




論文審査結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第 184 号	氏 名	宋 万里
論文審査担当者	主 査 教授	細野 雅祐	
	副 査 教授	関 政幸	
	副 査 教授	顧 建国	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>糖鎖修飾は、タンパク質の翻訳後修飾の中で最も多く、哺乳動物細胞において普遍的かつ重要なプロセスである。糖鎖の変化は癌や糖尿病を含む多くの疾患の特徴でもある。しかし、糖鎖の生合成に関わる分子機序は必ずしも明らかになっていない。宋万里(ソウ ワンリ)氏は、N-型糖鎖とO-GlcNAc修飾の生合成において共通の糖鎖のドナー基質であるUDP-GlcNAcに注目し、これら2種類の糖鎖修飾の関係を明らかにした。本研究では、O-GlcNAc転移酵素(OGT)のノックダウン細胞(OGT-KD)を用いて解析した。O-GlcNAc修飾の減少は、GlcNAc分岐型のN-型糖鎖の生成を増加させることが考えられた。しかし、予想に反して、レクチンブロット、HPLCおよび質量分析により、分岐型のN-型糖鎖の生成は野生型細胞と比較してOGT-KDで有意に減少した。GlcNAc分岐型の減少がどのような糖鎖構造で生じているのか検討したところ、興味深いことに、この低下したN-型糖鎖はGlcNAc転移酵素IV(GnT-IV)によって触媒されるβ1,4-GlcNAc分岐型であった。OGTとGnT-IVの関係を明らかにするため、哺乳動物細胞の主要なUDP-GlcNAc輸送体であるSLC35A3に焦点を当てて、検討した。驚くことに、SLC35A3の欠損細胞(SLC35A3-KO)では、OGT-KDと同様にβ1,4-GlcNAc分岐型のN-型糖鎖の生成が有意的に減少した。さらに、共免疫沈降実験により、SLC35A3はGnT-IVと相互作用するが、β1,6-GlcNAc分岐型を触媒するGnT-Vとは相互作用しないことが示された。また、ウエスタンブロットおよび化学酵素標識により、OGTがSLC35A3を修飾し、その修飾がSLC35A3の安定性向上に大きく寄与することが確認された。さらに、OGT-KD細胞で観察された現象と同様に、SLC35A3-KOは細胞の伸展を促進し、細胞の遊走と細胞増殖を抑制する。以上の結果は、O-GlcNAc化がOGT-SLC35A3-GnT-IVの相互作用を介してN-型糖鎖の生合成と機能を特異的に制御することを示している。</p> <p>本研究は、O-GlcNAcとN-型糖鎖間のcross-talkにおいて初めての研究である。宋氏は、これらの研究成果を原著論文として <i>FASEB J</i> 誌に筆頭著者として発表していることも含め、博士論文に相応しいと判断する。</p>			