

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：糖鎖の動態—機能相関への統合的アプローチ

2. 研究代表者名：木下 タロウ（大阪大学 免疫学フロンティア研究センター／微生物病研究所 教授）

### 3. 研究概要

糖鎖の動態と機能の相関に統合的にアプローチすることを目的とし、「生合成時の動態」、「膜上動態」、「プロセッシングの動態」の3相に分け、機能との相関をとらえようとしている。対象として、GPIアンカー、N-、O-グリカン、グリコサミノグリカンを取り上げ、各相での動態を支配する構造的、細胞生物学的基盤を解明し、さらに病態解明への展開を図りつつある。これまでに、1) 脂質ラフトへのGPIアンカー型タンパク質の濃縮に必須なリモデリングの発見とメカニズムの解明、2) 前立腺癌の診断に重要なPSAの糖鎖構造の解明、3) 先天性GPIアンカー欠損症の発見と発症機構の解明といった進展があった。

### 4. 中間評価結果

#### 4-1. 研究の進捗状況と今後の見込み

本チームはグループ数が多く、GPIアンカー関連の研究ばかりでなく、多様な研究が含まれているが、それぞれの特色を生かしながら連携を深めている。木下グループだけでなく他のグループの研究レベルも高く、当初の研究計画に比べて進んでいる。GPIアンカーの生合成に関しては、世界の最先端を進んでおり、GPIアンカーの分子論は本研究チームにより解析し尽くされる可能性がある。研究費の執行状況も研究成果に応じて妥当に配分されている。ただ、一グループの共同研究体制は少しずれていると思われる。

#### 4-2. 研究成果の現状と今後の見込み

先天性GPIアンカー欠損症に関しては、英国のグループが2家系から確立した異常B細胞株の提供を受け、原因遺伝子をPIG-Mの変異体と同定し、HDACの阻害剤(NaButyrate)の添加により、細胞を正常化させた。この情報により英国で一人の患児にNaButyrateを投与した結果、症状(てんかん)は著しく改善した。また、田口良グループと共同で、脂質ラフトへのGPIアンカー型タンパク質の濃縮に必須なリモデリングの発見とメカニズムの解明を行ない、GPIアンカーの脂質部分の修飾を体系的に明らかにした。GPIアンカー関連の研究では完全に世界をリードしており、欠損症の治療法を見つけたインパクトは高い。

#### 4-3. 今後の研究に向けて

基本的には、今までどおり疾患と関連した分野の解析を進めれば良いが、一部研究体制を見直す時期であるかもしれない。PSAの糖鎖構造により、前立腺肥大症と癌との早期における全鑑別ができるかどうか確認して欲しい。木下グループのGPIアンカーと田口友彦グループのリサイクリングエンドソームの研究を融合することを是非進めていただきたい。Trans Golgi Network からプラズマ膜へへの輸送にリサイクリングエンドソームが関与している可能性が高いと考えられるためである。

#### 4-4. 戦略目標に向けての展望

先天性GPIアンカー欠損症の発見と発症機構の解明を行ない、治療法を見出している。大山グループはC2GnTの発現が前立腺癌の悪性度と相関していることを見出し、優れたバイオマーカーであることを明らかにした。また癌患者血清のPSAには、良性前立腺肥大症のPSAにはない、 $\alpha$ 2-3結合シアル酸がある、という主張は和田グループの質量分析によっても確かめられた。これらの研究成果は戦略目標に沿ったものであり、近い将

来社会還元につながるものである。

#### 4-5. 総合的評価

本チームはグループ数が10と大変多いにもかかわらず、研究代表者は定期的に会合を主催して、グループの連携を深め、良く統率している。基礎から応用まで、GPIアンカーに焦点をあてて研究を展開し、国際的にも注目される成果が得られている。木下グループと田口良グループとの共同による脂質ラフトへのGPIアンカー型タンパク質の濃縮に必須なリモデリングの発見とメカニズムの解明、大山グループと和田グループによるPSAの糖鎖構造の研究等、グループ間の共同研究成果がでている。更にグループ間のつながりを強化して更なる発展を望む。今後とも世界をリードする研究成果が期待できる。