


 最新のトピックス

TOPICS

 慢性炎症性疾患における硫酸化糖鎖の機能
 —慢性活動性胃炎と潰瘍性大腸炎を中心に—

信州大学大学院医学系研究科 臓器発生制御医学講座分子病理学分野

小林 基 弘

I はじめに

血液中のリンパ球が二次リンパ組織に血管を介して移動する現象をリンパ球ホーミングという。リンパ球ホーミングは多段階の分子シグナルによって精密に制御されているが¹⁾, その最初のステップは, 血流中のリンパ球が二次リンパ組織に存在する高内皮細静脈の内腔面をローリングし, その速度を落とす反応から始まる。このローリング反応は, リンパ球表面に恒常的に発現している糖鎖結合タンパクの一つであるLセレクトチンと, 高内皮細静脈内腔面に発現している硫酸化シアリルルイスX糖鎖リガンドとの弱い結合によって惹起される²⁾。引き続きケモカインを介したリンパ球上のインテグリンの活性化と, 血管内皮細胞上の免疫グロブリンスーパーファミリーに属する接着分子との強固な接着を経て, リンパ球は血管内皮細胞間をすり抜け, 血管外に遊走する。このリンパ球ホーミングのメカニズムが生理的状態のみならず, 慢性炎症におけるリンパ球浸潤においても用いられているであろうことは想像に難くない。

II 慢性活動性胃炎

Helicobacter pylori は胃に生息するグラム陰性微好気性螺旋状桿菌で, 世界人口の半数以上に感染しており, その感染は慢性活動性胃炎を引き起こす³⁾。病理組織学的には, 慢性活動性胃炎は粘膜固有層主体のリンパ球浸潤を呈し, 最終的には胃粘膜上皮の腸上皮化生と固有胃腺の萎縮に至る。我々は胃生検の病理組織標本を観察の際, 粘膜固有層のリンパ球浸潤巣に高内皮細静脈様血管がしばしば出現していることに着目し, 慢性活動性胃炎では二次リンパ組織におけるリンパ球ホーミングと同様, Lセレクトチンと硫酸化シアリルルイスX糖鎖の結合を介してリンパ球浸潤が惹起されているという仮説を立てた。そこで慢性活動性胃炎の組織切片を用いて免疫組織化学的解析を行った結

果, 胃粘膜固有層に出現する高内皮細静脈様血管は, L-セレクトチン糖鎖リガンドを認識する MECA-79, HECA-452, および NCC-ST-439抗体で特異的に染色された⁴⁾。実際これらの高内皮細静脈様血管には, Lセレクトチン・IgM キメラタンパクがカルシウム依存性に特異的に結合したことから, 慢性活動性胃炎におけるリンパ球浸潤は二次リンパ組織同様, Lセレクトチンと硫酸化シアリルルイスX糖鎖の結合を介して行われていることが明らかになった。さらに慢性活動性胃炎143例を解析した結果, MECA-79およびHECA-452陽性高内皮細静脈様血管の出現頻度は, the Updated Sydney System で評価した慢性炎症の程度に応じて増加していた。さらに *H. pylori* の除菌後には, これらの血管が消失し, それに伴ってリンパ球浸潤が沈静化していたことから, lipopolisaccharide など *H. pylori* の菌体成分が, 胃粘膜上皮細胞の Toll-like receptor を介した lymphotoxin などのサイトカイン産生を促し, 細静脈内皮細胞を形態学的, 機能的に高内皮細静脈様血管に転換させている可能性が考えられる。

III 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜を侵す原因不明の慢性炎症性疾患であり, 何らかの自己免疫機序を背景とした腸管細菌叢に対する異常な炎症反応と考えられている。病理組織学的には, 潰瘍性大腸炎は陰窩膿瘍に加えて, 粘膜固有層にびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤を呈する。生理的状態においては, $\alpha 4\beta 7$ インテグリンを発現した感作Tリンパ球が, 腸管粘膜のパイエル板や粘膜固有層に存在する細静脈の内腔面に発現している mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (MAD-CAM-1) との結合を介して腸管粘膜に浸潤し, いわゆる「生理的炎症」を示す。一方, 活動期潰瘍性大腸炎では慢性活動性胃炎と同様, 粘膜固有層のリンパ球浸潤巣に高内皮細静脈様血管がしばしば認められるこ

とから、潰瘍性大腸炎においてもLセレクトインと硫酸化シアリルルイスX糖鎖との結合がリンパ球浸潤に関与していると考えられた。そこで潰瘍性大腸炎44例の組織切片を用いて免疫組織化学的解析を行った結果、活動期潰瘍性大腸炎の粘膜固有層に出現する高内皮細静脈様血管は、MECA-79およびHECA-452抗体で染色され、とりわけMECA-79陽性高内皮細静脈様血管の出現頻度は、Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) で評価した寛解期症例に比して、活動期症例で有意に増加していた⁵⁾。さらに慢性活動性胃炎同様、Lセレクトイン・IgM キメラタンパクが組織切片上でこれらの高内皮細静脈様血管にカルシウム依存性に特異的に結合したことから、活動期潰瘍性大腸炎におけるリンパ球浸潤もLセレクトインと硫酸化シアリルルイスX糖鎖の結合を介して行われていることが明らかとなった。次に、この硫酸化シアリルルイスX糖鎖の生合成に関与する硫酸転移酵素を明らかにするため、パラフィン包埋組織からRNAを抽出し、RT-PCRによる遺伝子発現解析を行った。これまでにヒトでは5種類の *N*-acetylglucosamine-6-*O*-sul-

fotransferase (GlcNAc6ST) が同定されており、中でもGlcNAc6ST-1およびGlcNAc6ST-2は、リンパ組織の高内皮細静脈に発現しており、Lセレクトインリガンド合成能を有することが確認されている。今回の検討ではGlcNAc6ST-2の発現は検出感度以下であったが、一方でGlcNAc6ST-1の発現が活動期潰瘍性大腸炎で選択的に認められたことから、活動期潰瘍性大腸炎におけるLセレクトインリガンド糖鎖の硫酸化はGlcNAc6ST-1が担っている可能性が示唆された。

IV おわりに

硫酸化シアリルルイスX糖鎖を発現した高内皮細静脈様血管は、本稿で述べた慢性活動性胃炎、潰瘍性大腸炎の他、慢性関節リウマチ、橋本甲状腺炎などでも認められており、Lセレクトインと硫酸化シアリルルイスX糖鎖との相互作用が広く慢性炎症性疾患の病態形成に関与している可能性が強く示唆されている。今後の更なる糖鎖研究の発展により得られた成果が、慢性炎症性疾患の病態解明のみならず、新たな治療法開発に繋がることを期待する。

文 献

- 1) von Andrian UH, Mempel TR: Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 3: 867-878, 2003
- 2) Rosen SD: Ligand for L-selectin: homing, inflammation, and beyond. *Annu Rev Immunol* 22: 129-156, 2004
- 3) Kobayashi M, Lee H, Nakayama J, Fukuda M: Carbohydrate-dependent defense mechanisms against *Helicobacter pylori* infection. *Curr Drug Metab* 10: 29-40, 2009
- 4) Kobayashi M, Mitoma J, Nakamura N, Katsuyama T, Nakayama J, Fukuda M: Induction of peripheral lymph node addressin in human gastric mucosa infected by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 17807-17812, 2004
- 5) Suzawa K, Kobayashi M, Sakai Y, Hoshino H, Watanabe M, Harada O, Ohtani H, Fukuda M, Nakayama J: Preferential induction of peripheral lymph node addressin on high endothelial venule-like vessels in the active phase of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 102: 1499-1509, 2007