグルコサミン修飾の役割は全く不明の状態でした。

2. 研究成果

本研究では、N-アセチルグルコサミン修飾が細胞外に提示されるメカニズムを明らかにすると同時に、その生物学的な機能を世界で初めて示すことに成功しました。以下に研究成果の要点を列記します。

- ① 細胞の周囲を取り囲む細胞外マトリックスに、N-アセチルグルコサミン修飾が存在することを明らかにしました。
- ② グルコース代謝の副経路であるヘキソサミン経路の活性化は、UDP-GlcNAc の合成量の増加を介して、細胞内タンパク質の N-アセチルグルコサミン修飾を増加させることが知られていました。同様に、細胞外の N-アセチルグルコサミン修飾量も、ヘキソサミン経路を介した共通の機構により調整されていることを明らかにしました。
- ③ 細胞内の N-アセチルグルコサミン修飾には、OGT と呼ばれる酵素が働くことが知られていました。ところが、細胞外の N-アセチルグルコサミン修飾には、分泌経路に存在する全く新しいタイプの N-アセチルグルコサミン転移酵素 (EOGT) が働くことを見出しました。
- ④ ショウジョウバエをモデル生物に用いて、EOGT の機能を阻害したところ、Dumpy と呼ばれる巨大な膜貫通型細胞外マトリックス分子の N-アセチルグルコサミン修飾が消失し、細胞と細胞外マトリックスの接着に異常が見られました。このことより、N-アセチルグルコサミンは細胞と細胞外をつなぐ新しい分子であることが示されました。
- ⑤ N-アセチルグルコサミン修飾に関わる酵素 (EOGT) は、線虫からヒトまで広く保存されており、哺乳動物の EOGT も同様な酵素活性を示します。従いまして、細胞外の N-アセチルグルコサミン修飾は、細胞外環境の制御に関わる基本的なメカニズムとして、多くの生物に進化的に保存されていることが明らかになりました。

3. 今後の展開

従来の多くの研究より、グルコース代謝の副経路であるヘキソサミン代謝経路の異常な亢進が糖

糖尿病におけるインスリン抵抗性の原因となることが、提唱されてきました。本研究結果より、細胞外環境の N-アセチルグルコサミン量の変化が、ヘキサミン代謝異常症の病態の一因となる可能性が示唆されました。

O-Linked-N-acetylglucosamine on extracellular protein domains mediates epithelial cell–matrix interactions

Yuta Sakaidani, Tomoko Nomura, Aiko Matsuura, Makiko Ito, Emiko Suzuki, Kosuke Murakami, Daita Nadano, Tsukasa Matsuda, Koichi Furukawa & Tetsuya Okajima

Nature Communications DOI: 10.1038/ncomms1591