



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Studies on the Brain-type N-linked Sugar Chains in Mouse Central Nervous System                                                                 |
| Author(s)    | 中北, 慎一                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1998, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/41584">https://hdl.handle.net/11094/41584</a>                                                             |
| 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、<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

|               |                                                                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | なか きた しん いち<br>中 北 慎 一                                                                                       |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (理 学)                                                                                                    |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 4 1 4 3 号                                                                                                |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 10 年 9 月 30 日                                                                                            |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 1 項該当<br>理学研究科 有機化学専攻                                                                             |
| 学 位 論 文 名     | Studies on the Brain-type <i>N</i> -linked Sugar Chains in Mouse Central Nervous System<br>(脳特異的複合型糖鎖に関する研究) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 長谷 純宏<br>(副査)<br>教 授 下西 康嗣 教 授 楠本 正一                                                             |

## 論 文 内 容 の 要 旨

清水らはマウスの各臓器から *N*-配糖体糖鎖を切り出し、蛍光標識後逆相 HPLC で分析することにより、脳神経系に特異的に発現している 2 種の糖鎖 (BA-1, BA-2) を見出し、その構造を決定した (Shimizu *et al.* 1994)。本研究では, BA-1 と BA-2 の生体内における役割を明らかにする第一段階として, これらの糖鎖がどのような特徴を持っているか明らかにすることを目的とした。

まず, 脳中の BA-1 と BA-2 が突出した構造か否かを 2 次元糖鎖マップを用いて調べた。特に BA-2 と類似した構造の存在について調べた。BA-2 は大脳で全 *N*-配糖体糖鎖の 5 %, 小脳で 7 % 存在し, 単一構造の糖鎖としては量的に多いものであった。また, BA-2 に類似した構造は BA-1 以外にほとんど検出されなかった。このことから BA-2 は脳において構造的に突出したものである事が分かった。

また, ガラクトースを結合した *N*-配糖体糖鎖は肝臓や腎臓と同じ様に脳においても発現しているが, BA-2 にガラクトースが結合した糖鎖は脳において, ほとんど検出されなかった。これらのことより, 脳には特殊な糖転移酵素が存在すると考え, 酵素化学的に調べた。その結果, 脳の  $\beta$ 1-4 ガラクトシルトランスフェラーゼの基質特異性は肝臓や腎臓のものと異なり, マンノースに  $\beta$ 1-4 結合している GlcNAc 残基と還元末端の GlcNAc 残基に  $\alpha$ 1-6 結合しているフコース残基を同時に持つ糖鎖に対してはガラクトースを転移することが出来なかった。これらの結果から, 脳で BA-2 が突出しているのは脳における特異的な  $\beta$ 1-4 ガラクトシルトランスフェラーゼによるものであることが明らかになった。

次に, 脳の発達時期に BA-1 と BA-2 の量がどのように変動しているかについて調べた。BA-2 は大脳と小脳の発達初期段階で強く発現する糖鎖であり, BA-1 は大脳において成長に伴って増加する糖鎖であることが分かった。また, BA-1 や BA-2 構造を持つ糖タンパク質の検索を 8 週令の大脳と小脳と, BA-2 量が最大値を示す 1 週令の大脳を用いて行った。BA-1 や BA-2 を持つ糖タンパク質は膜タンパク画分に多く検出されたことから, 主に膜タンパク質に結合していることが分かった。8 週令の大脳では分子量 80,000~200,000 のタンパク質から BA-1 や BA-2 が多く検出され, 小脳では 200,000 以上の高分子量画分から 25,000 まで分子量的に幅広く BA-1 や BA-2 が検出された。これらの結果が

ら BA-1 と BA-2 は大脳と小脳で異なったタンパク質に結合していることが推察された。一方, BA-2 が増加する 1 週令の大脳では, 分子量的に非常に幅広く BA-2 が検出され, 8 週令の大脳に比べ, タンパク量当たりの BA-2 量が 2 倍以上発現していたが, BA-1 は 8 週令の大脳の 1/10 程度しか存在していなかった。このことから 1 週令の大脳では, 多くのタンパク質に BA-2 が強く発現していると推察された。

以上の結果をまとめると, BA-1 と BA-2 は脳において突出した構造であり, 糖鎖のマイクロヘテロジェネイティーによるものではなかった。基質として BA-2 等を用いた分析により脳に特異的な  $\beta$ 1-4 ガラクトシルトランスフェラーゼの存在が明らかになった。生後 1 週令の大脳や 3 週令の小脳では神経突起の伸長やシナプス形成が盛んに行われている。この時期に種々の糖タンパク質に BA-2 が強く発現しているという事は, BA-2 が突起伸長やシナプス形成時の細胞認識や細胞接着に関与しているのではないかと推察される。

## 論文審査の結果の要旨

中北愼一君は, マウスの脳に特異的な *N*-配糖体糖鎖の特徴を解析し, この糖鎖が生体中で突出した構造であること, 膜タンパク質に結合していること, 発育段階に応じ特徴的な変動を示し, 特に 1~3 週齢のマウスの脳で強く発現している事を明らかにした。またその構造から, 脳に特異的なガラクトース転移酵素の存在を推定し, 種々の基質を用いてその酵素の存在を証明した。よって, 本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。