



Title	Structural Heterogeneity of Sugar Chains in Immuno-globulin G. Conformation of Immunoglobulin G Mole-cule and Substrate Specificities of Glycosyltrans-ferases.
Author(s)	藤井, 茂
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37429
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	藤井	茂
学位の種類	医学	博士
学位記番号	第 9498	号
学位授与の日付	平成3年2月4日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当	
学位論文題目	Structural Heterogeneity of Sugar Chains in Immunoglobulin G. Conformation of Immunoglobulin G Molecule and Substrate Specificities of Glycosyltransferases.	
	(免疫グロブリンGにおける糖鎖構造の多様性 - 免疫グロブリンGの構造と糖転移酵素の基質特異性)	
論文審査委員	(主査) 教授 谷口直之	(副査) 教授 濱岡利之 教授 田川邦夫

論文内容の要旨

【目的】

免疫グロブリンG(IgG)は、通常H鎖のFc領域に一本のアスパラギン結合型糖鎖を有している。その糖鎖構造は、均一なものではなく多様なもので、それぞれの糖鎖構造およびその含量が明らかにされつつある。

しかしながら、これら糖鎖の多様性の原因とその発生機序は不明であった。本研究は、糖鎖の生合成に関与する糖転移酵素(ガラクトース転移酵素、N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅲ)のレベルから免疫グロブリンGの糖鎖構造の多様性を解明することを目的とする。

【方法】

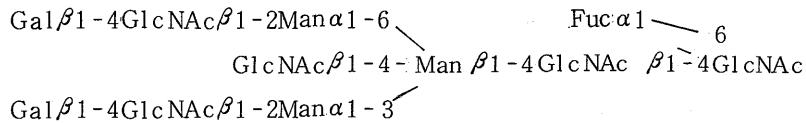
ヒトおよびウシのIgGからヒドロゲン分解により切り出した糖鎖の検出および分離を容易にするため還元末端を2-アミノピリジンで修飾した。これらの糖鎖をHPLCで精製し、その構造をNMRにより決定するとともにその糖鎖分布を調べた。

2-アミノピリジンで蛍光標識した糖鎖を用いてガラクトース転移酵素、N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅲの基質特異性を検討した。

非還元末端にガラクトースをほとんど含まない骨髄腫患者のIgGを精製し、このIgGの糖鎖へのガラクトース転移反応を未変性状態およびジスルフィド結合を切断した変性状態において調べた。

【成績】

ヒトおよびウシのIgGの糖鎖には、シアル酸を除くと下に示したような二本鎖構造をとり、非還元末端のガラクトースおよびN-アセチルグルコサミン(bisecting GlcNAc)ならびにフコースの有無に



よる構造の多様性が存在することが明らかとなった。

ウシ IgG の bisecting GlcNAc を含まない糖鎖では、 $\text{Man}\alpha 1-6$ 分枝よりも $\text{Man}\alpha 1-3$ 分枝の非還元末端にガラクトースを含む糖鎖が多く存在し、bisecting GlcNAc を含む糖鎖では、逆に $\text{Man}\alpha 1-6$ 分枝の非還元末端にガラクトースを含む糖鎖が多く存在することが明らかとなった。これらの糖鎖分布は、bisecting GlcNAc を含まない糖鎖では、 $\text{Man}\alpha 1-3$ 分枝へのガラクトース転移活性が高く、bisecting GlcNAc を含む糖鎖では、両分枝への転移活性が同程度であるというガラクトース転移酵素の基質特異性、および $\text{Man}\alpha 1-3$ 分枝にガラクトースを持つ糖鎖への bisecting GlcNAc の転移活性が非常に低いという N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅲの基質特異性の結果により、よく説明された。

しかしながら、ヒト IgG の糖鎖では、bisecting GlcNAc を含まない糖鎖でも Man α 1-6 分枝の非還元末端にガラクトースを含む糖鎖が多く存在することが明らかとなり、この糖鎖分布は、遊離の糖鎖を用いて明らかにしたヒト形質細胞のガラクトース転移酵素、N-アセチルグルコサミン転移酵素Ⅲの基質特異性とは矛盾していた。そこで、ガラクトースをほとんど含まない骨髄腫患者の IgG へのガラクトース転移反応をおこなったところ、ヒト IgG にみられる糖鎖分布とよい一致を示した。また、この IgG のジスルフィド結合を切断した変性状態でガラクトース転移反応をおこなったところ、遊離の糖鎖を用いた場合と同様の結果を得た。また、ヒト IgG のサブクラスにより糖鎖構造の分布に差異が存在することも明らかとなった。これらの結果は、ヒト IgG の糖鎖合成過程に IgG 自身のタンパク構造が大きく関与していることを示している。

【總括】

糖タンパク質の糖鎖がタンパク質部分から露出している場合、その糖鎖構造は、糖転移酵素の活性および基質特異性により決定されるが、ヒト IgG の糖鎖分布の特徴は、糖転移酵素の活性および基質特異性によるものではなく、IgG のタンパク質部分の構造による影響を大きく受けた結果であることが明らかとなった。これらの結果は、糖タンパク質の糖鎖生合成過程において糖タンパク質のタンパク質部分の構造が大きく関与することを示している。

論文審査の結果の要旨

本論文により、免疫グロブリンGの糖鎖構造の多様性が、糖転移酵素の基質特異性ならびに免疫グロブリンG自身のタンパク質構造に依存したものであることが明らかにされた。

また、本論文は、糖タンパク質のタンパク質構造が糖鎖生合成に関与することを直接示した最初の報告である。以上の点から、医学博士の学位を授与する価値があると認定する。