

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		新規に同定された細胞外 O-GlcNAc 修飾の生物学的機能の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Biological function of a novel O-GlcNAc modification on the extracellular proteins			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)オカジマ	名)テツヤ	研究期間 B	2009 ~ 2011 年
	漢字 CB	岡島	徹也	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Okajima	Tetsuya	研究機関名	名古屋大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		名古屋大学大学院医学系研究科・准教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>細胞は、外界の栄養状態を察知しながら、細胞増殖や分化のバランスを巧みに制御している。グルコースは、細胞内に取り込まれるとヘキソサミン生合成経路により UDP-GlcNAc に変換された後、細胞内 O-GlcNAc 転移酵素により、細胞質や核タンパク質の O-GlcNAc 修飾が誘導される。この O-GlcNAc 修飾は細胞内の栄養センサーとして、タンパク質リン酸化と拮抗しながら、細胞内でのシグナル伝達、転写、タンパク質分解などを介して生体の代謝調節に重要な役割を持つ。</p> <p>O-GlcNAc 修飾は、Gerald Hart らのグループにより発見されてから 25 年以上経過するが、細胞内に特異的な翻訳後修飾であると、これまで長く信じられてきた。しかしながら、我々は、ショウジョウバエ Notch 受容体の細胞外ドメインの翻訳後修飾を解析する過程で、O-GlcNAc 型糖鎖修飾が細胞外に存在するという、新規の知見を得た。</p> <p>本研究課題では、細胞外の O-GlcNAc 修飾の生物学的機能を明らかにするために、ショウジョウバエにおいて細胞外の O-GlcNAc 修飾に関与する新規の糖転移酵素遺伝子 (Eogt) を単離することに成功した。EOGT は、従来から知られている細胞質・核に局在する O-GlcNAc 転移酵素 OGT とは異なり、小胞体に局在することが明らかになった。</p> <p>さらに、Eogt の変異体を作成し表現型の解析を行なったところ、Notch シグナルに関連した表現型は認められなかったが、Cuticle が上皮から剥離する表現型が観察された。実際、Cuticle から抽出したタンパク質を用いて O-GlcNAc 抗体でイミュノブロットを行なった所、高分子量のタンパク質が選択的に O-GlcNAc 修飾を受け、Eogt の変異体では、その O-GlcNAc 修飾が消失していることが明らかになった。免疫沈降の結果、O-GlcNAc 修飾を受けるタンパク質としてアピカル側の細胞外マトリックスタンパク質である Dumpy が同定され、O-GlcNAc は Dumpy 依存的な細胞・細胞外マトリックス間相互作用に必要であることが明らかになった。以上の結果より、O-GlcNAc 修飾は、細胞内で機能するのみでなく、細胞間もしくは、細胞と細胞外マトリックス間の相互作用に関与する新規のメディエーターとして働くことが明らかになった。</p>					
キーワード FA	O-GlcNAc	EGF	糖鎖	翻訳後修飾	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Roles of glycosylation in Notch signaling							
	著者名 ^{GA}	Stanley P et al	雑誌名 ^{GC}	Current topics in developmental biology					
	ページ ^{GF}	131~164	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	92
雑誌	論文標題 ^{GB}	O-GlcNAc modification of EGF domains of Notch receptors							
	著者名 ^{GA}	Sakaidani Y et al	雑誌名 ^{GC}	Methods Enzymol					
	ページ ^{GF}	355~373	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	480
雑誌	論文標題 ^{GB}	O-GlcNAc modification of the extracellular domain of Notch receptors							
	著者名 ^{GA}	Sakaidani Y et al	雑誌名 ^{GC}	Trends in Glycoscience and Glycotechnology					
	ページ ^{GF}	247~255	発行年 ^{GE}	2	0	1	0	巻号 ^{GD}	22
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

The O-Linked-N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) modification of cytoplasmic and nuclear proteins regulates basic cellular functions and is involved in the etiology of diabetes and neurodegeneration. This intracellular O-GlcNAcylation is catalyzed by a single O-GlcNAc transferase, OGT. In this study, we have isolated a novel O-GlcNAc transferase, EOGT, responsible for extracellular O-GlcNAcylation. Although both OGT and EOGT are regulated by hexosamine flux, EOGT localizes to the lumen of the endoplasmic reticulum and transfers GlcNAc to epidermal growth factor-like domains in an OGT-independent manner. Loss of *Eogt* gives phenotypes similar to those caused by defects in the apical extracellular matrix. Dumpy, a membrane-anchored extracellular protein, is O-GlcNAcylated, and EOGT is required for Dumpy-dependent epithelial cell-matrix interactions. These results suggested that O-GlcNAcylation of secreted and membrane glycoproteins is a novel mediator of cell-cell or cell-matrix interactions at the cell surface.