

糖鎖脱離酵素、PNGase の欠損が引き起こす病態の分子機構解明

Studies on the molecular mechanism of the pathology caused by the defect of PNGase, a deglycosylating enzyme for *N*-glycoproteins

理化学研究所 鈴木 匡

真核細胞の細胞質に存在するペプチド:*N*-グリカナナーゼ (PNGase) は、*N* 型糖鎖を糖タンパク質の根元から切り取る酵素 (*N* 型糖鎖脱離酵素) で、タンパク質の品質管理に関わる。我々はこれまで PNGase の酵素活性の発見および出芽酵母における酵素の遺伝子の同定を世界に先駆けて行い、PNGase の生理機能の解析を進めてきた(1-3)。一方で、哺乳動物において、PNGase によって切り取られた糖鎖を細胞質で分解する新しい“非リソソーム糖鎖代謝”経路の存在を明らかにしてきた(4)。その経路に関わる酵素の 1 つがエンド- β -*N*-アセチルグルコサミニダーゼ(ENGase)である(5)。ENGase は、PNGase によって切り取られた糖鎖の代謝に関わることがこれまで分かっている。

最近ヒトの PNGase 遺伝子の変異による重篤な遺伝子疾患が発見された(6)。その症状は生育不全、てんかんや不随意運動等、全身に重篤な症状を呈するものの、その病態発現のメカニズムは不明である。そこで我々は、本遺伝疾患を引き起こす分子メカニズムの解明に取り組んだ。まず新しいモデル基質タンパク質を開発し、小胞体関連分解 (ERAD) の新規なアッセイ法を確立し、PNGase-KO マウス由来の胚繊維芽細胞を用いてこのモデルタンパク質の分解過程を調べたところ、通常よりも分解が遅延することが分かった。興味深いことに、PNGase-KO 細胞においてもそのモデルタンパク質の *N* 型糖鎖は脱離されており、その反応は ENGase によって行われることが明らかとなった。ENGase による糖鎖脱離はタンパク質に *N*-アセチルグルコサミン(GlcNAc)一残基を残す (“*N*-GlcNAc タンパク質” の生成)。このモデルタンパク質においては ENGase の反応産物である *N*-GlcNAc タンパク質が細胞内凝集体として蓄積し、結果分解が遅れることが明らかとなった。一方 ENGase と PNGase の両方を欠損した細胞を用いて同様の実験を行ったところ、モデルタンパク質の分解は正常であった。以上の結果により、ENGase が特に PNGase が機能不全の状況で糖タンパク質に直接作用し、*N*-GlcNAc タンパク質を生成することが明らかとなり、この現象が遺伝疾患の病態発現に関わる可能性が示唆された(7)。本研究によって PNGase のタンパク質品質管理機構における重要性が明らかとなるとともに、ENGase の存在が PNGase 欠損症の病態につながり得る可能性が示唆された。特に、ENGase の阻害剤は凝集体を作りやすい *N*-GlcNAc タンパク質の生成を抑え、PNGase 欠損症に対する治療薬の有力な候補となり得ると期待できる。

参考文献

- (1) Suzuki, T. *et al. J. Biol. Chem.* **269**, 17611-17618 (1994)
- (2) Suzuki, T., *et al. J. Cell Biol.* **149**, 1039-1052 (2000)
- (3) Suzuki, T., *J. Biochem.* **157**, 23-34 (2015) (review)
- (4) Suzuki, T. and Harada, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **453**, 213-219 (2014) (review)
- (5) Suzuki, T., *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 9691-9696 (2002)
- (6) Enns, G.M. *et al. Genet. Med.* **16**, 751-758 (2014)
- (7) Huang, C. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **112**, 1398-1403 (2015)