

ゴルジ体の多様性とその生理学的意義の解明

後藤 聡

1. 研究のねらい

細胞外に分泌または細胞膜上に提示される蛋白質のほとんどのものは、何らかの糖修飾を受けることによって正しい機能を発揮するようになる。そのような糖修飾は、蛋白質の種類や修飾位置、細胞の種類や生物種、ひいては個人の違いによって、大きく異なり複雑である。しかし、そういった複雑な糖修飾が、どのようにして制御されているかについては、現在のところほとんどわかっていない。我々は、糖修飾の重要な制御メカニズムのひとつとして、ゴルジ体には様々な種類があること、それぞれ異なる種類のゴルジ体では異なるタイプの糖修飾が行われている可能性を新たに見いだした。本研究では、そのような「ゴルジ体の多様性仮説」を検討し、その生理学的意義の解明を目指した。

2. 研究成果と考察

我々は、ショウジョウバエをモデル系に用いて解析を行った。その理由として、ショウジョウバエではゴルジ体が細胞内に分散しているので解析が容易であること、さらに遺伝学・細胞生物学的解析が可能であることが挙げられる。

我々は、先行実験から新規の糖核酸輸送体 *fringe connection* (*frc*) が細胞内の一部のゴルジ体にしか局在しないことを見いだしていた。本研究において、この FRC と異なるゴルジ体に局在する蛋白質の検索を行った結果、新たに *sulfateless* (*sfl*) と呼ばれる糖修飾酵素が FRC とは異なるゴルジ体に局在することがわかった。

次に、FRC が局在するゴルジ体と SFL が局在するゴルジ体が、機能的にも異なっているかを検討した。FRC は NOTCH 蛋白質の糖修飾に必要であること、SFL はプロテオグリカンの糖修飾に必要であることがわかってきた。また、FRC は多くの糖鎖の基質として用いられる UDP-sugars を輸送する活性を持っていることもわかってきた。そこで、*frc* 変異体においてプロテオグリカンの修飾に異常が生じないかを調べたところ、幼虫の成虫原基という組織においては、異常ないことがわかった。この結果は、FRC が局在するゴルジ体と SFL が局在するゴルジ体が機能的にも異なっていることを示している。

さらに、*frc* 変異体の胚においては NOTCH の糖鎖に加えてプロテオグリカンの糖鎖も異常になることが知られていた。そこで、胚期における FRC と SFL の局在を調べたところ、幼虫

期とは異なり、FRC と SFL は同じゴルジ体に局在していることがわかった。さらに、同じ幼虫でも異なる種類の細胞である唾液腺を用いて FRC の局在を調べたところ、成虫原基細胞とは異なり、FRC はすべてのゴルジ体に局在していることもわかった。これらの結果は、ゴルジ体の種類は一定ではなく、細胞の種類や発生段階において変化しうることを示している。

次に、異なるゴルジ体では実際に異なる糖修飾が行われているかを直接調べてみることにした。方法は、特定の糖鎖構造を認識するレクチンをプローブにして、成虫原基のゴルジ体を染色した。PNA レクチンを用いると、細胞内のアピカル側に局在するゴルジ体には多くシグナルが観察されたが、ベーサル側に局在するゴルジ体にはあまり観察されなかった。さらに、その PNA レクチンで認識される糖鎖は細胞のアピカル側に分泌されることもわかった。これらの結果は、異なるゴルジ体では異なる糖鎖が生成されていることを直接的に示すとともに、細胞のアピカル・ベーサルといった極性に応じて異なる糖鎖が生成・分泌されていることを示している。つまり、ゴルジ体の多様性は細胞の分泌方向にも関与している可能性が示された(論文発表準備中)。

我々がショウジョウバエを用いて明らかにしたゴルジ体の多様性は、哺乳動物においても保存されていると考えている。哺乳動物細胞においては、ゴルジ体はひとつと考えられているが、三次元電顕による観察から、実はいくつかの小さなゴルジ体が集合したような構造をしていることが報告されている。このことは、ショウジョウバエでは分散していた様々な種類のゴルジ体が、哺乳動物では一カ所に集まって互いに連結している可能性を示唆している。

本研究により、多様な糖鎖を生成するメカニズムの一端が明らかになったと考えている。糖鎖は今後のオーダーメイド医療の重要なターゲットなので、本研究の成果を展開することによって、糖鎖をターゲットにした診断・医療などが期待される。

謝辞

三菱化学生命科学研究所の矢野弘之氏、山本（日野）美紀氏、阿部将人氏、桑原玲子氏、原口朱夏氏、日下勇氏、千葉大学大学院薬学研究院の豊田英尚助教授、豊田亜希子氏の皆様に感謝致します。