

## 糖鎖の生命分子科学の探究

<sup>1</sup>自然科学研究機構 分子研／岡崎統合バイオ, <sup>2</sup>名市大・院薬  
○加藤晃一<sup>1,2</sup>

### Exploration into Biomolecular Science of Sugar Chains

○Koichi Kato<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> *Institute for Molecular Science and Okazaki Institute for Integrative Bioscience,  
National Institutes of Natural Sciences, Japan*

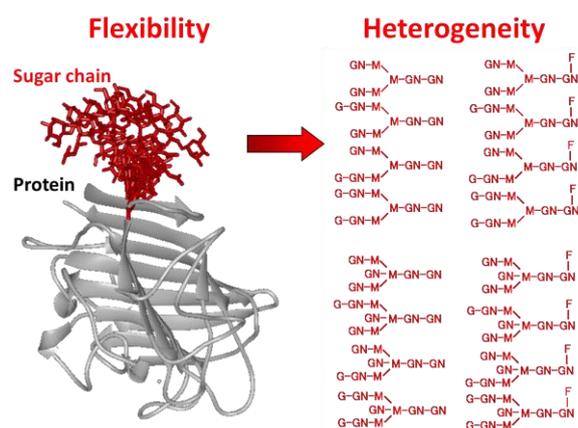
<sup>2</sup> *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University, Japan*

**【Abstract】** It has been predicted that more than half of proteins in nature are modified with sugar chains, which not only affect the physical properties of proteins, but also govern their biological functions and even their fates. Hence, glycosylation is now considered to be one of the most important factors in the design and development of biopharmaceuticals currently typified by therapeutic antibodies. Despite their biological importance, the molecular science of glycoproteins has been eschewed until recently because of the complexity, heterogeneity, and flexibility of the glycans. In view of the situation, we have been developing a systematic method of structural biology using NMR spectroscopy in conjunction with X-ray crystallography and computational approaches for elucidating structures, dynamics, and interactions of glycoconjugates at atomic level. Here I outline our attempt and achievements for exploring biomolecular science of sugar chains.

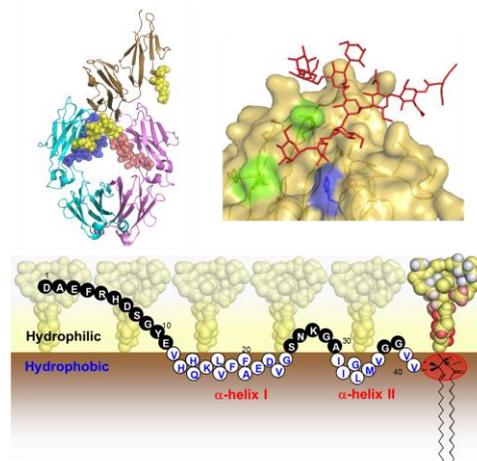
糖鎖は、核酸・タンパク質とならぶ第3の生命鎖ともよばれており、生命現象の様々な局面で重要な役割を果たしている。自然界に存在する全タンパク質の約半数種類は糖鎖による修飾をうけているといわれている。糖鎖は、タンパク質の構造・物性・機能・動態・運命決定において重要な役割を演じている。それゆえ、抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の研究開発において糖鎖修飾の役割を正しく理解することが極めて重要となる [1, 2]。実際に、糖鎖の構造をわずかに変えただけで抗体の抗がん剤としての活性が100倍も向上することが知られている。

こうした生物学的重要性にもかかわらず糖鎖の分子科学研究はタンパク質や核酸に比べて著しく立ち遅れてきた。それは糖鎖の取り扱いが厄介だからである (Fig. 1)。例えば、糖鎖の構造はゲノムに直接コードされておらず、他の生命鎖にはみられない複雑な分岐構造と著しい不均一性を示している。そのために、糖鎖の合成や配列決定は容易ではない。加えて、糖鎖は極めて高い分子内部運動の自由度を有している。糖鎖の持つこうした性質が結晶構造解析をはじめとする伝統的な構造生物学的アプローチを困難にしてきた。実際、プロテインデータバンクに登録されているタンパク質の立体構造データのなかで糖鎖に関する情報を与えているものの割合は5%にも満たず、この事実が、生体分子科学の観点からみた糖鎖の難しさ(と面白さ)を端的に物語っている [3]。こうした状況を打破するために、私たちはタンパク質の糖鎖修飾の役割を分子構造論の観点から解明するための方法論を開発してきた。

本講演では、NMR 分光法、X 線結晶構造解析、分子動力学計算を組み合わせ、糖鎖の立体構造・ダイナミクス・相互作用の実体解明に向けた私たちの研究成果を紹介する。特に、(1) 抗体の Fc 領域の糖鎖修飾がそのレセプター結合に与える効果 [4, 5]、(2) 糖タンパク質の細胞内運命の決定において糖鎖が果たす役割 [6-8]、(3) 糖鎖クラスターを舞台とするアミロイド形成 [9] について、私たちがこれまでに得た知見をもとに、それらの分子機構について論じたい (Fig. 2)。さらに、私たちが最近行っている糖鎖と人工超分子のハイブリッド化による機能創成の試み [10, 11] についても紹介する予定である。



**Fig. 1.** Structural heterogeneity and flexibility of sugar chains hamper molecular science approach.



**Fig. 2.** Functional versatility of sugar chains in biomolecular systems of physiological, pathological, and pharmaceutical interest.

### 【参考文献】

- [1] Y. Kamiya, M. Yagi-Utsumi, H. Yagi, and K. Kato. *Curr. Pharm. Des.* **17**, 1672-1684 (2011).
- [2] 矢木宏和, 矢木-内海真穂, 加藤晃一, *ファルマシア*, **50**, 746-750 (2014).
- [3] Y. Kamiya, T. Satoh, and K. Kato. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **26**, 44-53 (2014).
- [4] T. Mizushima, H. Yagi, E. Takemoto, M. Shibata-Koyama, Y. Isoda, S. Iida, K. Masuda, M. Satoh, and K. Kato. *Genes Cells* **16**, 1071-1080 (2011).
- [5] Y. Isoda, H. Yagi, T. Satoh, M. Shibata-Koyama, K. Masuda, M. Satoh, K. Kato, and S. Iida. *PLoS ONE* **10**, e0140120 (2015).
- [6] T. Yamaguchi, Y. Sakae, Y. Zhang, S. Yamamoto, Y. Okamoto, and K. Kato. *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**, 10941-10944 (2014).
- [7] T. Satoh, T. Yamaguchi, and K. Kato. *Molecules* **20**, 2475-2491 (2015).
- [8] T. Suzuki, M. Kajino, S. Yanaka, T. Zhu, H. Yagi, T. Satoh, T. Yamaguchi, and K. Kato. *ChemBioChem* **18**, 396-410 (2017).
- [9] M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, Y. Uekusa, and K. Kato. "NMR in Glycoscience and Glycotechnology", (RSC Publishing, Cambridge, 2017), pp. 161-178.
- [10] S. Sato, Y. Yoshimasa, D. Fujita, M. Yagi-Utsumi, T. Yamaguchi, K. Kato, and M. Fujita. *Angew. Chem. Int. Ed.* **127**, 8555-8559 (2015).
- [11] G. Yan, T. Yamaguchi, T. Suzuki, S. Yanaka, S. Sato, M. Fujita, and K. Kato. *Chem. Asian J.* **12**, 968-972 (2017).