

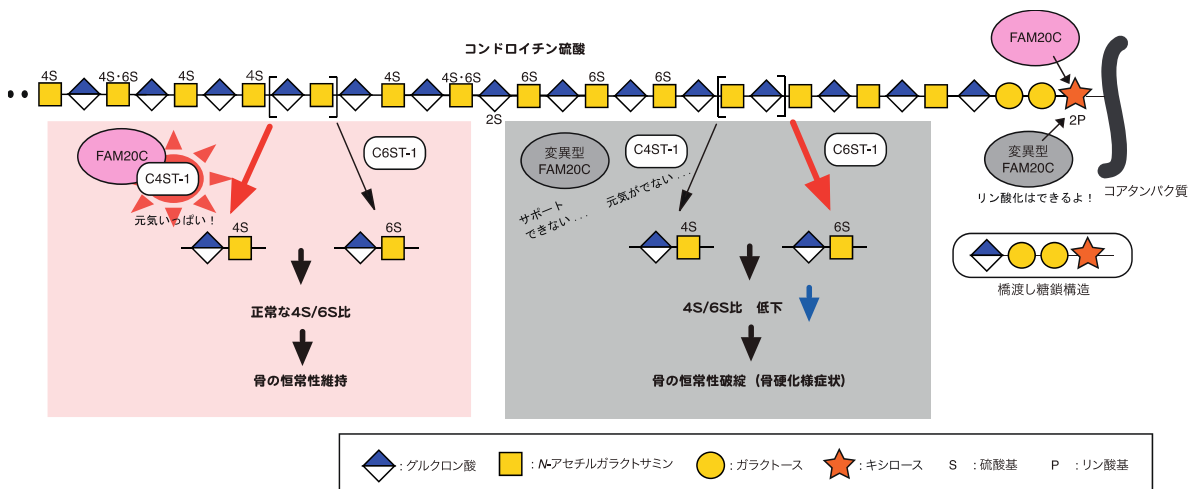
報道関係者 各位

2022年12月28日

硫酸化糖鎖の構造変化が遺伝性骨硬化症の発症原因？
～原因タンパク質の“もう一つの顔”からそのカラクリを暴く～

神戸薬科大学 生化学研究室の小池 敏靖 元博士課程学生(現日本赤十字社所属)、三上 雅久 講師、北川 裕之 教授は、鳥取大学農学部の田村 純一 教授との共同研究で、遺伝性疾患である Raine(レイン)症候群の骨硬化症状が、FAM20C というタンパク質の変異によって誘発される硫酸化糖鎖の異常な構造変化に起因することを明らかにしました。本研究の成果は、コンドロイチン硫酸とよばれる私たちの体に豊富な硫酸化糖鎖が、正常な骨の発達や恒常性維持に必要不可欠であり、その構造異常が骨形成異常に繋がることを示しています。将来的には、コンドロイチン硫酸をターゲットとした骨疾患に対する新たな治療法や予防法の開発につながることを期待されます。

本研究成果を取り纏めた論文が、日本時間 2022 年 12 月 27 日午前 1 時に国際科学雑誌「*Nature Communications*」のオンライン版に掲載されました。



【研究の背景】

骨組織の恒常性は、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって維持されています。このバランスが崩れると、様々な骨疾患が引き起こされます。例えば、骨吸収が優位になることによって骨が脆くなる骨粗鬆症や、逆に骨形成が優位になることで骨が異常に硬くなる骨硬化症などが挙げられます。本研究で取り上げた Raine(レイン)症候群¹⁾は、全身で骨硬化をきたす致死性の遺伝性疾患で、FAM20C²⁾という遺伝子の変異が原因であることがわかっています。しかしながら、FAM20Cの変異による Raine 症候群の発症メカニズムについてはよくわかりませんでした。

FAM20C は、分泌タンパク質にリン酸を付加する生理的な酵素(カゼインキナーゼ³⁾)として世界的に注目を集めました。一方、私たちは、FAM20C の類似タンパク質である FAM20B が、硫酸化糖鎖にリン酸



を付加する酵素(キシロースキナーゼ⁴⁾)であることをいち早く報告していました。そこで私たちは、FAM20C が、FAM20B と同様に糖鎖のリン酸化や生合成に関与するという仮説をたて、FAM20C の硫酸化糖鎖生合成における役割と Raine 症候群にみられる骨硬化との関連を探る独自の解析を展開してきました。

【研究成果の概要】

FAM20C には、カゼインキナーゼとしての働きのみならず、コンドロイチン硫酸⁵⁾に代表される硫酸化糖鎖の橋渡し糖鎖構造中のキシロースをリン酸化する(キシロースキナーゼ)活性があることを世界で初めて明らかにしました。さらに、FAM20C には、コンドロイチン硫酸の 4-硫酸化を触媒する酵素(C4ST-1)と結合し、その 4-硫酸化活性を高めるといふ、予想だにできなかった新たな機能を持ち合わせていることを見出しました。

面白いことに、Raine 症候群患者にみられる変異型 FAM20C は、キシロースキナーゼとしての機能を保持していましたが、C4ST-1 と結合できなくなることがわかりました。

コンドロイチン硫酸の硫酸化は、主に C4ST-1 による 4-硫酸化と C6ST-1 による 6-硫酸化に大きく依存し、4-硫酸化と 6-硫酸化の割合を示す 4S/6S 比でコンドロイチン硫酸の硫酸化状態を評価することができます。実際、変異型 FAM20C を導入したヒトの骨芽細胞株では、4S/6S 比の顕著な低下が観察され、骨硬化につながるバイオミネラル形成が亢進することがわかりました。さらに、この変異型 FAM20C によって引き起こされた 4S/6S 比の低下をマウスで再現するように仕向けると、細胞や個体レベルのいずれにおいても見事に骨硬化様の特徴を示すようになることがわかりました。

以上の結果から、FAM20C の変異によって引き起こされるコンドロイチン硫酸の硫酸化バランス(4S/6S 比)の破綻が、Raine 症候群における骨硬化症状の発症の原因となっている可能性が示されました。

【研究成果の意義】

今回の研究成果から、Raine 症候群の発症メカニズムの一端が明らかになったのみならず、FAM20C によって維持される正常なコンドロイチン硫酸の硫酸化バランスが骨組織の恒常性を維持する上で重要であることが示唆されました。超高齢社会の只中にある本邦において、骨の健康状態を維持していくことは、非常に重要です。FAM20C のようなコンドロイチン硫酸の硫酸化バランスの制御因子をさらに突き詰めていくことにより、硫酸化糖鎖をターゲットにした加齢性骨疾患の予防法や治療法の確立につながることで大いに期待されます。

本研究の一部は、文部科学省 私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(2012-2017 to H.K.)、科学研究費助成事業 新学術領域研究(統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明、JP23110003)、基盤研究 B(to H.K., JP25293014, JP16H05088, JP20H03386)、基盤研究 C(to T.M., JP16K07306, JP20K06551)の助成により行われました。

【用語説明】

¹⁾ **Raine 症候群**: 常染色体潜性の遺伝性疾患で、過度な骨格の変形、本来骨ができない場所での骨化、組織の形成異常などを主徴とする致死性の骨硬化症です。FAM20C 遺伝子の変異が原因とされています。

²⁾ **FAM20C**: アミノ酸配列の類似性のみで分類分けされた通し番号 20 番目のタンパク質ファミリー(FAM20 タンパク質ファミリー)に属するタンパク質です。このファミリーには、FAM20C の他に、



FAM20A と FAM20B というタンパク質が含まれます。FAM20 タンパク質は、細胞質などに存在する典型的なリン酸化酵素(キナーゼと呼びます)とは一線を画し、小胞体やゴルジ体といった分泌経路に存在する特殊なキナーゼとされています。これまでの研究から、FAM20B は、硫酸化糖鎖のリン酸化酵素(キシロースキナーゼ)であるのに対し、FAM20C は、分泌タンパク質のリン酸化酵素(カゼインキナーゼ)とされており、作用する相手が全く異なります。

3) **カゼインキナーゼ**: ミルクに含まれるカゼインタンパク質が高度にリン酸化されていることが古くから知られています。カゼインは、細胞質に含まれる様々なキナーゼによってもリン酸化することができますが、細胞の中での存在場所が互いに異なるため、生体内においてカゼインのリン酸化を担う酵素の実体は長い間謎でした。近年、FAM20C がその一翼を担うことがわかり、世界的にも注目されています。

4) **キシロースキナーゼ**: 特定のタンパク質上で、コンドロイチン硫酸を含む硫酸化糖鎖が合成されていく際の橋渡し糖鎖構造中のキシロースをリン酸化する酵素のことです。この橋渡し糖鎖構造のリン酸化により、硫酸化糖鎖の合成レベルが制御されることが知られています。

5) **コンドロイチン硫酸**: グルクロン酸と *N*-アセチルガラクトサミンの二糖ユニットが繰り返し重合した硫酸化多糖です。二糖ユニットの様々な位置が硫酸化されることによって構造多様性を獲得します。この構造多様性はコンドロイチン硫酸が多彩な機能を発揮する原動力となっています。

[掲載論文]

タイトル: Altered sulfation status of FAM20C-dependent chondroitin sulfate is associated with osteosclerotic bone dysplasia

著者: Toshiyasu Koike, Tadahisa Mikami, Jun-ichi Tamura, and Hiroshi Kitagawa

DOI:10.1038/s41467-02235687-3

掲載誌: *Nature Communications*

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-35687-3>

<p><研究に関する問い合わせ> 神戸薬科大学 生化学研究室 担当者名 教授 北川 裕之 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7570 FAX: 078-441-7571 E-mail: kitagawa@kobepharm-u.ac.jp URL: http://kpubiochem.firebird.jp</p> <p>鳥取大学 農学部生命環境農学科 担当者 教授 田村 純一 〒680-8550 鳥取市湖山町南4丁目101番地 TEL: 0857-31-5108 FAX: 0857-31-5347 E-mail: jtamura@tottori-u.ac.jp</p>	<p><報道に関する問い合わせ> 神戸薬科大学企画・広報課 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081 E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp URL: https://www.kobepharm-u.ac.jp</p> <p>鳥取大学総務企画課広報企画係 〒680-8550 鳥取市湖山町南4丁目101番地 TEL: 0857-31-5550 FAX: 0857-31-5018 E-mail: ge-kouhou@ml.adm.tottori-u.ac.jp URL: https://www.tottori-u.ac.jp/</p>
---	---