

ゲノム情報を超えた生命のふしぎ 糖鎖

代表挨拶 谷口 直之 4

A セッション 序論

遺伝子の設計図にはない糖鎖のはたらき 谷口 直之 8

糖鎖とは / 糖タンパク質とは / 糖鎖の多様な働き / 糖鎖が転移しやすいがん細胞をきめる
糖鎖のリモデリングによるがん転移抑制 / GnT- の作用機序 / 異種移植抗原としての糖鎖
ブタの -Gal エピトープの除去 / 糖鎖は個体の生育に必須 / 今後の展望

B セッション 細胞の顔と糖鎖

進化する糖鎖 鈴木 明身 22

シアル酸の発見にいたる歴史 / シアル酸の構造解析 / シアル酸ファミリーの基本骨格
N-グリコシルノイラミン酸の発現を制御する物質
N-グリコシルノイラミン酸の水酸化酵素の構造 / 動物種と N-グリコシルノイラミン酸
ヒトと類人猿の違いと N-グリコシルノイラミン酸
人類進化と N-グリコシルノイラミン酸水酸化酵素 / おわりに

細胞の運命をきめる糖鎖 古川 鋼一 31

はじめに / 糖鎖の構造と特徴 / 本文でのトピックス / 細菌毒素の受容体としての糖脂質
ペロ毒素の受容体 / Gb3 / CD77 発現細胞の特徴 / がん細胞の増殖における糖脂質の役割
肺がんと糖脂質 / 神経変性・再生と糖脂質の役割 / シグナル伝達と糖脂質 / おわりに

血液型と糖鎖 成松 久 44

血液型とは / 抗原構造による血液型の分類 / ABO 式血液型と糖転移酵素
ABO 対立遺伝子の多型 / シス AB 型の特徴 / 分泌型と非分泌型 / ルイス式血液型
がんとの関係 / 肺がんの腫瘍マーカー SLX / 血液型はいつごろ発生したか / 血液型と性格

脳をかたちづくる糖鎖 川崎 敏祐 57

HNK-1 抗原の分布 / HNK-1 糖鎖を合成する酵素の遺伝子クローニング
HNK-1 糖鎖抗原は細胞接着を抑制する / HNK-1 糖鎖抗原は細胞の形態をかえる
GlcAT-P 遺伝子欠損マウスの性質

C セッション 細胞をみわける糖鎖

細胞の出会いとわかれを演出する糖鎖 神奈木玲児 66

細胞の出会いを演出するセクレチンの糖鎖リガンド
3種のセクレチンの接着をサポートするユニバーサルリガンド
糖鎖の6-硫酸化と血流の強さに対する細胞接着の抵抗性
シアリル Le^x と炎症における白血球の動員 / シアリル 6-スルホ Le^x とリンパ球のホーミング
シアル酸の環状化による細胞の「わかれ」 / がん細胞の血行性転移と「わかれ」のない接着

細胞情報をとりしきる糖鎖 柳下 正樹 81

はじめに / 細胞情報と生物進化とは / 細胞情報交換の仕組み / 傍分泌と細胞間情報伝達
傍分泌とヘパラン硫酸 / ヘパラン硫酸の構造と多様性 / ヘパラン硫酸合成の調節
ヘパラン硫酸の分子間相互作用

細胞の外をみる糖鎖 遠藤 玉夫 90

はじめに / 細胞膜の構造とその安定化 / ジストログリカンの構造と特徴
細胞の外をみる新しい糖鎖の発見 / -ジストログリカンの糖鎖解析
O-マンノース型糖鎖 / O-マンノース型糖鎖の合成経路 / 先天性筋ジストロフィー遺伝子の単離
MEB 病患者で見つかった遺伝子変異 / 細胞の外をみる糖鎖の異常と疾患

目次

Dセッション 細胞とふれあう糖鎖

炎症や癌転移における甘いわな 糖鎖 宮坂 昌之 104

なぜ、糖鎖に多様性が生じるのか / 細胞上の糖鎖の認識機構 / セレクチン結合性糖鎖の生合成経路
血管のなかから外への細胞交通 / 調整役が「甘いわな」となるメカニズム
ケモカインの特徴と機能 / 「甘いわな」に対抗する創薬の試み / おわりに

糖鎖による生き物のふれあい 入村 達郎 114

文明と生物進化と糖鎖 / 糖鎖は他者との違いを特徴づける分子 / 粘膜上皮における感染と共生
ムチンとムチン遺伝子の生物学的な特徴 / ムチンの生合成経路 / 糖鎖認識分子レクチンについて
植物と動物のふれあいの場 / 役に立つレクチンをつくる / おわりに

Eセッション 生命の誕生と糖鎖

糖鎖がとりもつ卵と精子 星 元紀 126

受精 / 性と生殖 / 有性生殖の生物学的意義 / 有性生殖の優位性
有性生殖の進化と雌雄の形態の分化 / 免疫学的にみた受精・妊娠・着床 / 受精の成立機序
精子受容体としての糖鎖 / 精子表面における卵黄膜認識分子 / 先体反応誘起シグナルとしての糖鎖

糖鎖と排卵の不思議 木全 弘治 135

はじめに / ヒアルロン酸とは / HA リッチマトリックスとITIファミリー分子
HA リッチマトリックスのSHAP-HA複合体の役割を探る / ビクニンノックアウトマウスの特徴
SHAP-HA複合体の構造と機能 / 今後の問題

Fセッション 病気と糖鎖

糖鎖がなくなる病気、増える病気 山下 克子 148

糖タンパク質糖鎖の機能 / 先天性グリコシル化異常 / CDG-I患者における脂質中間体の生合成
小胞体における脂質中間体の生合成 / 先天性グリコシル化異常症の病態生理
リソソーム酵素の細胞内選別輸送 / アルコール依存症 / 糖鎖がふえる病気
狂牛病、クロイツフェルトヤコブ病

インフルエンザの流行と糖鎖 鈴木 康夫 159

インフルエンザウイルスとは / インフルエンザウイルスの宿主域
インフルエンザウイルスの変異様式 / インフルエンザウイルスのヒトへの感染経路
インフルエンザウイルスに対する受容体糖鎖 / ウイルスHAとNAスパイクの構造と変異
NAスパイクの役割 / インフルエンザウイルスと受容体シアロ糖鎖
インフルエンザウイルスの変異と宿主域
インフルエンザウイルスの宿主域変異機構と受容体糖鎖分子構造 ヒトインフルエンザウイルスをカモ型に
抗インフルエンザ薬の開発を目指して

酵母でつくる糖鎖のくすり 地神 芳文 174

プロジェクト発足の背景 / 糖鎖の機能と代替宿主の選定 / 研究分担と研究開発目標
ヒト型糖鎖生産酵母のストラテジー / 酵母で生産したヒトM8型FGFの体内動態
ヒト型糖鎖生産酵母の分子育種の課題 / ヒト型糖鎖の酵母での生産
フコースを含有する糖タンパク質の生産に向けて / マンノース-6-リン酸糖鎖の機能
糖タンパク質医薬品の開発 / ファブリー病治療薬の開発 / まとめ

からだを守る糖鎖 村松 喬 187

シンデカンとは / シンデカン-4欠損マウスの特徴 / シンデカン-4の作用機構
コンドロイチン硫酸の役割 / ヘパリン結合性の成長因子ミッドカインの解析
ミッドカインによる神経細胞の保護 / ミッドカイン遺伝子欠失マウスの病態
ミッドカインによる炎症性細胞の移行促進機構 / まとめ

演者紹介 196

血液型と糖鎖



成松 久

産業技術総合研究所糖鎖工学研究センター副センター長

血液型とは

血液型という言葉は、通常、白血球型と赤血球型の両方を含みますが、一般的には赤血球型のことを指しています。この赤血球型の定義は、赤血球上の物質の構造がヒトの個体間で異なり、それが抗原として働き、他人の血しょう中に含まれる凝集素(あとに抗体であることが判明した)により凝集されるため、輸血の妨げとなる物質です。近年では、臓器移植にも大きな妨げとなっております。個体間抗原(アロ抗原)をつくりだす遺伝子に1塩基置換や欠失が生じて、個体間で多型が存在しますが、それがメンデル遺伝ののっとして遺伝することが、赤血球型を理解するうえで重要です(図1)。

皆さんがよくご存知の血液型は、ABO式血液型とRh式血液型です。これらは医療上・臨

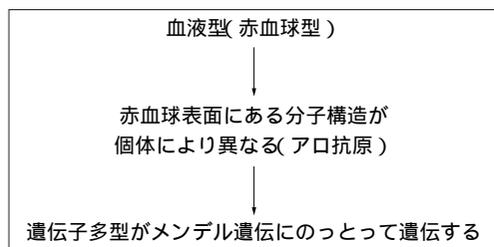


図1 血液型の定義

床上、重要です。例えば、輸血においてABO式血液型の適合は必須で、Rhも不適合があると出産時に新生児と母親に問題が生じます。ちなみに、血液型にはこのほか、抗原の様式によって40種類から50種類近くあります(表1)。

ABO式血液型は、今からちょうど1世紀前の1900年に、当時の医学の最先端であったウィーン大学のランドシュタイナー教授が、抗凝固剤にて採取した血液を遠心分離し、赤血球と血しょうにわけて、赤血球を他人の血しょうとあわせると赤血球が凝集してしまう現象を発見したのです。多人数の赤血球と血しょうの組合せを精力的に試したところ、ヒトは4つの型にわけることができると結論しました。A、B、O、ABという4つに分類し、ABO式血液型を発見したのです。その後、ランドシュタイナー博士は精力的にほかの血液型も発見し続け、のちにノーベル賞を受賞しています。

抗原構造による血液型の分類

これらの多数の血液型は、抗原構造がわかったあと、タンパク質性血液型抗原と糖鎖血液型抗原に大別されます。糖鎖血液型抗原として代表的なものはABO式、P式、ルイス

式、Ii 式血液型です。そして、抗原構造が糖鎖かタンパク質かが確定していない血液型も多くあります。また、Sat という血液型は 12 年前の 1990 年に発見されたばかりで、まだ発見されていない血液型も十分にあると推測されます(表 1、2)。

もちろん、血液型は家系で伝わるため、家系解析により、どの染色体に、どの血液型の遺伝子が座位しているかが古くから知られています。例えば、ABO は 9 番染色体に、Rh は 1 番染色体に座位しています。

代表的なタンパク質性血液型抗原である Rh 式の CD 抗原と MN 式の MN 抗原は、タンパク質そのものが抗原になっています。Rh は 1 番染色体に、MN は 4 番染色体に座位し、2 つの対立遺伝子があります(図 2)。ちなみに、対立遺伝子とは、もともとひとつの遺伝子であったものが進化の過程で変異して、そのときに活性や抗原性が変化した遺伝子のことです。当然、対立遺伝子は同じ遺伝子座位にあります。例えば、佐藤さんは *MM* 遺伝子、鈴木さんは *MN* 遺伝子をもっているとき、この *M* と *N* の違いはアミノ酸配列で数個の違いですが、この違いが抗原エピトープとなり、*MM* と *MN* を混ぜあわせると抗 *N* 抗体が反応して凝集します。

Rh 式の場合、ひとつのタンパク質上にアミノ酸置換が起こる部位が数カ所、抗原エピトープになる部位が 3 カ所あり、それぞれ C、D、E と名づけられています。C と c ではアミノ酸の配列が異なり、Rh⁻ (マイナス) の c、d、e の場合は C、D、E に対して抗体が形成されます(図 2)。

一方、代表的な糖鎖血液型抗原には ABO 式の ABH 抗原があり、糖鎖抗原の場合は 2 次反応で抗原が産生します。つまり、A 遺伝子は A 酵素、B 遺伝子は B 酵素という糖転移酵素をつくり、その酵素が反応した 2 次産物が糖

表 1 現在までに発見されている血液型の種類() 血液型発見年と抗原(大久保康人『血液型と輸血検査』、医歯薬出版株式会社より改変)

系	発見年	抗原
ABO	1900	A, B, H
MNSsU	1927	M, N, S, s, U
P	1927	P ₁ , P, P ^k
Rh-Hr,LW	1940	C, c, D, d, E, e-48, Lw ^a , LW ^b
Lutheran	1945	Lu ^a , Lu ^b
Kell	1946	K, k -24(8,9 欠)
Lewis	1946	Le ^a , Le ^b
Duffy	1950	Fy ^a , Fy ^b
Kidd	1951	Jk ^a , Jk ^b
Diego	1955	Di ^a , Di ^b
I	1956	I, i
Xg	1962	Xg ^a
Scianna	1962	Sc 1, Sc 2
Dombrock	1965	Do ^a , Do ^b
Colton	1965	Co ^a , Co ^b
Bg	1967	Bg ^a , Bb ^b , Bg ^c
高頻度抗原		
Ge(1960), Lan(1961) Gy ^a , Hy(1966) Cr ^a (1965), Jr ^a (1970), Ok ^a (1979), JMH(1978), Er ^a (1982)		
低頻度抗原		
Wra(1953), Swa(1959) Osa(1983), NFLD(1984), Td(1986), Kg(1988), Sat(1990)		

表 2 現在までに発見されている血液型の種類() 染色体と血液型(大久保康人『血液型と輸血検査』、医歯薬出版株式会社より改変)

染色体	血液型
1	Rh, Duffy
4	MNSs
6	Chidi, Rodgers
9	ABO
18	Kidd
19	Lewis, H, Lutheran
22	P ₁
X	Xg

鎖抗原となり、この糖鎖の違いが血液型となります。例えば、佐藤さんが *BB* 遺伝子をもっていれば、表面抗原はすべて B 抗原になり、*AB* 遺伝子をもつ鈴木さんの血液を混ぜると、その A 抗原に対して抗 A 抗体が反応します。したがって、糖転移酵素遺伝子の多型が糖鎖血液型を決定するといえます(図 3)。