



|              |                                                                                                                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 小型糖タンパク質の化学合成を利用した糖タンパク質-受容体タンパク質複合体形成時の糖鎖機能の解明研究                                                                                                     |
| Author(s)    | 西川, 晴美                                                                                                                                                |
| Citation     | 大阪大学, 2025, 博士論文                                                                                                                                      |
| Version Type |                                                                                                                                                       |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/101922">https://hdl.handle.net/11094/101922</a>                                                                 |
| rights       |                                                                                                                                                       |
| Note         | やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏 名 ( 西 川 晴 美 )

論文題名

小型糖タンパク質の化学合成を利用した  
糖タンパク質-受容体タンパク質複合体形成時の糖鎖機能の解明研究

## 論文内容の要旨

糖鎖は、タンパク質間相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) において重要な役割を果たしているが、その具体的なメカニズムは未だ十分に解明されていない。特に、糖鎖がPPIに与える熱力学および構造的影響についての理解は限られており、この分野のさらなる研究が求められている。本研究では、小型人工糖タンパク質を用いて糖鎖がPPIに与える影響を詳細に解析し、その熱力学および物理化学的な役割を明らかにすることを目的とした。

研究では、Z33を基盤とした11種類の小型人工糖タンパク質モデルを合成した。それぞれのモデルにおいて、糖鎖の修飾の有無や糖鎖の導入位置がPPIに与える影響を、等温滴定量熱測定 (ITC) および表面プラズモン共鳴 (SPR) を用いて詳細に解析した。これにより、鎖が結合親和性および熱力学的特性に及ぼす寄与が定量的に評価された。

ITC測定の結果、糖鎖修飾が結合親和性を向上させる効果が明確に示された。特に、糖鎖が結合界面における水分子の脱水和を促進し、エンタルピー的に有利な寄与を示すことが確認された。これらの結果は、糖鎖が結合界面近くの水分子の挙動を制御し、エネルギー的に有利な状況を作り出していることを示唆している。

一方で、糖鎖導入による負の寄与も明らかになった。特に、混合エントロピーおよびコンフォメーションエントロピーが負の寄与を示すことから、糖鎖修飾がタンパク質の柔軟性や構造的自由度に一定の制約を与えることが示された。このようなエネルギー的な不利な要素にもかかわらず、糖鎖の脱水和効果とエンタルピー的寄与が総合的に結合親和性を向上させることが実証された。

さらに、糖鎖が結合界面近くの水分子に再配向を引き起こす新たなメカニズムが提案された。この現象は、糖鎖が結合後に界面の水分子を安定化させ、結合複合体の安定性を向上させる重要な役割を果たしていることを示している。糖鎖は単なる受容体との結合部位としてではなく、結合界面の物理化学的環境を最適化する機能を持つことが示唆される。

本研究の成果は、糖鎖が関与する分子認識の基盤を再構築するものであり、糖鎖生物学のさらなる発展に重要な示唆を与えるものである。また、これらの知見は、糖鎖を活用した新たな医薬品設計やバイオマテリアルの開発における応用可能性を示している。特に、糖鎖の導入がもたらす結合親和性の向上とそれに伴う熱力学的变化を理解することは、創薬における設計原理の革新に寄与するものである。本研究は、糖鎖が生命科学において中心的な役割を果たす分子要素であることを再確認させるとともに、その応用範囲の拡大に向けた新たな道を切り開くものである。

論文審査の結果の要旨及び担当者

| 氏 名 （ 西 川 晴 美 ）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |        |         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------|---------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | (職) |        | 氏 名     |
| 論文審査担当者                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 主 査 | 教授     | 梶 原 康 宏 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 副 査 | 教授     | 山 口 哲 志 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 副 査 | 教授（特任） | 島 本 啓 子 |
| 論文審査の結果の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |     |        |         |
| <p>西川氏は、本研究において、糖鎖修飾が糖タンパク質のタンパク質間相互作用に与える影響について調べた。これまで、糖鎖修飾がタンパク質間相互作用に与える影響について、幾つかの報告はあるが、その分子メカニズムについては詳細が理解されていない。そこで、タンパク質相互作用面上に存在する水分子を排除する際に糖鎖が寄与しているという仮説のもと、調製が比較的簡単な 30 残基程度の小型のモデル糖タンパク質を用いて、糖鎖の有無やリンカー構造の異なるタンパク質を合成し、ITC で相互作用の熱力学的なパラメータを調べた。</p> <p>モデル糖タンパク質としては、抗体に結合する Z ドメインの N 末端に、アシアログリカン修飾した分子を合成した。滴定曲線から解離定数を測定したところ、糖鎖修飾によって解離定数が下がることが分かった。また、単糖やエチレングリコール鎖を導入したコントロール分子も調製し、相互作用を強める効果が糖鎖構造に由来することも示した。さらに、滴定曲線から熱力学パラメータ、特に脱水和エントロピー変化も実測した。その結果、糖鎖修飾による結合の安定化には、エンタルピー変化が最も強く寄与しているものの、脱水和に伴うエントロピー変化も寄与していることが示された。以上のことから、糖鎖修飾によって相互作用界面の脱水和が促進することが、タンパク質間相互作用を安定化するというメカニズムであると提唱した。本研究では、得られた熱力学パラメータの変化から糖鎖機能について適切に考察が行われ、当該分野にとって重要な新しい知見と認められる。</p> <p>また、提唱されたメカニズムについて、実験結果および共同研究者の結果を引用し、議論した。</p> <p>以上のことから、上記の成果は、糖質化学、糖鎖生物学、タンパク質科学の研究分野において非常に有用である。よって本研究は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認められた。</p> |     |        |         |