岐阜大学
GIFU UNIVERSITY

配布先：文部科学記者会、科学記者会、岐阜県政記者クラブ

2026 年 11 月 9 日

報道機関 各位

類似した糖鎖合成酵素の違いを発見
～2 つの LDN 合成酵素は異なるタンパク質を標的にする～

【本研究のポイント】

- B4GALNT3 と B4GALNT4 は、タンパク質に付いた糖鎖の末端に LDN（LacdiNAc）と呼ばれる構造を作る酵素で、血中のタンパク質濃度の調節や骨の形成に関わっています。
- B4GALNT3 と B4GALNT4 は形が非常によく似ているため、似た機能を持つと考えられていましたが、両者の性質の違いはわかっていませんでした。
- 本研究により、B4GALNT3 と B4GALNT4 は、同じ LDN 構造を作る一方で、異なるタンパク質に糖鎖を付けることがわかりました。

【研究概要】

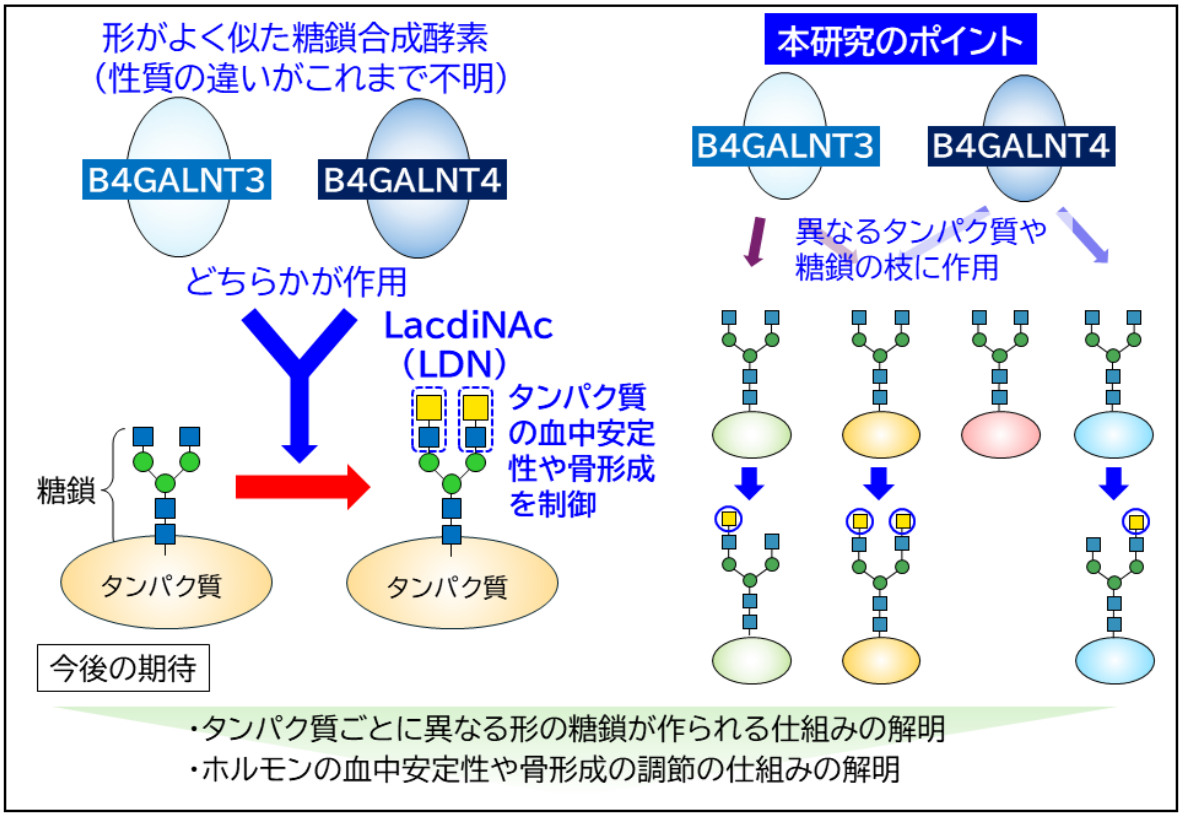
岐阜大学糖鎖生命コア研究所の木塚 康彦教授、所 裕子研究支援員らの研究グループは、産業技術総合研究所、ミシシッピ大学、広島大学、名古屋市立大学との共同研究で、骨の形成やホルモンの血中濃度調節などに関わる糖鎖を作る酵素「B4GALNT3」と「B4GALNT4」の機能の違いを明らかにしました。

タンパク質に付く糖鎖には膨大な種類が存在し、これら糖鎖は様々な生命現象や疾患において重要な役割を担っています。これら糖鎖は、細胞の中で様々な糖転移酵素（糖鎖合成酵素）の働きによって作られます。これまで、約 180 種類のヒトの糖転移酵素はほとんど全てが同定されましたが、これら酵素の働きが細胞内で調節される仕組みや、個々のタンパク質に付く糖鎖の形がどのように決まるのかは、まだあまりわかっていません。

本研究では、ホルモンの血中安定性の調節や骨の形成に関わる糖鎖「LDN」を作る酵素、B4GALNT3、B4GALNT4 に着目しました。本研究の結果、形がよく似たこの 2 つの酵素が、それぞれ異なるタンパク質に糖鎖を付けることがわかりました。さらに、細胞内で異なる分布を示すこともわかりました。これらの結果は、これまで同じ性質を持つと考えられてきた 2 つの酵素が、実際には異なる性質を持ち、細胞内でそれぞれ異なるタンパク質に糖鎖を付けることで、異なる役割を持つ可能性を示しています。本研究成果は、タンパク質の上に複雑な糖鎖が作られる仕組みの解明に重要な知見を与えるとともに、骨の形成やホルモン濃度調節の仕組みの理解にも役立つことが期待されます。

本研究成果は、現地時間 2026 年 11 月 4 日に *The Journal of Biological Chemistry* 誌のオンライン版で発表されました。

なお、本研究は、文部科学省の大規模学術フロンティア促進事業「ヒューマングライコームプロジェクト」による支援を受けています。



本研究の概要図

糖鎖を合成する酵素である B4GALNT3 と B4GALNT4 は、形が非常によく似ており、どちらもタンパク質の糖鎖の末端に LacdiNAc(LDN)と呼ばれる糖鎖の部分構造を作る。これまで、この 2 つの酵素は同じ性質を持つと考えられてきたが、本研究によって、2 つの酵素は異なるタンパク質や異なる糖鎖の枝に作用して LDN を作ることがわかった。

【研究背景】

糖鎖[1)]とは、グルコースなどの糖(動物では約 10 種類の糖が存在)が枝分かれしながら鎖状につながったもので、多くはタンパク質や脂質などに結合した状態で存在しています。動物では、体内の半数程度のタンパク質に糖鎖が付いていると考えられており、糖鎖を持つタンパク質は糖タンパク質と呼ばれています。タンパク質に付いている糖鎖には様々な形のものがあり、タンパク質ごとに糖鎖の形が異なること、また同じタンパク質でも、健康なときと病気のときとで糖鎖の形が変化することなどが知られています。特に、疾患特異的な糖鎖の変化は、実際に医療の現場でがんの診断などに使われており、糖鎖の変化をもたらす仕組みの解明は、医療応用を考える上でも重要です。

タンパク質に付く糖鎖は、細胞の中で糖転移酵素[2)](糖鎖合成酵素)と呼ばれる酵素の働きによって作られます。ヒトの体内には、約 180 種類の糖転移酵素が存在し、それらの働きが厳密に制御されることで、膨大な種類の糖鎖が作られます。しかし、個々の酵素の働きを制御する仕組みはまだ十分にはわかっておらず、生物がどのように膨大な種類の糖鎖の量を調節しているかについては不明な点が多く残されています。

糖転移酵素のうち、B4GALNT3 と B4GALNT4[3)]は、タンパク質に付いた糖鎖を伸ばす働きがあり、LDN (LacdiNAc)[4)]と呼ばれる構造の糖鎖を作ります(図 1)。ホルモンなどの血液中の糖タンパク質の中には LDN 糖鎖を持つものがあり、この糖鎖によって血

液中の濃度が調節されています。B4GALNT3 を欠損したマウスでは、骨の形成を阻害する糖タンパク質の血液中濃度が著しく増大し、骨の形成に異常が出ることがわかっています。このことから、LDN はタンパク質の安定性の調節や骨形成などに重要な働きを持ちます。

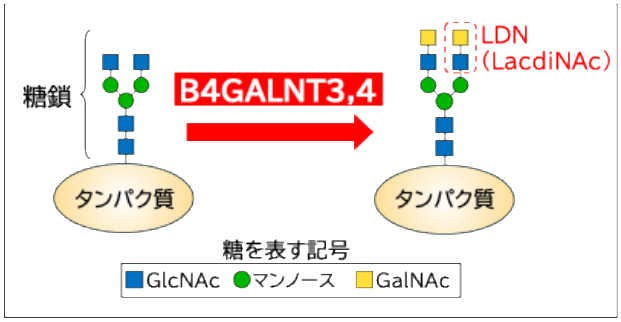


図 1　B4GALNT3 と 4 が作る糖鎖構造

木塚教授らの先行研究により、B4GALNT3 は、他の糖転移酵素にはないレクチンドメイン [5]を持っており、そのレクチンドメインは、B4GALNT3 がタンパク質に糖鎖を付けるために不可欠であることが明らかになっています。(参考:糖鎖合成酵素 B4GALNT3 のレクチンドメインを発見 ～LDN 糖鎖合成の新しい調節の仕組み～(2026 年 3 月 3 日))。B4GALNT4 も同様にこのレクチンドメインを持っています。これら 2 つの酵素は、構成するアミノ酸の配列 [6]や全体の立体構造が酷似していることから、ほぼ同じ性質を持つと推定されてきました。しかし、実際の機能や性質の違いについてはわかっていませんでした。そこで本研究では、この B4GALNT3 と B4GALNT4 の役割の違いについて調べました。

【研究成果】

本研究ではまず、B4GALNT3 と B4GALNT4 を精製し、LDN を作る活性を調べました。これらの酵素は、N 型糖鎖 [7]と呼ばれる糖鎖(図 2A)の末端に作用して、LDN 構造を作ります。これらの酵素が N 型糖鎖に対して作用する活性を測定したところ、B4GALNT4 は B4GALNT3 と比べて糖鎖をつくる活性が著しく弱いことがわかりました(図 2B)。また、N 型糖鎖は、α3 とα6 の 2 つの枝に分かれており(図 2A)、どちらの枝にも LDN は作られます。2 つの酵素が N 型糖鎖に作用してできた糖鎖の構造を詳細に調べたところ、B4GALNT3 はα6 の枝よりもα3 の枝に作用しやすいことがわかりました。一方、B4GALNT4 はα3 とα6 の両方の枝に同程度作用することがわかりました(図 2C)。これらのことから、B4GALNT3 と B4GALNT4 では、糖鎖を作る活性の強さ自体に違いがあり、さらに、N 型糖鎖のどちらの枝を好むかという、分岐鎖に対する特異性 [8]も

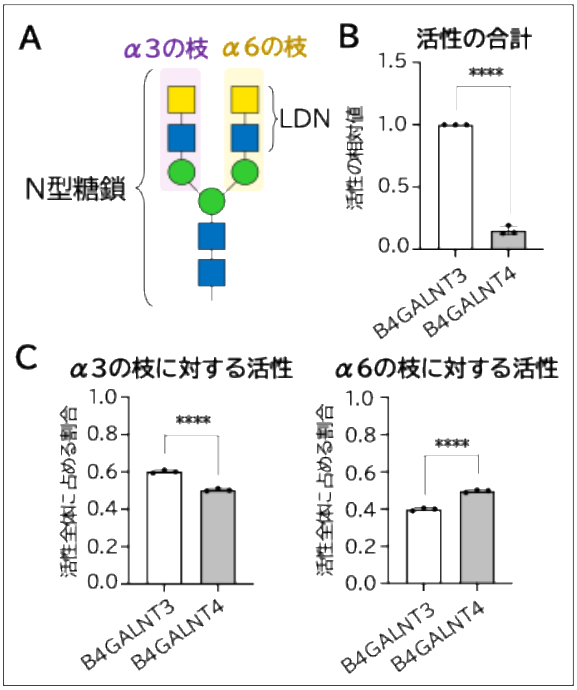


図 2　B4GALNT3 と B4GALNT4 の糖鎖合成活性
A：N 型糖鎖の構造。N 型糖鎖には、α3 とα6 の 2 つの枝があり、LDN はどちらの枝にも付く。
B：B4GALNT3 と B4GALNT4 の、N 型糖鎖に対する LDN 合成活性。枝を区別せず、N 型糖鎖上に合成されたすべての LDN を定量したもの。
C：それぞれの酵素の N 型糖鎖に対する LDN 合成活性のうち、α3 の枝に対する活性の割合(左)と、α6 の枝に対する活性の割合(右)を示したもの。

異なることがわかりました。

次に、実際に細胞の中で、B4GALNT3 と B4GALNT4 がそれぞれどのようなタンパク質の糖鎖に LDN を作るのかを調べました。それぞれの酵素を発現する培養細胞を用意し、細胞の抽出液から、WFA[9]という LDN と結合するレクチン(用語解説 5)参照)を用いて、B4GALNT3 あるいは B4GALNT4 が作用して LDN を持つようになった基質[10]タンパク質を精製しました(図 3A)。レクチンによって精製されたタンパク質を、プロテオミクス[11]と呼ばれる方法によって網羅的に同定した結果、それぞれの酵素を発現する細胞から約 300 種類のタンパク質が同定されました(図 3B)。それらは B4GALNT3 と B4GALNT4 の基質タンパク質であると考えられました。これら基質のうち、256 個は 2 つの酵素の間で共通しており、どちらの酵素によっても修飾される共通の基質タンパク質であると考えられます。一方、B4GALNT3 では 62 種類、B4GALNT4 では 20 種類の固有のタンパク質が LDN を持つタンパク質として同定されました。これらはそれぞれの酵素に固有の基質であると考えられます。すなわち、これら 2 つの酵素は、共通した基質タンパク質を持つ一方、それぞれの固有の基質となる異なるタンパク質に LDN 糖鎖を付けると考えられます。

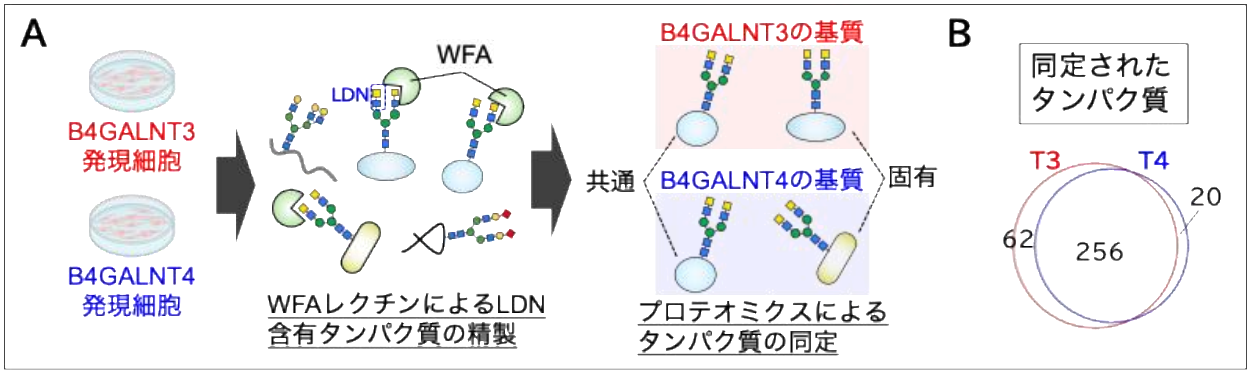


図 3　B4GALNT3 と B4GALNT4 の基質タンパク質の同定
A：実験の概略。B4GALNT3 もしくは B4GALNT4 を発現するヒト培養細胞(HEK293)を用意し、細胞からタンパク質を抽出した。WFA という LDN に結合するレクチンを用い、LDN を持つタンパク質(B4GALNT3, 4 の基質タンパク質)を精製した。得られたタンパク質を、プロテオミクスという手法により網羅的に同定した。図の作製には一部 BioRender を用いた。
B：プロテオミクスにより同定された B4GALNT3 (T3)と B4GALNT4 (T4)の基質タンパク質の種類。256 種類は 2 つの酵素に共通する基質で、B4GALNT3 に固有のものが 62 種類、B4GALNT4 に固有のものが 20 種類同定された。

続いて、B4GALNT3 と B4GALNT4 の細胞内の分布を調べました。糖鎖を合成する糖転移酵素の多くは、ゴルジ体[12]と呼ばれる細胞内の小器官で働き、これらの酵素はその他の場所に存在しても機能しないことが知られています。そこで、B4GALNT3 と B4GALNT4 が分布する場所を調べるため、細胞内の両酵素を染色しました。その結果、B4GALNT3 は、ゴルジ体と思われる場所に多く集まっていることがわかりました(図 4A 左、矢印)。一方で、B4GALNT4 は、ゴルジ体にも存在しますが、その他の場所にも広く分布していました(図 4A 右)。そこで、ゴルジ体および小胞体[13]に存在することが知られるマーカータンパク質と共局在する程度を調べたところ、ゴルジ体マーカーとは B4GALNT3 の方がよく重なり、小胞体マーカーとは B4GALNT4 の方がよく重なりま

した(図 4B)。この結果から、2 つの酵素は細胞内での分布が異なり、B4GALNT3 の方がよりゴルジ体に局在することがわかりました。

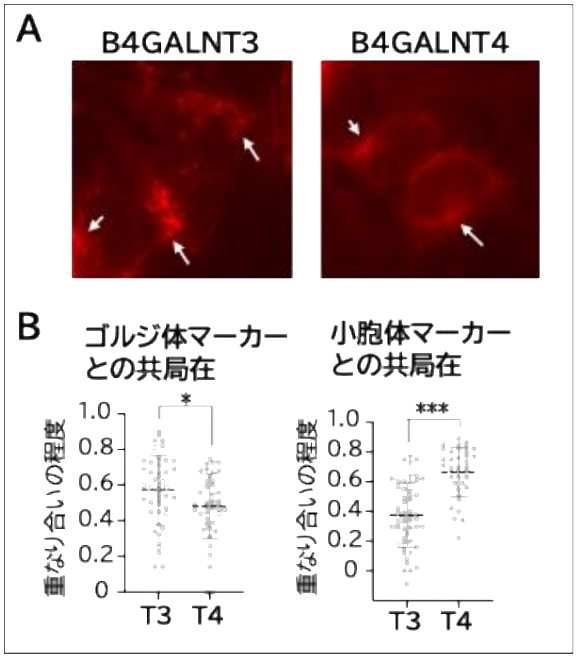


図 4　B4GALNT3 と B4GALNT4 の細胞内分布
A：　B4GALNT3 と B4GALNT4 をヒトの培養細胞(HEK293)に発現させて、染色した。白矢印は、細胞内のゴルジ体の領域を示す。
B：B4GALNT3 と B4GALNT4 の存在位置が、ゴルジ体のマーカータンパク質(左グラフ)と小胞体のマーカータンパク質(右グラフ)と重なる程度をそれぞれ定量したもの。

【今後の展開】

本研究により、よく似た糖転移酵素 B4GALNT3 と B4GALNT4 は、LDN を作るという同じ作用を持つ一方で、活性の強さや、糖をつけるタンパク質の種類、糖鎖の枝が異なることがわかりました。また、細胞内での分布など、その他にも異なる性質を持つことがわかりました。これらの結果は、2 つの酵素が生体内で異なる役割を果たす可能性を示しています。これまで、B4GALNT3 は、欠損マウスの解析などから、血中ホルモンの安定性や、骨の形成に関わることなどが知られています。一方、B4GALNT4 は肺がんや前立腺がんなどの病態形成への関与が示唆されています。今後、これらの酵素が作る LDN がそれぞれ生体内でどのように働き、どのように疾患に関わるかを明らかにすることで、ヒトの持つ多様な糖鎖のさらなる役割の解明や診断・治療への応用に貢献すると期待されます。

【用語解説】

1)糖鎖:グルコース（ブドウ糖）などの糖が鎖状につながった物質。遊離の状態で存在するものもあれば、タンパク質や脂質に結合した状態のものもある。デンプン、グリコーゲンなどの多糖では、数多くの糖がつながり、糖鎖だけで遊離の状態で存在する。一方タンパク質に結合したものは、数個から 20 個程度の糖がつながったものが多い。

2)糖転移酵素:糖鎖を合成する酵素のことで、ヒトでは 180 種類程度存在することが知られている。主に、細胞の中のゴルジ体と呼ばれる小器官に存在している。

3)B4GALNT3、B4GALNT4:どちらも糖鎖を合成する酵素(糖転移酵素)の一つで、細胞の中に存在する。どちらの酵素も LDN[4)]という糖鎖構造を作る。B4GALNT3 と B4GALNT4 は、アミノ酸配列[6)]や立体構造がよく似ている。

4)LDN (LacdiNAc):糖鎖の中の部分的な構造の一つ。GalNAc と呼ばれる糖が、β1-

4 結合で GlcNAc と呼ばれる糖に結合した 2 つの糖から成る構造。

5)レクチンドメイン:タンパク質の構造の一部のうち、糖鎖と結合する領域のこと。ドメインとは、タンパク質の構造中で、他の部分とは独立して折り畳まれた領域のこと。一般にタンパク質は複数のドメインからなる。レクチンとは、特定の糖鎖や糖と結合するタンパク質の総称。糖鎖と結合するタンパク質であっても、抗体はレクチンに含まれない。一部の糖転移酵素はレクチンドメインを持っている。

6)アミノ酸配列:タンパク質やペプチドを構成する鎖状につながったアミノ酸の順番のこと。

7)N 型糖鎖:タンパク質に付く糖鎖の種類の 1 つで、タンパク質のアスパラギン残基(アミノ酸の 1 文字表記法で N と表記)に結合している。ヒトでは 7,000 種類以上のタンパク質が N 型糖鎖を持つと考えられている。

8)特異性:生体分子が、特定の構造の物質のみと結合したり反応したりする性質のこと。例えば酵素が行う反応において、特定の物質のみを厳密に酵素が認識して反応する性質を、基質[10)]特異性という。

9)WFA:植物のフジ由来のレクチンで、末端に GalNAc を持つ糖鎖と結合する。ここでは、LDN を持つタンパク質を精製するために用いられている。

10)基質:化学反応における出発物質のこと。反対に、化学反応の結果できるものを生成物(産物)と言う。酵素は、自身が行う反応において、特定の構造を持った基質を厳密に認識して産物へ変換する。

11)プロテオミクス:試料中に含まれているすべてのタンパク質の種類を特定する解析手法。タンパク質をプロテアーゼにより短く分断して分析し、データベースと照合することで、元々存在していたタンパク質を特定する。

12)ゴルジ体:細胞の中の膜に隔てられた小器官の一つで、糖鎖の合成や、タンパク質などの生体分子の輸送などを行っている。

13)小胞体:膜で隔てられた細胞内小器官の一つで、タンパク質の合成などを行っている。

【論文情報】

雑誌名:The Journal of Biological Chemistry
論文タイトル:Functional differences of two homologous enzymes for LacdiNAc biosynthesis: B4GALNT3 and B4GALNT4
著者:Yuko Tokoro, Takahiro Yamasaki, Yuichi Abe, Hiroaki Tateno, Mohit Pareek, Sushil K. Mishra, Shoma Tada, Miyako Nakano, Sora Kurita, Hirokazu Yagi, Yasuhiko Kizuka* (*責任著者)
DOI:10.1016/j.jbc.2026.113729

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞
岐阜大学　糖鎖生命コア研究所　糖鎖分子科学研究センター　教授(副所長)
木塚　康彦:論文責任著者
電話:058-293-3356
E-mail:kizuka.yasuhiko.k8@f.gifu-u.ac.jp

＜報道に関すること＞
岐阜大学　総務部広報課広報グループ
電話：058-293-3377
E-mail：kohositu@t.gifu-u.ac.jp

　岐阜大学糖鎖生命コア研究所は、名古屋大学糖鎖生命コア研究所と連携し、東海国立大学機構が実施する連携拠点支援事業（糖鎖生命コア研究拠点）としての支援を得ながら、世界と伍する研究拠点を目指しています。

MAKE NEW STANDARDS.
東海国立大学機構

東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP　https://www.thers.ac.jp/