

## ことば

**ペプチド:N-グリカナーゼ**: N型糖鎖が結合するアスパラギン残基と糖鎖の根元のGlcNAcとの間のアミド結合を切断する糖鎖脱離酵素。本反応によってアスパラギンがアスパラギン酸に変換したタンパク質もしくはペプチドと、遊離N型糖鎖 (free N-glycans: FNGs) が生じる。1977年に日本で初めてアーモンド種子にその活性が発見された。それ以来、植物および細菌由来の本酵素はN型糖鎖の構造および機能研究における有用な試薬として広く用いられている。真核細胞の細胞質にも本酵素活性が広く存在し、新生糖タンパク質の品質管理機構に関わっていることが明らかにされている。最近、この細胞質酵素の遺伝子変異によって起こるヒトの遺伝病 (NGLY1欠損症) が発見され、その生物学的重要性が再び注目を集めている。

(鈴木 匡 理研・糖鎖代謝学)

**オリゴ糖転移酵素**: 真核細胞の小胞体において、糖タンパク質のN型糖鎖修飾反応を担う膜タンパク質複合体酵素。分泌経路を通るタンパク質のN型糖鎖修飾部位 (Asn-Xaa-Ser/Thr, XaaはPro以外のアミノ酸) のAsn上に、糖鎖の供与体基質であるドリコール結合型糖鎖からオリゴ糖鎖 (ヒトや出芽酵母ではGlc<sub>3</sub>Man<sub>9</sub>GlcNAc<sub>2</sub>の14糖) を転移する。活性サブユニットであるStt3のオルソログは真正細菌や古細菌にも見いだされ、N型糖鎖修飾は真核細胞だけでなく、原核生物にも保存された反応であることが明らかになっている。最近、オリゴ糖転移酵素はN型糖鎖修飾の他、ドリコール結合型糖鎖の加水分解によって遊離N型糖鎖 (free N-glycans: FNGs) を生成する活性もあることが明らかになった。

(鈴木 匡 理研・糖鎖代謝学)

**NGLY1欠損症**: ヒトの細胞質ペプチド:N-グリカナーゼ遺伝子 (NGLY1) の変異によって引き起こされる遺伝子疾患。2012年にエクソーム解析により初めて発見された。症状は生育遅滞、筋緊張低下、不随意運動、精神運動発達遅滞、乳児期肝機能障害、てんかん、脳波異常など多岐にわたる。また、涙がまったく出ない、あるいは出にくいという他の先天性疾患にはあまりみられない特徴的な症状を呈することから、この症状が決め手となり新たな患者の発見が相次いでいる。患者児童家族の献身的な活動と希少疾患に対するサポートへの啓蒙活動により、昨今社会的にも注目を集める疾患となっている。

(鈴木 匡 理研・糖鎖代謝学)

**Tauリン酸化**: Tauは神経軸索内に存在する分子量50,000~70,000の微小管結合タンパク質で、微小管の重合や細胞骨格形成、軸索輸送に関与する。352~441アミノ酸で構成される6種類のアイソフォームが存在し、単一のMAPT遺伝子からスプライシングにより生成される。Tauは、GSK-3βやCDK5などのプロテインキナーゼにより過剰にリン酸化されると微小管結合能が失われる。Tauが解離すると微小管の不安定化や脱重合が起こり、それにより神経軸索変性が引き起こされる。アルツハイマー病などの神経変性疾患の脳組織においては、異常リン酸化Tauの蓄積が認められることが知られている。また、リン酸化Tauの異常蓄積が関連する疾患はタウオパチー (tauopathy) と総称される。

(川上文貴 北里大・医療衛生)

**leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)**: 常染色体優性遺伝性パーキンソン病 (PD) の原因遺伝子として同定されたタンパク質で、2527アミノ酸 (分子量約280,000) で構成される。LRRK2は同一分子内に、プロテインキナーゼとRas-like GTPase (Roc) ドメインを併せ持つユニークな構造をとり、他にもleucine-rich repeat (LRR) やCOR (C-terminal of Roc) およびWD40といった複数の機能性ドメインを有している。LRRK2遺伝子変異によるキナーゼ活性の亢進が神経毒性を誘導するなどの報告があるが、LRRK2の生理的役割に関しては不明な点が多い。LRRK2変異は遺伝性PDのみならず孤発性PD患者においても認められることから、PD発症に関わる重要な分子であると考えられている。

(川上文貴 北里大・医療衛生)

**パーキンソン病原因遺伝子**: パーキンソン病 (PD) は高齢者に多い神経変性疾患で、60歳以上の有病率は1%以上といわれている。PD患者の90%以上は家系内発症者を認めない孤発性に発症するが、5~10%は遺伝性に発症する。これまで、国内外のPD家系患者における遺伝子解析により、22の遺伝性PDの原因遺伝子座 (PARK1~PARK22) が同定され、そのうち17の原因遺伝子が明らかにされている。原因遺伝子のうち常染色体優性遺伝形式をとるものにはSNCA (PARK1/4), LRRK2 (PARK8), CHCHD2 (PARK22) などがあり、常染色体劣性遺伝形式をとるものにはParkin (PARK2), PINK1 (PARK6), DJ-1 (PARK7) などがある。今後、これら原因遺伝子の機能解析がPDの病態解明につながるものと期待される。

(川上文貴 北里大・医療衛生)