

「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」

平成15年度採択研究代表者

宮城 妙子

(宮城県立がんセンター研究所 所長)

「がんや糖尿病等におけるシアリダーゼ異常の機構解明と制御」

1. 研究実施の概要

従来からシアル酸と癌の深い関連性が指摘されてきた。その実体解明をめざして、シアル酸量調節を担うシアリダーゼの研究を進めてきた。その結果、先に遺伝子単離に成功した形質膜局在型シアリダーゼ (NEU3) が各種ヒトがんで発現がほとんど例外なく異常に亢進していること、この遺伝子導入マウスに糖尿病が発症することを明らかにした。さらに、NEU3がシグナル関連分子のカベオリンやGrb-2と会合することを見だし、シグナリングに深く関与していることもわかってきた。本研究では、癌や糖尿病等におけるシアリダーゼ異常発現の機構・意義について解析を進め、その制御法を探索し、本遺伝子をターゲットとした新しい診断・治療法の開発をめざす。

本研究は、5グループから構成され、平成15年11月に開始された。平成15年度は研究遂行に必要な機器の選定および購入作業から開始され、宮城県立がんセンター研究所で第一回の研究打ち合わせ会が持たれた。共同研究の一層の円滑化を図るため、各グループのこれまでの研究背景を紹介し、本課題における分担研究項目について研究計画を発表し、討議した。その後僅か半年間ではあるが、分担された研究課題が少しずつ着実に進展している。

シアリダーゼの生理的・病理的役割の解明を当面の研究課題とする宮城グループは、15年度、NEU3シアリダーゼが細胞増殖や細胞接着等のシグナリングについても制御していることを示す証拠を得ることができた。シアリダーゼが触媒反応によるガングリオシドの修飾を介してこの現象を制御しているだけではなく、酵素蛋白自体が他のシグナル分子と相互作用することによって積極的に関わっている可能性も考えられるので、今後、この両面から解析して行く。また、NEU3異常発現ががん細胞のアポトーシス抑制をもたらしていることがsiRNA導入によっても検証されたので、その標的分子の同定を進める。

糖尿病におけるシアリダーゼの役割の解明を分担課題としている鈴木グループは、2型糖尿病患者、耐糖能正常者を対象にシアリダーゼ遺伝子 (NEU3) の変異、一塩基多型 (SNP) を検索した。2型糖尿病に有意に高頻度のSNPを同定し、同SNPはインスリン抵抗性と関連することが明らかになった。また GM3合成酵素遺伝子についても解析し、2型糖尿病に有意に高頻度で、かつインスリン抵抗性と関連するSNPを同定しつつある。今後は、

NEU3およびGM3合成酵素異常によるガングリオシド異常と2型糖尿病発症の関連性について検討して行く。

シアリダーゼを標的とした治療薬の開発をめざして、袖岡グループは、特異的阻害剤の設計と合成を分担している。15年度は、NEU3の基質ミミック型の阻害剤として、基質中のシアル酸グリコシド結合をフッ素化C-グリコシドに変換した化合物を設計し、シアル酸C-グリコシドにフッ素がひとつ置換した2糖型化合物の合成に成功した。今後、より合成が困難なフッ素がふたつ置換した化合物の合成をめざす。

古川グループは、ガングリオシド糖鎖の異常発現とその癌性形質との関連を糖鎖合成系の観点から明らかにし、ガングリオシド合成系を介したシアリダーゼ異常の制御をめざす。ガングリオシドGD3欠損ヒトメラノーマ細胞にGD3合成酵素遺伝子を導入したGD3高発現細胞では増殖・浸潤性が亢進し、その関連分子群を検討した。今後は、GD3との会合分子の同定と相互作用の検討および、NEU3シアリダーゼ遺伝子導入によるGD3発現制御を検討する。

神経細胞におけるシアリダーゼの機能と病態の解明を主な分担としている東グループは、NEU3による神経細胞の軸索の伸展・再生の促進機構として、カルシウム情報伝達系の関与を予測し、検証した。NEU3を強発現した細胞では、細胞内カルシウム上昇後の元のレベルへの戻りが遅くなることを見出した。カルシウムポンプ機能の阻害と考えられ、細胞膜マイクロドメインの関与が予測されるので、今後は、これらの観点から検討して行く。

2. 研究実施体制

宮城グループ

- ① 研究分担グループ長：宮城 妙子（宮城県立がんセンター研究所、所長）
- ② 研究項目：シアリダーゼの機能解明

シアリダーゼのがんや糖尿病等における異常発現機構と意義の解析

鈴木グループ

- ① 研究分担グループ長：鈴木 進（東北大学大学院医学研究科分子代謝病態学、助教授）
- ② 研究項目：2型糖尿病患者の解析
糖尿病モデル動物の解析
NEU3 遺伝子改変マウスの遺伝子発現解析

袖岡グループ

- ① 研究分担グループ長：袖岡幹子（東北大学多元物質科学研究所、教授）
- ② 研究項目：NEU3の基質ミミック型の阻害剤の設計と合成。

古川グループ

- ① 研究分担グループ長：古川圭子（名古屋大学大学院医学系研究科生物化学講座、講師）
- ② 研究項目：がんにおけるガングリオシド糖鎖の異常発現と癌形質との関連の解析

ガングリオシド合成系によるシアリダーゼ異常の制御
東グループ

- ① 研究分担グループ長：東 秀好（理化学研究所脳科学総合研究センター、研究員）
- ② 研究項目：神経細胞におけるシアリダーゼの機能と異常について