

2026年6月11日

報道機関 各位

## 精神疾患・がんに関わる糖鎖「ポリシアル酸」の 新奇合成酵素 ST8Sia5 を発見 ポリシアル酸の新たな生物学的意義

### 【本研究のポイント】

- ・主に脳で発現し、精神疾患やがんとの関わりが報告されている特異な糖鎖<sup>注1)</sup>、ポリシアル酸<sup>注2)</sup>を合成する糖転移酵素として ST8Sia5 を発見。
- ・生体膜脂質上の糖鎖に対するシアル酸転移酵素として知られる ST8Sia5 が、ST8Sia5 自身にポリシアル酸を付加することを発見。
- ・ポリシアル酸付加が ST8Sia5 の細胞外への分泌や、酵素活性を制御することを解明。

### 【研究概要】

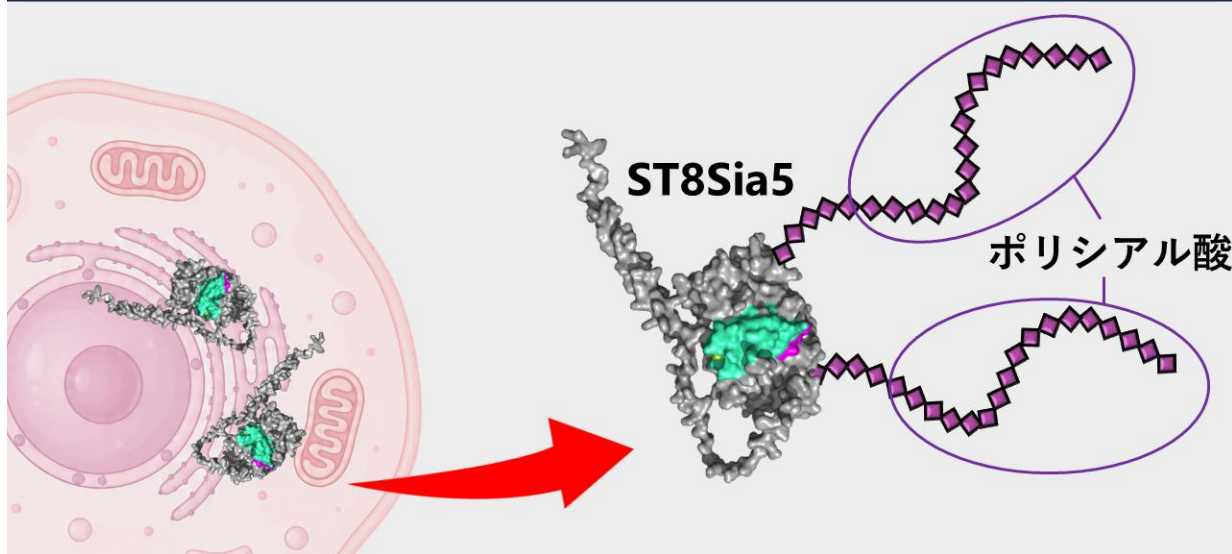
名古屋大学大学院生命農学研究科の坂本 史哉 博士後期課程学生、佐藤 ちひろ 教授らの研究グループは、主に脳に存在し、精神疾患やがんなどの疾患との関わりが報告されている糖鎖「ポリシアル酸」を、ガングリオシド<sup>注3)</sup>合成酵素 ST8Sia5 が合成することを発見しました。

ポリシアル酸は、シアル酸という負電荷をもつ単糖が直鎖状につながった糖鎖で、神経の発達や脳機能に重要な役割を持つ分子です。これまでに、ポリシアル酸の異常は精神疾患やがんなどに関連することが報告されており、疾患に関わる重要な糖鎖分子として注目されています。ポリシアル酸は主に ST8Sia2 および ST8Sia4 という2種類の酵素によって合成されることが知られてきました。しかし本研究では、ガングリオシドと呼ばれる糖脂質上のジシアル酸を合成する酵素として知られていた ST8Sia5 がタンパク質上のポリシアル酸を生合成すること、また ST8Sia5 には幹領域の長さの異なる S、M、L のアイソフォームが存在し、特にその長鎖型アイソフォームである ST8Sia5L が、自分自身にポリシアル酸を付加する「自己ポリシアル化」という新たな性質を持つことを明らかにしました。さらに、自己ポリシアル化された ST8Sia5 は細胞外へ分泌され、その分泌には特定部位への N 型糖鎖<sup>注4)</sup>付加やメタロプロテアーゼによる切断に関わる可能性が示されました。また、分泌された ST8Sia5 は、自己ポリシアル化された状態では本来のガングリオシド合成活性が抑えられていましたが、ポリシアル酸を除去すると活性が回復しました。これにより、ポリシアル酸付加が ST8Sia5 の分泌と酵素活性の両方を制御することが明らかになりました。

本研究成果は、疾患関連糖鎖として発現の増減が注目されるポリシアル酸について、これまで知られていなかった新たな酵素の局在と活性制御機構を提唱するものです。今後、ポリシアル酸の合成や分泌の仕組みをさらに解明することで、精神疾患、神経疾患、がんなどにおける糖鎖異常の理解が進み、将来的には糖鎖を標的とした診断・治療法の開発に向けた基盤的知見になることが期待されます。

本研究成果は、2026年6月8日付国際学術雑誌『Journal of Biological Chemistry vol.302, Issue 7』に掲載され、オンラインで公開されました。

## 精神疾患やがんに関わる疾患関連糖鎖 「ポリシアル酸」の新奇合成酵素を発見



### 【研究背景】

シアル酸という酸性の単糖が直鎖状につながった構造であるポリシアル酸という糖鎖は、古くから正常な脳の発達および機能に重要であることが知られています。また、ポリシアル酸の異常は精神疾患やがんなどの関連が報告されており、疾患に関わる重要な糖鎖分子として注目されています。これまで、ポリシアル酸は主に ST8Sia2 および ST8Sia4 という 2 種類の糖転移酵素によって作られると考えられてきました。これらの酵素は、タンパク質上の糖鎖にポリシアル酸を合成する代表的なポリシアル酸合成酵素として知られています。

一方、同じ ST8Sia ファミリーに属する ST8Sia5 は、ガングリオシドと呼ばれる糖脂質にシアル酸を付加し、GQ1b などのガングリオシドを合成する酵素として知られていました。

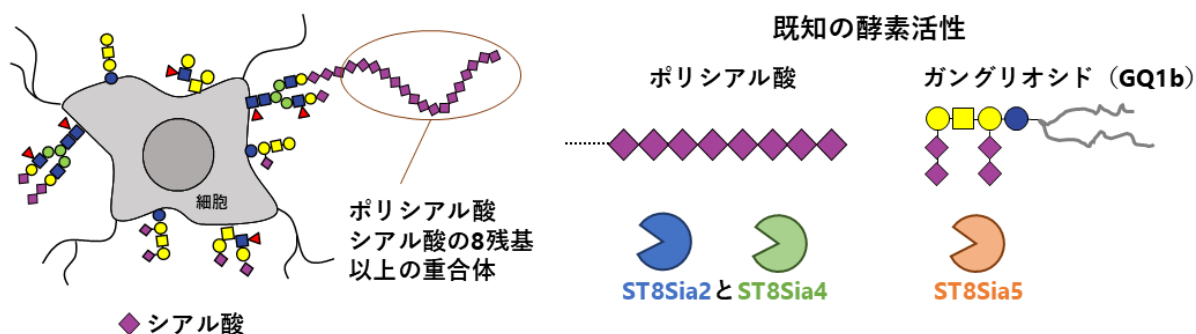


図1 ポリシアル酸とその合成酵素、およびST8Sia5の既知の酵素活性

### 【発見】

本研究では、これまでガングリオシド合成酵素として知られていた ST8Sia5 が、ST8Sia5 自身にポリシアル酸を付加する「自己ポリシアル化」という新たな性質を持つことを明らかにしました。これは、ST8Sia5 が糖脂質だけでなく、タンパク質上にもポリシアル酸を合成し得ることを示す発見です。

さらに、自己ポリシアル化された ST8Sia5 は細胞外へ分泌されることが分かりました。変異体解析などにより、ST8Sia5 上の特定の N 型糖鎖付加部位が自己ポリシアル化と分泌に重要であることが示され、ポリシアル酸修飾が ST8Sia5 の細胞外への移行に関わる可能性が明らかになりました。

また、分泌された ST8Sia5 は、自己ポリシアル化された状態では本来のガングリオシド合成活性が低下していました。一方で、ポリシアル酸を除去するとガングリオシド合成活性が回復したことから、ポリシアル酸は ST8Sia5 の分泌だけでなく、酵素活性そのものを制御する役割を持つことが明らかになりました。

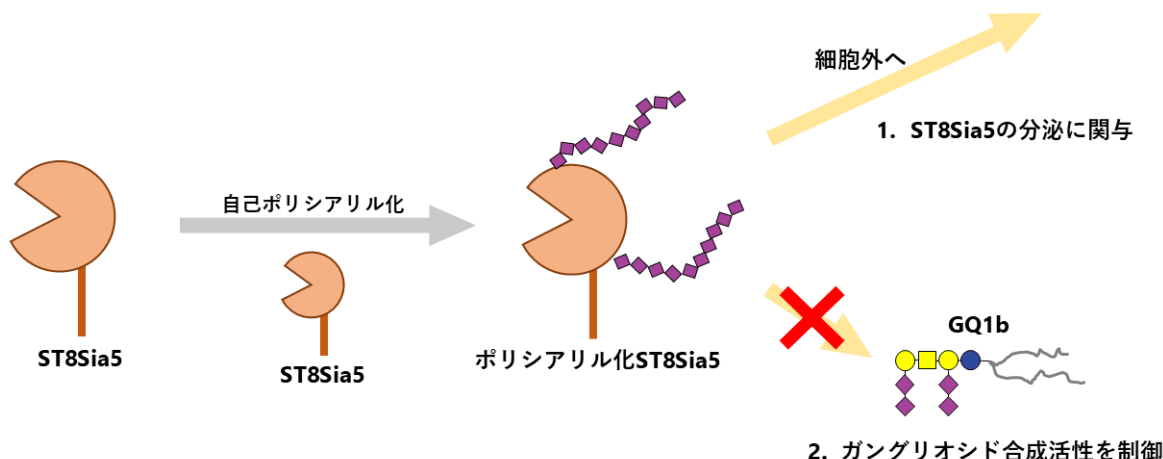


図2 ST8Sia5の自己ポリシアル化およびその機能

## 【成果の意義】

本研究により、これまで ST8Sia2 および ST8Sia4 が主要な合成酵素であると考えられてきたポリシアル酸を、ガングリオシド合成酵素として知られていた ST8Sia5 も合成し得ることが明らかになりました。これは、ポリシアル酸の生合成機構に関する従来の理解を広げる重要な発見です。

また、ST8Sia5 が自分自身にポリシアル酸を付加することで細胞外へ分泌され、さらにそのポリシアル酸修飾によって本来のガングリオシド合成活性が制御されることが示されました。本研究は、糖転移酵素が自ら糖鎖修飾を受けることで分泌や酵素活性を調節されるという、これまで全く報告のない新たな制御機構を提示するものです。ST8Sia5 は、ポリシアル酸付加によって細胞外に送達されると、炎症などで活性化される細胞外シアリダーゼと巡り会うことによってポリシアル酸を失い、ガングリオシド合成能を獲得します。そして細胞外の特定部位において、ST8Sia5 はガングリオシドにシアル酸を付加する on-site シアル酸修飾を起こします。細胞表面ガングリオシドは近年免疫チェックポイント分子として注目されるシグレック(シアル酸結合レクチン)を介して免疫制御しています。今回、細胞外シアル酸付加システムの存在が示されたことは、細胞外糖鎖除去と付加によるダイナミックな免疫制御に着目する基礎科学研究の幕開けを予感するものです。

ポリシアル酸は、正常な脳の神経回路形成や高次脳機能の維持に関わり、その不全は精神疾患のリスクを高めることが知られています。また、血中ポリシアル酸は精神疾患などのバイオマーカーとしての利用が期待されています。今後、ST8Sia5 を含むポリシアル酸の合成・分泌機構を解明することで、脳内および血中ポリシアル酸の由来や機能の理解が進み、精神疾患をはじめとするポリシアル酸関連疾患の病態解明や診断法開発に向けた基盤的知見になることが期待されます。

## 【用語説明】

### 注 1)糖鎖:

糖が鎖状につながった分子の総称。タンパク質や脂質に結合して細胞の表面などに存在し、細胞同士の接着、情報伝達、免疫、感染、発生、分化など多くの生命現象に関わっている。核酸、タンパク質に続く「第三の生命鎖」とも呼ばれる。

### 注 2)ポリシアル酸:

シアル酸という負電荷をもつ糖が 8 個以上、直鎖状につながった酸性糖鎖。主に脳に存在し、神経の新生、移動、神経回路形成、学習・記憶などに関わると考えられている。また、精神疾患やがんなどとの関連も報告されている。

### 注 3)ガングリオシド:

シアル酸を含む糖鎖が脂質に結合した糖脂質の一種。細胞膜、特に神経細胞の膜に多く存在し、細胞同士の認識、情報伝達、神経機能の調節などに関わる。GQ1b はガングリオシドの一種であり、ST8Sia5 によって合成される代表的な分子の一つである。

### 注 4)N 型糖鎖:

タンパク質中のアスパラギンというアミノ酸の側鎖に結合する糖鎖。タンパク質が正しく折りたたまれることや、細胞内で適切な場所へ運ばれること、安定に存在することなどに関わっている。本研究では、ST8Sia5 上の特定の N 型糖鎖が、ポリシアル酸の付加や ST8Sia5 の分泌に重要であることが示された。

## 【論文情報】

雑誌名: The Journal of Biological Chemistry

論文タイトル: A novel autopolysialylation activity of the ganglioside sialyltransferase ST8Sia5 regulates its secretion and enzyme activity

著者: Fumiya Sakamoto, Rina Hatanaka, Masaya Hane, Di Wu, Ken Kitajima and Chihiro Sato

DOI: 10.1016/j.jbc.2026.113106

URL: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2026.113106>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

