



報道機関 各位

熊本大学

遺伝性脂質異常症の原因タンパク質の糖鎖修飾に関わる新しいメカニズムを解明

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)・遺伝子機能応用学分野のグループは、遺伝性脂質異常症(シトステロール血症*₁)の原因となるタンパク質ABCG5およびABCG8の、新しいかつユニークな糖鎖*₂修飾メカニズムを解明することに成功しました。本研究の成果は、英国 Nature Publishing Groupの科学雑誌「Scientific Reports 電子版」で3月3日(英国時間)に公開されました。

本成果は、遺伝性脂質異常症や脂質過剰症の発症に関わるABCG5およびABCG8タンパク質の細胞内での糖鎖修飾調節機構に翻訳後の調節機構が関与することを明らかにするとともに、世界で初めて、HRD1*₃というE3酵素が、従来から知られる酵素活性とは異なるメカニズムで、その糖鎖修飾を抑制することを見出したものです。本成果は、「タンパク質の翻訳後糖鎖修飾」というこれまで余り注目されていないメカニズムが、病態発症を左右する可能性を示すもので、今後、遺伝性脂質異常症や脂質過剰症に伴い発症する動脈硬化症・脳血管疾患・心臓病などの疾患に対する治療的アプローチを提起できることも期待できます。

この研究は、熊本大学大学院薬学教育部・遺伝子機能応用学分野の首藤剛准教授、鈴木伸悟氏(学術振興会特別研究員)、甲斐広文教授らが行ったもので、主に文部科学省科学研究費補助金(首藤准教授分)、学術振興会特別員補助金(鈴木伸悟氏分)の支援により実施されたものです。

(概要)

・遺伝性脂質異常症または脂質過剰症の原因遺伝子産物 ABCG5/8 タンパク質の表面が糖鎖によって修飾される機構が、「翻訳後に」引き起こされるもの(一般的なタンパク質の機構とは異なり、STT3B*₄という因子に関わるユニークなメカニズム)であることを発見した。

・ABCG5/8 タンパク質が機能を発揮するのに必須である「ABCG8 タンパク質」の糖鎖による修飾を抑制するタンパク質として、HRD1 という酵素を同定した。

・上記の抑制作用は、HRD1 の持つ本来の酵素活性とは、全く異なるメカニズムによるものであることを明らかにした。

(説明)

私たちの体内に存在する多くの細胞は、細胞膜という膜で覆われているため、一般に、さまざまな分子(栄養素, アミノ酸, 薬物など)を細胞内に取り込むためには、トランスポーター(輸送体)とよばれるタンパク質が重要な役割を担います。そのようなタンパク質の中で、ABC(ATP-Binding Cassette)トランスポーターは、ATP とよばれるエネルギー分子を駆動力として生体膜を透過する物質の輸送に関与する膜タンパク質です。一般に、ABCトランスポーターは、種々の細胞や組織に存在し、細胞内外の物質環境を整え、生体の恒常性を維持するために重要ですが、生活習慣の変化や遺伝子変異等によってその機能または発現量が低下し、私たちの健康状態に多くの悪影響をもたらします。

例えば、ABCトランスポーターの一つであるABCG5およびABCG8の2分子複合体の発現低下は、遺伝性シトステロール血症の誘発または動脈硬化の発症に関与することが知られていることから、ABCG5およびABCG8タンパク質の細胞内での発現量や機能を調節する機構を理解する必要がありますが、その詳細なメカニズムはほとんど不明でした。

私たちは、ABCG5 および ABCG8 タンパク質が細胞内で調節される際に受ける修飾の一つである「糖鎖」修飾に着目しました。一般に、トランスポータータンパク質の糖鎖修飾は、そのタンパク質の構造の安定化、折りたたみ促進、水溶性の向上による凝集体形成の抑制、および輸送活性の向上などにおいて重要な役割を果たします。そこで、まず、ABCG5 および ABCG8 タンパク質のそれぞれの糖鎖修飾が行われる部位を同定を試み、ABCG5が2カ所、ABCG8が1カ所の糖鎖修飾部位を持つことを明らかにしました。次に、糖鎖が修飾される機構に着目したところ、ABCG8 タンパク質のほとんどが、従来からほとんどのタンパク質の糖鎖調節機構として知られる機構とは異なり、翻訳後にSTT3Bとよばれるオリゴ糖転移酵素により調節されていることを突き止めました。これまで、トランスポータータンパク質において、このような翻訳後に起こる糖鎖修飾機構に関する報告はなかったことから、次に私たちは、この糖鎖修飾を調節する別の因子の探索を行い、HRD1というE3酵素が、ABCG8の翻訳後糖鎖修飾を抑制する因子であることを証明することに成功しました。このとき、細胞内におけるHRD1によるABCG8の翻訳後糖鎖修飾の抑制は、ABCG8タンパク質の糖鎖修飾を消失させ、不安定化し、結果として、ABCG5/8トランスポーターの脂質輸送機能を低下させる可能性も見出しました(図1)。

E3酵素とは、一般にタンパク質の分解を直接的に促進する酵素ですが、今回の発見のように、ある特定のタンパク質の糖鎖修飾を阻害することによって、間接的に分解を促進する働きがあるということは世界で初めての発見であり、ABCG5/8トランスポーターの関与する遺伝性脂質異常症や脂質過剰症に伴い発症する動脈硬化症・脳血管疾患・心臓病などの疾患に対する治療的アプローチを提起できる可能性があります。特に、この研究で見出されたHRD1というタンパク質は、さまざまな病態時にその発現量が増加することも報告されていることから、今後、首藤准教授らの見出したHRD1やSTT3Bに関する更なる研究の進展が治療薬開発のための糸口になることが期待されます。

- * 1 シトステロール血症:動脈硬化症を呈する遺伝性疾患. 果物や野菜から摂取した植物性の脂質が体内に異常に蓄積する疾患. 世界的に約 50 家系の報告があり稀少疾患である.
- * 2 糖鎖:細胞内で機能するタンパク質が受ける複数の糖成分が連結した修飾の一つ. この報告では, N 型糖鎖修飾のことを指し, 糖鎖修飾を受けるタンパク質のアスパラギン鎖に起こる N-アセチルグルコサミンと多数のマノースを特徴とする. 現在, ほとんどのタンパク質の糖鎖修飾は, 翻訳と同時に起こることが報告されている.
- * 3 HRD1:さまざまなタンパク質の分解を促進する E3 酵素. 通常, その E3 酵素活性により, 特定のタンパク質の分解に関与する.
- * 4 STT3B:タンパク質の翻訳後に糖鎖修飾を行うオリゴ糖転移酵素の主要活性酵素.

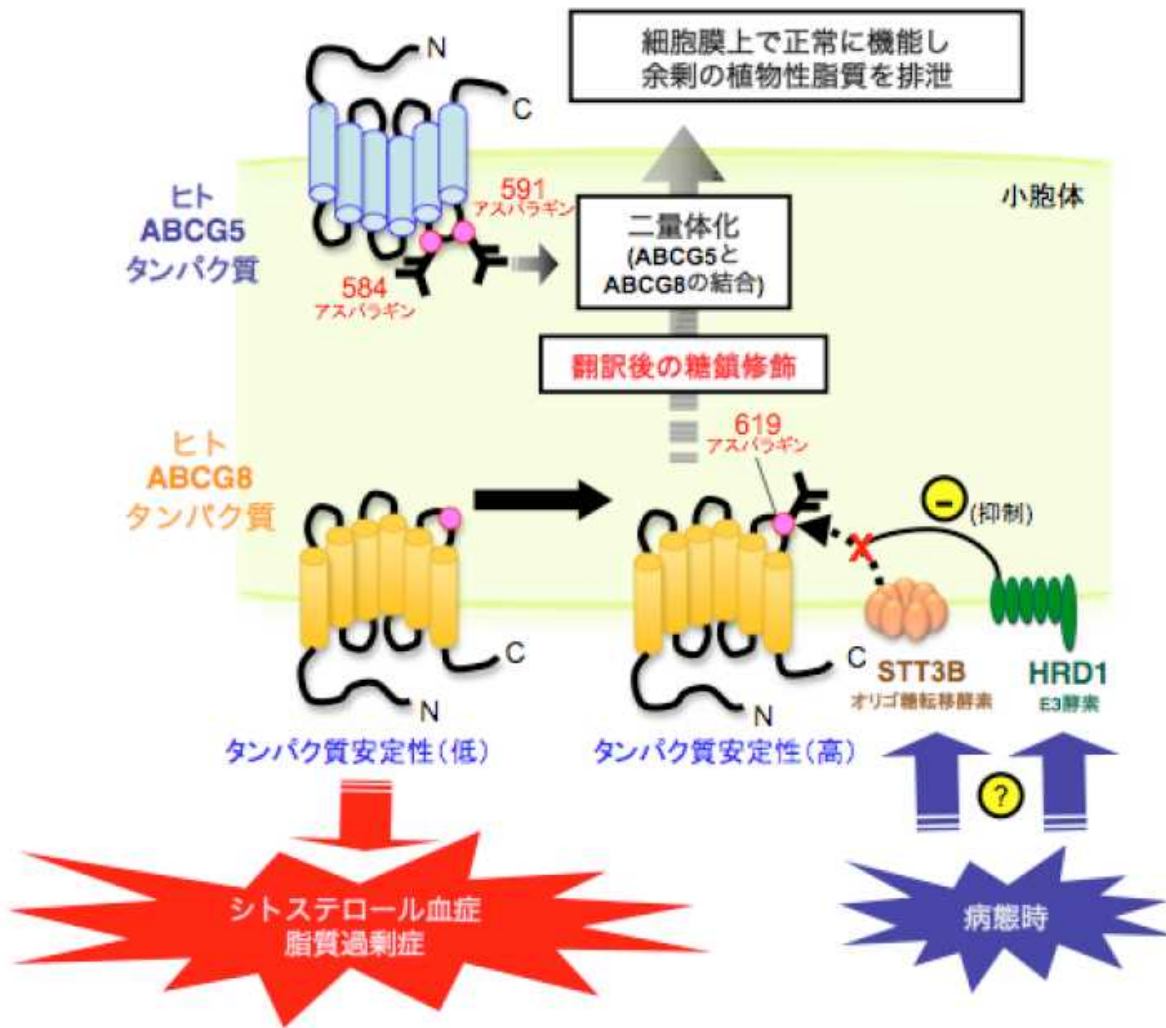


図1 遺伝性脂質異常症の原因タンパク質の糖鎖修飾に関わる新しいメカニズム

ABCG5 および ABCG8 タンパク質は、それぞれ小胞体内で糖鎖修飾を受け、相互に結合し、細胞膜上に移動して、余剰の植物性脂質を輸送することで、生体内の脂質バランスを保つ働きがある。病態時など、何らかの原因により、E3 酵素 HRD1 の発現量が多くなると、STT3B オリゴ糖転移酵素による ABCG8 タンパク質の翻訳後の糖鎖修飾が抑制され、糖鎖修飾を受けない ABCG8 タンパク質が細胞内で過剰となり、結果として、ABCG8 タンパク質の発現量が低下する。ABCG8 の発現量低下は、シトステロール血症や脂質過剰症を誘発する恐れがある。

(論文及び著者)

Inhibition of post-translational N-glycosylation by HRD1 that controls the fate of ABCG5/8 transporter

Scientific Reports 4, 4258, 2014

Shingo Suzuki, Tsuyoshi Shuto, Takashi Sato, Masayuki Kaneko, Tappei Takada, Mary Ann Suico, Douglas M. Cyr, Hiroshi Suzuki & Hirofumi Kai

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 (薬学系)

遺伝子機能応用学分野

担当：准教授 首藤 剛

電話：096-371-4407

e-mail：tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp