

Title	Elevated expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in first trimester human placenta
Author(s)	富家, 真理
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46230">https://hdl.handle.net/11094/46230</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	とみ いえ ま 真 理
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 7 0 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 4 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Elevated expression of <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase V in first trimester human placenta (ヒト妊娠初期胎盤における <i>N</i> -アセチルグルコサミン転移酵素 V の発現の検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 村 田 雄 二  (副査) 教 授 奥 山 明 彦 教 授 野 口 真 三 郎

#### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】蛋白の機能を制御する機構として糖鎖の重要性が認識されてきている。蛋白に糖鎖を修飾するには糖転移酵素が必須の酵素であるが、糖転移酵素の中で *N*-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) およびその産物である  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖は癌の浸潤・転移に関与することが知られている。一方、妊娠の成立及びその維持の過程において胎盤絨毛は急速に発育し母体の子宮筋組織に浸潤することが必要であり、この胎盤形成過程は癌細胞の浸潤と類似している。本研究では、GnT-V および  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖が胎盤の形成過程に重要な役割を果たしているとい仮説を立てて、ヒト胎盤におけるこれらの酵素および代謝糖鎖の局在と機能について検討した。

【方法】対象はインフォームドコンセントを得た患者より得られた人工妊娠中絶による妊娠初期胎盤および、満期の正常経産分娩による妊娠後期胎盤の計 25 例である。検体採取後、付着した血液を十分に洗浄し、胎盤絨毛組織より定法に従い蛋白と RNA を回収した。また、胎盤組織の一部をホルマリン固定し免疫組織染色に供した。まず、GnT-V mRNA の存在を確認する目的で RT-PCR を行った。GnT-V の産物である  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖を特異的に認識する Leukoagglutinating phytohemagglutinin (L<sub>4</sub>-PHA) を用いた Lectin blot 解析によって、妊娠初期および後期胎盤それぞれ 5 例における  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白の発現を検討した。さらに Lectin 組織染色および免疫組織染色を用い、妊娠初期胎盤において  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖および GnT-V の局在を検討した。また、妊娠初期および後期胎盤における GnT-V 蛋白およびその活性をそれぞれ Western blot 解析および HPLC を用いて検討した。

【成績】RT-PCR によりヒト胎盤組織に GnT-V mRNA が存在することが確認された。L<sub>4</sub>-PHA を用いた Lectin blot 解析によって  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白の発現を胎盤組織に認め、100 kDa と 120 kDa の  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白は妊娠初期胎盤で妊娠後期に比べて発現が増加していた。また、90 kDa の  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白の発現は妊娠初期および後期の胎盤において差異を認めなかった。Lectin 組織染色では、妊娠初期胎盤において  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白は胎盤の合体栄養膜細胞層に強く局在しており、抗体を用いた免疫組織染色にて GnT-V 蛋白は細胞性栄養膜細胞層および合体栄養膜細胞層にその局在を認めた。さらに、Western blot 解析にて 110 kDa の GnT-V 蛋白は妊娠初期胎盤において後期胎盤より多く発現していた。また、妊娠初期胎盤の GnT-V 酵素活性は  $857 \pm 242$  pmol/hr/mg、妊娠後期胎盤の活性は  $205 \pm 136$  pmol/hr/mg で妊娠初期胎盤において後期より有意に ( $p < 0.05$ ) 高値

を示していた。

【結論】以上の検討により、ヒト胎盤組織に糖転移酵素である GnT-V が恒常的に発現しており、妊娠初期において酵素の蛋白発現および活性はともに増強していた。このことは GnT-V および  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖は妊娠初期の胎盤形成において、栄養膜細胞の子宮筋組織への浸潤過程の制御に関与している可能性がある。妊娠初期の胎盤形成の異常が妊娠中毒症などの妊娠中の様々な病態に関与することが明らかとなっており、ヒト胎盤における GnT-V やその標的分子の解明が妊娠中毒症や子宮内胎児発育遅延などの病態を明らかにするために有用であると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

糖鎖を修飾する糖転移酵素の中で *N*-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V) およびその産物である  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖は癌の浸潤・転移に関与することが知られている。一方、妊娠初期において胎盤絨毛は急速に発育して子宮に浸潤し、この胎盤形成過程は癌細胞の浸潤と類似する。そこで、ヒト胎盤における GnT-V および代謝糖鎖の局在と機能を検討した。

$\beta$  1-6GlcNAc 鎖を特異的に認識する L-PHA を用いた Lectin blot によって妊娠初期胎盤で後期より  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加糖蛋白の発現が増加していた。免疫組織染色では  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖付加蛋白および GnT-V は胎盤の栄養膜細胞層に局在していた。GnT-V 蛋白は妊娠初期胎盤では後期より多く発現し、その酵素活性も妊娠初期胎盤では後期より有意に高値であった。よって、GnT-V および  $\beta$  1-6GlcNAc 鎖は妊娠初期の胎盤形成において栄養膜細胞の子宮筋組織への浸潤過程の制御に関与している可能性を示唆した。

本研究は、妊娠初期の胎盤浸潤を糖鎖修飾の方面から検討したものであり、審査員の合議により、学位に値するものと認める。