

Title	ゼブラフィッシュにおけるC型糖修飾の役割
Sub Title	Role of C-mannosylation for zebrafish phenotypes
Author	清水, 史郎(Simizu, Siro)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2024
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	ゼブラフィッシュのC型糖修飾の責任遺伝子候補 (dpy19-L1およびdpy19-L3) のcDNAを取得した。ハエ胚細胞を使用した系において両遺伝子ともC型糖修飾を触媒できることを発見した。さらに、ヒトと同様な基質特異性、すなわちdpy19-L1はN末端側のトリプトファン残基に対して、dpy19-L3はC末端側のトリプトファン残基特異的にC型糖修飾する活性を有していた。(理化学研究所 : 堂前直博士、鈴木健裕博士との共同研究) 次にゼブラフィッシュで両遺伝子をそれぞれノックアウトすることとした。現時点ではF2世代まで取得できている。dpy19-L1のノックアウト個体では背骨が変形する様子が観察された。一方で、dpy19-L3のノックアウト個体では目立った表現型は観察されていない。(国立遺伝学研究所 : 川上浩一教授、浅川和秀准教授との共同研究) これらの結果から、dpy19-L1を介したC型糖修飾が背骨の形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された。また、この表現型をテンプレートとすることでC型糖修飾酵素の阻害剤探索系の構築も可能だと考えられる。さらに、dpy19ファミリーの欠損などで引き起こされる疾病があるが、この表現型を回復させる薬剤をスクリーニングすることで候補化合物が選定できるかもしれない。ゼブラフィッシュではなくメダカにおいて、dpy19-L3の欠損で目の異常が観察されている。dpy19-L3のノックアウト個体取得後は目の機能を中心に機能解析を行う予定である。 We obtained cDNAs of candidate genes (dpy19-L1 and dpy19-L3) responsible for C-mannosylation in zebrafish. We discovered that both genes can catalyze C-mannosylation in a system using fly embryo cells. Furthermore, zebrafish dpy19s have the same substrate specificity as humans, dpy19-L1 has the activity of C-mannosylation specifically for tryptophan residues on the N-terminal side, while dpy19-L3 has the activity of C-mannosylation specifically for tryptophan residues on the C-terminal side. Ta. (RIKEN: Collaborative research with Dr. Naoshi Dohmae and Dr. Takehiro Suzuki) Next, we decided to knockout both genes individually in zebrafish. At present, it is possible to obtain up to F2 generation. Deformation of the spine was observed in dpy19-L1 knockout zebrafish. On the other hand, no noticeable phenotype was observed in dpy19-L3 knockout fish. (National Institute of Genetics: Collaborative research with Professor Koichi Kawakami and Associate Professor Kazuhide Asakawa) These results suggested that C-mannosylation mediated by dpy19-L1 may play an important role in spine formation. Furthermore, it is thought that by using this phenotype as a template, it will be possible to construct a system for searching for inhibitors of C-mannosylation. Furthermore, there are diseases caused by defects in the dpy19 family, and screening for drugs that restore this phenotype may lead to the selection of candidate compounds. Eye abnormalities have been observed in medaka, but not in zebrafish, due to deletion of dpy19-L3. After obtaining a dpy19-L3 knockout zebrafish, we plan to perform functional analysis focusing on eye function.
Notes	申請種類 : 福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20230001-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 福澤基金研究補助研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,500千円
	氏名	清水 史郎	氏名（英語）	SIMIZU, Siro		
研究課題（日本語）						
ゼブラフィッシュにおけるC型糖修飾の役割						
研究課題（英訳）						
Role of C-mannosylation for zebrafish phenotypes						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
清水史郎（SIMIZU, Siro）		応用化学科・教授				
森研人（MORI, Kento）		応用化学科・助教				
1. 研究成果実績の概要						
ゼブラフィッシュのC型糖修飾の責任遺伝子候補（dpy19-L1およびdpy19-L3）のcDNAを取得した。ハエ胚細胞を使用した系において両遺伝子ともC型糖修飾を触媒できることを発見した。さらに、ヒトと同様な基質特異性、すなわちdpy19-L1はN末端側のトリプトファン残基に対して、dpy19-L3はC末端側のトリプトファン残基特異的にC型糖修飾する活性を有していた。（理化学研究所：堂前直博士、鈴木健裕博士との共同研究） 次にゼブラフィッシュで両遺伝子をそれぞれノックアウトすることとした。現時点ではF2世代まで取得できている。dpy19-L1のノックアウト個体では背骨が変形する様子が観察された。一方で、dpy19-L3のノックアウト個体では目立った表現型は観察されていない。（国立遺伝学研究所：川上浩一教授、浅川和秀准教授との共同研究） これらの結果から、dpy19-L1を介したC型糖修飾が背骨の形成に重要な役割を担っている可能性が示唆された。また、この表現型をテンプレートとすることでC型糖修飾酵素の阻害剤探索系の構築も可能だと考えられる。さらに、dpy19ファミリーの欠損などで引き起こされる疾病があるが、この表現型を回復させる薬剤をスクリーニングすることで候補化合物が選定できるかもしれない。ゼブラフィッシュではなくメダカにおいて、dpy19-L3の欠損で目の異常が観察されている。dpy19-L3のノックアウト個体取得後は目の機能を中心に機能解析を行う予定である。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
We obtained cDNAs of candidate genes (dpy19-L1 and dpy19-L3) responsible for C-mannosylation in zebrafish. We discovered that both genes can catalyze C-mannosylation in a system using fly embryo cells. Furthermore, zebrafish dpy19s have the same substrate specificity as humans, dpy19-L1 has the activity of C-mannosylation specifically for tryptophan residues on the N-terminal side, while dpy19-L3 has the activity of C-mannosylation specifically for tryptophan residues on the C-terminal side. Ta. (RIKEN: Collaborative research with Dr. Naoshi Dohmae and Dr. Takehiro Suzuki) Next, we decided to knockout both genes individually in zebrafish. At present, it is possible to obtain up to F2 generation. Deformation of the spine was observed in dpy19-L1 knockout zebrafish. On the other hand, no noticeable phenotype was observed in dpy19-L3 knockout fish. (National Institute of Genetics: Collaborative research with Professor Koichi Kawakami and Associate Professor Kazuhide Asakawa) These results suggested that C-mannosylation mediated by dpy19-L1 may play an important role in spine formation. Furthermore, it is thought that by using this phenotype as a template, it will be possible to construct a system for searching for inhibitors of C-mannosylation. Furthermore, there are diseases caused by defects in the dpy19 family, and screening for drugs that restore this phenotype may lead to the selection of candidate compounds. Eye abnormalities have been observed in medaka, but not in zebrafish, due to deletion of dpy19-L3. After obtaining a dpy19-L3 knockout zebrafish, we plan to perform functional analysis focusing on eye function.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）			