

## “Sticky sugar”～RNAにもN結合型糖鎖？～

和田 龍太

糖鎖とはグルコースなどの単糖が数個から数十個、数百個つながった生体分子であり、結合様式の違いによる分岐および単糖の組合せが多様性と複雑性を生んでいる<sup>1)</sup>。脂質やタンパク質のもっとも一般的な翻訳後修飾の一つが糖鎖修飾であり、細胞膜タンパク質や分泌タンパク質に糖鎖が付加され内因性・外因性の多岐にわたる機能が発揮される。たとえば、インフルエンザウイルスは宿主細胞の細胞膜タンパク質の糖鎖末端であるシアル酸に結合し侵入すると宿主細胞内で増殖し、その後ウイルスが持つ酵素ノイラミニダーゼが細胞膜タンパク質の末端からシアル酸を切断し細胞表面からウイルスが放出される。

糖鎖のタンパク質への結合様式としては、アスパラギンの側鎖のアミド窒素原子に結合するN結合型、およびセリン・スレオニンの側鎖にある水酸基の酸素原子に結合するO結合型がある。小胞体内でタンパク質が種々の酵素による緻密なN結合型糖鎖修飾により厳密な糖鎖構造をとることが知られており、タンパク質の生合成および分泌経路における品質管理機構に関わる<sup>2)</sup>。小胞体内でタンパク質が正しくフォールディングされていればゴルジ体に輸送され、そうでない場合はフォールディングセンサー酵素によってグルコースが末端に付加されリフォールディングされるか分解経路に送られ、異常タンパク質の蓄積を防ぐ。その後の細胞質内のゴルジ輸送の過程でもさまざまな酵素からあいまいな糖鎖修飾を受けるため糖鎖構造は非常に不均一になる。

N結合型糖鎖修飾がもたらす機能として、抗体におけるFcエフェクター機能がある。抗体Fc領域におけるN結合型糖鎖のコアフコースの有無や非還元末端の糖の違いにより補体や免疫細胞上のFcレセプターとの親和性が変化し、補体依存性細胞傷害活性、抗体依存性細胞傷害活性や抗体依存性細胞貪食などの生物学的活性が大きく影響を受ける。また抗体分子の糖鎖構造の違いにより熱

安定性や凝集性が変化することも明らかとなっている<sup>3)</sup>。このようにN結合型糖鎖は長年の研究から構造や付与される機能についてさまざまな知見が蓄積されていた。

ところが、である。スタンフォード大のグループによって2019年9月末に衝撃的な報告が投稿された<sup>4)</sup>。脂質やタンパク質だけでなくRNAにも糖鎖が付加されているというのである。RNAが化学修飾を受けること自体は珍しいことではないが、non-coding RNAの一つでありDNA複製に関与しているといわれているY RNA<sup>5)</sup> (細胞質cytoplasm内で発見され“Y”がつけられた)などに糖鎖が付加されていることが発見された。glycoRNAsと名付けられたこれらの分子は、マウス由来細胞やヒト由来細胞、バイオ医薬品の製造で使用されるCHO細胞 (Chinese Hamster Ovary) など、細胞の由来に関わらず見つかっている。また、N結合型糖鎖をアスパラギンとN-アセチルグルコサミンの間で切断する酵素PNGase Fによるシグナルの低下が確認されたことから、O結合型ではなくN結合型糖鎖がグアノシン残基にアミド結合で結合していること、その非還元末端に少なくとも一つのシアル酸を持つこと、糖鎖とRNAの結合部位はプロテイナーゼでは分解されないことなどが明らかになっている。前述のとおり、糖鎖修飾は通常小胞体やゴルジ体で行われるのに対し、RNAは大半が細胞質や核に局在しており、細胞内の区画をどのように輸送されることによって修飾が起きているのかは不明である。糖鎖修飾されたタンパク質がRNAとなんらかの形で複合体を形成している可能性も考えられるが、今後他の研究グループから追従報告がなされれば糖鎖修飾はもとより生物学的にRNAが持つ機能に対する従来の考え方を大きく変える可能性がある。

細胞のどこでどのようにRNAにN結合型糖鎖が付加され、どんな機能がもたらされているのか？今後さらなる研究により、さまざまな生命現象の解明につながる事が期待される。

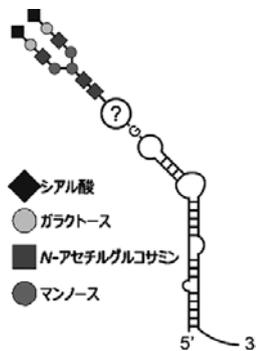


図1. glycoRNAの予想図<sup>4)</sup>

- 1) Varki, A. *et al.*: *Essentials of Glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (2017).
- 2) 梶原研究室 HP: [www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/background.html](http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/kajihara/background.html) (2020/3/9).
- 3) Wada, R. *et al.*: *mAbs*, **11**, 350 (2019).
- 4) Flynn, A. R. *et al.*: *bioRxiv*, doi: 10.1101/787614 (2019).
- 5) Kowalski, M. P. *et al.*: *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **66**, 20 (2015).