

What's new? 一研究室探訪一

信州大学大学院医学系研究科 分子病理学教室

川久保 雅友

糖鎖は核酸、蛋白質に次ぐ第三の生命鎖とも呼ばれ、発生や免疫、がんなどの生命現象に深く関わっています。糖鎖は非常に複雑な分子構造をとり、その機能も多岐におよぶため、難しい研究対象となっています。分子病理学教室では、様々な疾患の病態形成における糖鎖の発現意義を解明するべく、形態学に加えて、分子生物学、生化学、発生工学などの研究手法を用いて研究を行っています。糖鎖研究を通じて疾患メカニズムの解明や新たな診断法の確立、さらには治療法・予防法の開発へと繋げていきたいと考えています。

胃腺粘液糖鎖による胃癌発生の制御機構

胃粘液は、表層粘液細胞から分泌される表層粘液と、幽門腺細胞や副細胞から分泌される腺粘液に大別されます。腺粘液は、糖鎖の末端に $\alpha 1,4$ 結合したN-アセチルグルコサミン (α GlcNAc) 残基を含むとてもユニークな糖蛋白質です。当研究室では腺粘液に特徴的な α GlcNAcの生合成に係わる $\alpha 1,4$ -N-アセチルグルコサミン転移酵素 ($\alpha 4$ GnT) の遺伝子を世界に先駆けて発現クローニング法により単離しました。そして、 $\alpha 4$ GnTの遺伝子を用いることで、 α GlcNAcがピロリ菌感染に対して、ピロリ菌の生存に重要な糖脂質であるコレステリル α -D-グルコピラノシド (CGL) の生合成を阻害することにより、抗菌的に作用することを示しました。さらに個体レベルにおいて $\alpha 4$ GnTの機能を解明するため、 $\alpha 4$ GnTを欠損したA4gntノックアウトマウスを作成しました。驚いたことに、このマウスの胃粘膜ではピロリ菌の感染がなくても自然に分化型癌が発生することを見出し (図1)、 α GlcNAcが胃癌の腫瘍抑制因子であることを明らかにしました。

最近では、ヒトにおいて α GlcNAcの発現消失は分化型胃癌の予後不良因子であることを明らかにしました。また、バレット食道においても α GlcNAcの発現低下はバレット腺癌発生の危険因子であることを示しました。現在はA4gntノックアウトマウスを中心に、 α GlcNAcによる胃癌発生制御の詳細な分子機構の解明を目指して研究を行っています。

ハイルマーニ菌を含むヘリコバクターの糖鎖生物学的研究

ヘリコバクター属に特徴的な糖脂質であるCGLは、ピロリ菌では外来性のコレステロールにグルコースが転移され合成されます。このCGLの生合成に関わる糖転移酵素、 α CgTをサンフォード・バーナム医学研究所 福田穰教授との共同研究でピロリ菌からクローニングし、さらに α CgTに対するポリクローナル抗体を作製することで、 α CgTのピロリ菌における詳細な局在を解析しました。一方、ハイルマーニ菌はピロリ菌に代表されるヘリコバクター属の一菌種であり、家畜やペットを自然宿主としています。まれにヒト胃に感染しMALTリンパ腫の原因となるものの、その培養法についてはいまだ確立された方法はありません。当研究室では信州大学医学部保健学科 相良淳二教授、太田浩良教授らとの共同研究で、長野県内在住の患者7人より分離されたハイルマーニ菌の特徴を有する菌から、ピロリ菌の α CgTに関する遺伝情報を基に α CgT遺伝子を単離しました。

現在はハイルマーニ菌感染胃炎の病理診断に役立つ、ハイルマーニ菌に特異的な抗 α CgT抗体の作製を行っています。

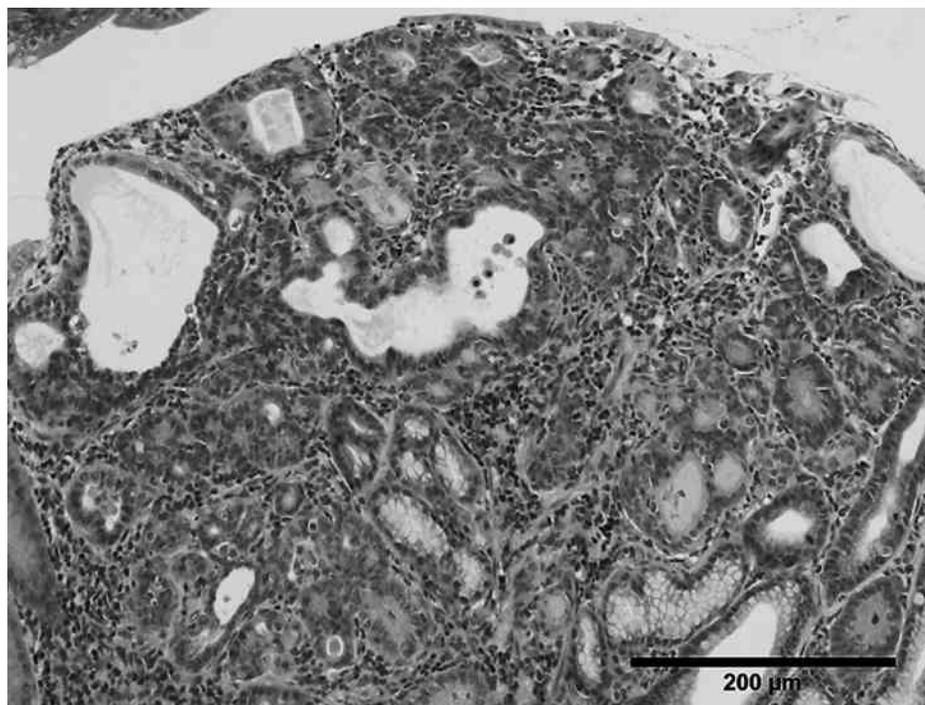


図1 A4gntノックアウトマウスに発生した胃癌