

学位論文の要旨

分子ツールを駆使した糖タンパク質品質管理機構の化学的研究
(Chemical study for glycoprotein quality control using molecular tools)

理工学研究科理工学専攻物質生命コース

D156101 栗原 大輝

本論文は、糖タンパク質品質管理機構に対して分子ツールを駆使した化学的研究によって解明した研究成果をまとめたものである。

第 1 章では、糖鎖がタンパク質の折りたたみ、分泌、分解のシグナルとなる糖タンパク質品質管理機構の現状理解と未解明な課題を述べた。さらに、細胞恒常性との関与を述べ、未解明な課題を解決する生物学的な意義を示した。また、現状の研究手法での問題点と化学的手法の重要性について述べた。

第 2 章では、小胞体糖タンパク質品質管理において分泌/分解糖タンパク質の選別に係る糖鎖産生経路の解明について述べた。糖タンパク質の分泌/分解において、特定の糖鎖がその選別シグナルとなり、それらの糖鎖シグナル産生には複数のマンノース切断酵素 (α -1,2-mannosidase) の関与が想定されている。しかし、複数の α -1,2-mannosidase が並列で機能し、個々の機能について統一見解に至っていない。それゆえ、選別シグナルの産生経路は未解明であった。そこで、動物の肝臓から小胞体画分を得て、そこに蛍光合成糖鎖基質を添加し、糖鎖切断を解析し、糖鎖産生経路の解明を試みた。はじめに、分泌あるいは分解糖鎖シグナル産生に対する選択的阻害剤をそれぞれ見出した。さらに、選択的阻害剤存在下で糖鎖産生経路を解析し、糖タンパク質の分泌/分解への関与が示唆される独立した 2 つの糖鎖切断経路を解明した。

第 3 章では、糖タンパク質の分解に重要な脱糖鎖酵素 Peptide: N-glycanase (PNGase) のペプチド特異性について述べた。現在 PNGase F、PNGase A、cytoplasmic PNGase が知られており、cytoplasmic PNGase は糖タンパク質品質管理に関与する。しかし、それらのペプチド特異性に関しては不明であった。そこで、ペプチド配列を系統的に制御した糖ペプチドプローブを用いて、PNGase 類におけるペプチド配列に対する適応範囲を解析した。その結果、PNGase F は

限定的な適応範囲を示し、PNGase A は 3 タイプに分類される適応範囲を示した。さらに、cytoplasmic PNGase は幅広い適応範囲を示した。

第 4 章では、総括として糖タンパク質品質管理における分子ツールを駆使した化学的研究の有用性とその病理学的な理解への応用可能性について述べた。