

Identification of mono- and di-sulfated
N-acetyl-lactosaminyl oligosaccharide structures
as epitopes specifically recognized by humanized
monoclonal antibody HMOCC-1 raised against
ovarian cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-09-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴田, 俊章 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003403

論文審査の結果の要旨

ヒト型抗体はそれに対する抗体が生成されないため、良い抗体医薬と期待される。申請者らの研究グループでは既に、ヒト卵巣明細胞癌細胞株の RMG-1 細胞を抗原として HMOCC-1 と名付けたヒト型モノクローナル抗体を有していたが、それが卵巣癌細胞を認識し、抗原が N 結合型糖鎖を主とする糖蛋白質の糖鎖であることまでしか明らかにしていなかった。そこで、申請者は HMOCC-1 の抗原決定基構造を明らかにするために本研究を行った。

HMOCC-1 抗原を発現しない HEK293T 細胞に、各種の糖転移酵素と硫酸転移酵素遺伝子を遺伝子導入し HMOCC-1 抗原を生成するのに必要な転移酵素を調べたところ、三つの転移酵素 (B3GNT7、GAL3ST3、CHST1) の関与が推測された。これらの酵素遺伝子を siRNA でノックダウンすると、目的抗原の生成が低下していたので、これらの酵素の関与が必要であると考えた。そこで、これらの酵素によって合成されるべき糖鎖構造を $SO_3 \rightarrow 3Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3(\pm SO_3 \rightarrow 6)Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$ と推定した。硫酸転移酵素が2種含まれているが、硫酸基の結合場所が異なり、酵素添加の順番によって抗原生成量が違ったため、また、HMOCC-1 抗体との結合親和性から、最終的には2個の硫酸基が結合した抗原と考えた。さらに、卵巣癌組織中に、同定された糖鎖構造が含まれているかについて質量分析法にて検討した結果、硫酸基を持つラクトサミン構造を同定した。

審査員は、糖及び硫酸転移酵素の遺伝子導入により、HMOCC-1 の抗原決定基を同定するに至ったこと、同定した糖鎖抗原がユニークな硫酸基を有するラクトサミン構造であり研究の進展が興味深いことを高く評価した。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 前川 真人
副査 瀬藤 光利 副査 丹伊田 浩行