

2 型糖尿病モデルラット小胞体を用いた糖鎖プロファイルの再構成

(成蹊大理工) ○喜多 正樹・栗原 大輝・戸谷 希一郎

Reconstruction of Glycan Profiles in ER fraction of Type2 Diabetes Model Rat (*Department of Materials and Life Science, Seikei University*) ○Masaki Kita, Taiki Kuribara, Kiichiro Totani

Type 2 diabetes is a serious social issue that requires early diagnosis and treatment. To overcome this issue, a novel diagnostic index of type 2 diabetes is desired. In this study, we obtained the reconstructed glycan profiles from type 2 diabetes model rats using fluorescent glycan substrate. The disease-specific glycan profile may have arisen not from changes in mannosidases expression levels, but from differences in mannosidase-glycosylation rates. This suggests that the enzyme activity may be regulated by glycosylation

Keywords : Type 2 diabetes; Reconstructed glycan profiles; Mannosidase

2 型糖尿病の患者数は年々増加しており深刻な社会問題となっている。2 型糖尿病には、食事治療、運動療法、薬物療法などの対症療法しかなく根治することが困難であるため、早期発見による治療が必要となる。しかし、2 型糖尿病は症状が進行するまで自覚症状がなく早期発見が難しい。そのため、2 型糖尿病の早期診断における指標が求められている。本研究では、蛍光標識化した糖鎖を基質としてモデルラット肝臓より抽出した小胞体画分内で糖鎖プロファイルの再構成する方法を用いて、2 型糖尿病の発症に関与する不良糖タンパク質生成を反映した糖鎖プロファイルの獲得を試みた。その結果、疾患モデルラットは健常モデルラットと比較して $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ 型糖鎖 (M9) から糖タンパク質分泌シグナルである $\text{Man}_{8B}\text{GlcNAc}_2$ 型糖鎖 (M8B) へのトリミングが減少しており、分解シグナルである $\text{Man}_{8A/C}\text{GlcNAc}_2$ 型糖鎖 (M8A/C) へのトリミングは増加していた。疾患モデルラットは分泌経路よりも分解経路へと進みやすいことがわかる。また M8B からのマンノーストリミングに関しては、 $\text{Man}_{7A}\text{GlcNAc}_2$ (M7A) の産生量が同等であることから、疾患モデルラットは、M8B から M7A へのマンノーストリミングが増加していることがわかる。この差異が小胞体画分中のマンノシダーゼの発現量の違いによるものなのか、活性の違いによるものなのか調べるため、Western Blotting 法を用いてマンノシダーゼ群のタンパク質発現量解析を行った。その結果、それぞれの酵素におけるマンノシダーゼ群の発現量に変化はなかったが、各酵素の糖鎖修飾度合いに差異が見られた (Figure 1, 2)。このことから、酵素活性が糖鎖修飾の違いによって変動する可能性が示唆された。

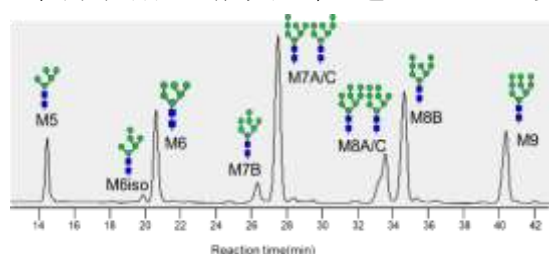


Figure 1. 健常ラット由来の再構成糖鎖プロファイル

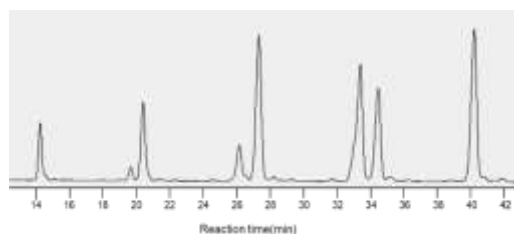


Figure 2. 疾患ラット由来の再構成糖鎖プロファイル