

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		糖鎖修飾による自然免疫システムの多様な制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Regulation of innate immunity by glycosylation			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)ゴトウ	名)サトシ	研究期間 B	2011 ~ 2013 年
	漢字 CB	後藤	聡	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	GOTO	SATOSHI	研究機関名	立教大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		立教大学、理学部、生命理学科、教授			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>ほとんどの膜・分泌蛋白質は、糖鎖修飾を受けることによって正しい機能を発揮します。私達は糖鎖修飾に必要な糖ヌクレオチド輸送体をコードする新規遺伝子 <i>senju</i> を同定し、そのノックアウト個体を作成しました。すると、驚いたことに自然免疫が異常に亢進していました。本研究では、<i>Senju</i> がどのようにして自然免疫を制御しているのかを明らかにすることで、糖鎖修飾による新たな自然免疫の制御機構の解明を目指しました。</p> <p>糖ヌクレオチドは糖鎖修飾に必須な基質ですが、細胞質・核で合成されるため、糖修飾の場である小胞体・ゴルジ体の内腔に輸送される必要があります。その輸送を行っているのが糖ヌクレオチド輸送体です。また、輸送体の種類によって輸送される糖ヌクレオチドが異なります。そこで、<i>Senju</i> で輸送される糖ヌクレオチドの種類を測定したところ、UDP-Galactose を輸送することがわかりました。次に、<i>senju</i> 変異体で糖鎖構造を調べたところ、実際に Gal を含む糖鎖の量が著しく減少していることがわかり、<i>Senju</i> は糖鎖の Gal 部分の生合成に関与することがわかりました。さらに、<i>Senju</i> が自然免疫で重要な Toll/TLR 経路を負に制御することを証明しました。このような自然免疫を負に制御する糖鎖が生体内にあることは今まで報告がなく、新規な発見ということが出来ます。</p> <p>さらに、この糖鎖の生理的意義を調べるために、感染による Toll/TLR の活性化でこの糖鎖が影響を受けないか調べたところ、Toll/TLR の活性化によって、Gal を含む糖鎖構造が著しく減少することを見出しました。</p> <p>以上より、「非感染時は <i>Senju</i> による Gal 糖鎖が自然免疫を抑制しているが、一旦感染すると Gal 糖鎖が減少し、速やかに自然免疫を活性化する」という自然免疫の新しい制御機構を明らかにすることができました。</p> <p>現在これらをまとめ論文投稿中です。</p>					
キーワード FA	糖ヌクレオチド輸送体	senju	Galactose	Toll/TLR	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Pathogen infection triggers an immediate response by the innate immune system. Although acquired immunity is controlled by glycosylation, it is still not clear whether this is the case for innate immune. Here we show that innate immune responses are regulated by glycosylation that requires the UDP-galactose transporter, *Senju*. Knockout mutants for *senju* exhibited melanotic tumor formation in the lymph glands with hypertrophy, melanotic spot formation under the cuticle and increased number of lamellocytes. These phenotypes resemble a gain-of-function allele for Toll. Toll is the receptor of NF- κ B signaling cascade that is activated in response to pathogen infection and produces antimicrobial peptides. We thus examined whether this Toll pathway is overactivated in *senju* mutant. Infection-mediated activation of the Toll pathway induces expression of drosomycin, however, even in the absence of immunological-challenge, *senju* mutant expressed drosomycin at high level. Moreover, *senju* mutant exhibited defects of Gal-containing glycans. These results suggest that *Senju*-mediated glycosylation represses overactivation of the Toll pathway. This is the first in vivo demonstration that host glycosylation regulates innate immune responses.