



Title	Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation
Author(s)	王, 宜成
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/76629
rights	Reproduced with permission from Springer Nature
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

Abstract of Thesis

Name (王 宜成 (Yicheng Wang))	
Title	<p>Cross-talks of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and ER-associated degradation</p> <p>(グリコシルホスファチジルイノシトール生合成のスフィンゴ糖脂質生合成および小胞体関連分解とのクロストーク)</p>
<p>Abstract of Thesis</p> <p>Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored proteins and glycosphingolipids interact with each other in the mammalian plasma membranes, forming dynamic microdomains. How their interaction starts in the cells has been unclear. Here, based on a genome-wide CRISPR-Cas9 genetic screen for genes required for GPI side-chain modification by galactose in the Golgi apparatus, I report that β1,3-galactosyltransferase 4 (B3GALT4), the previously characterized GM1 ganglioside synthase, additionally functions in transferring galactose to the <i>N</i>-acetylgalactosamine side-chain of GPI. Furthermore, B3GALT4 requires lactosylceramide for the efficient GPI side-chain galactosylation. Thus, my work demonstrates previously unexpected functional relationships between GPI-anchored proteins and glycosphingolipids in the Golgi. Through the same screening, I also show that GPI biosynthesis in the endoplasmic reticulum (ER) is severely suppressed by ER-associated degradation to prevent GPI accumulation when the transfer of synthesized GPI to proteins is defective. My data demonstrates cross-talks of GPI biosynthesis with glycosphingolipid biosynthesis and the ER quality control system.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 （王 宜成（Yicheng Wang））			
	(職) 氏 名		
論文審査担当者	主 査	寄附研究部門教授	木下 タロウ
	副 査	教授	石井 優
	副 査	教授	三木 裕明

論文審査の結果の要旨

グリコシルホスファチジルイノシトール（GPI）は多くの細胞表面タンパク質の膜アンカーとして用いられる糖脂質である。GPIの骨格構造は保存されているが、側鎖の付加により構造のバリエーションが生まれる。GPI側鎖の生合成に関してガラクトースを付加する酵素が長く同定されていなかった。王君は、側鎖のガラクトースの有無を見分ける抗体を利用して未同定のガラクトース転移酵素を探索する手法を考案し、ゲノムワイドのスクリーニングを実施した。その結果、従来GM1ガングリオシド合成酵素として知られていたB3GALT4が、GPIへのガラクトース付加をも行うことを発見した。さらに、GPIへのガラクトース付加には、ラクトシルセラミドの共存が必要であることも見いだした。この結果は、GPIガラクトース転移酵素を同定したことに加え、GPI生合成とスフィンゴ糖脂質生合成がゴルジ体において密に関連していることを初めて明らかにした。王君は、さらにゲノムワイドスクリーニングの結果から、GPIの生合成量が小胞体関連分解系によって制御されていることをも証明した。これらの成果は、GPIアンカー生合成に関する新たな知見をもたらしたもので、博士（理学）の学位に値すると考える。