

最終講義抄録



糖鎖研究と共に駆け抜けた  
40年の軌跡

中山 淳  
信州大学医学部分子病理学教室

## 中山 淳 教授 略歴

### [学歴]

- 1976年3月 新潟県立新津高等学校卒業
- 1983年3月 信州大学医学部医学科卒業
- 1987年3月 信州大学大学院医学研究科内科系専攻修了（医学博士）

### [職歴]

- 1987年4月 信州大学医学部附属病院中央検査部医員（1989年6月まで）
- 1989年7月 信州大学医学部附属病院中央検査部助手（1992年5月まで）
- 1992年6月 信州大学医学部附属病院中央検査部講師（1993年7月まで）
- 1993年8月 休職渡航（米国ラホヤ癌研究所客員研究員）（1995年12月まで）
- 1995年12月 信州大学医学部附属病院中央検査部講師（復職）（2000年3月まで）
- 2000年4月 信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻臓器発生制御医学講座助教授（2002年9月まで）
- 2002年10月 信州大学医学部医学科病理学講座教授（2004年3月まで）
- 2004年4月 信州大学大学院医学研究科臓器移植細胞工学医科学系専攻臓器発生制御医学講座教授（2012年3月まで）
- 2012年4月 信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻分子細胞制御学部門分子病理学講座教授（2018年3月まで）
- 2016年10月 信州大学附属図書館医学部図書館長（2019年3月まで）
- 2018年4月 信州大学医学部医学科分子病理学教室教授（2023年3月まで）
- 2019年4月 信州大学医学部長（2023年3月まで）
- 2020年7月 信州大学卓越教授（2023年3月まで）
- 2021年10月 信州大学副学長（2023年3月まで）
- 2023年3月 信州大学定年退職
- 2017年10月 第24～25期日本学術会議連携会員（非常勤）（2023年9月まで）

### [所属学会（2023年1月現在）]

信州医学会（会長）、日本癌学会（名誉会員）、日本組織細胞化学会（評議員）、日本病理学会（学術評議員）、日本臨床細胞学会（評議員）、日本糖質学会（評議員）、日本生化学会（評議員）、日本神経病理学会（代議員）、日本分子腫瘍マーカー研究会（評議員）、日本消化器癌発生学会（代議員）、日本がん転移学会（評議員）、日本臨床検査医学会、日本神経学会、American Association for Cancer Research、American Society for Cell Biology、Histochemical Society

### [資格]

日本専門医機構認定病理専門医、日本病理学会認定分子病理専門医、日本病理学会認定病理専門医研修指導医、日本専門医機構認定臨床検査専門医、日本臨床検査医学会認定臨床検査管理医、日本臨床細胞学会認定細胞診専門医、日本臨床細胞学会認定教育研修指導医

### [編集委員]

信州医学雑誌（1998～1999年、2001～2018年）、病理と臨床（2006～2008年、2012～2014年）、Journal of Histochemistry & Cytochemistry（1999年～）、Acta Histochemica et Cytochemica（2005年～）、Pathology International（2013～2018年）、Histochemistry and Cell Biology（2016～2022年）

### [受賞]

- 1997年11月 日本病理学会 学術研究賞
- 1998年5月 信州大学医学部 松医会賞
- 1999年11月 日本臨床検査医学会 Bergmeyer-Kawai 賞
- 2013年6月 日本病理学会 日本病理学賞
- 2013年9月 日本組織細胞化学会 学会賞（高松賞）

### [学会主催]

- 2011年8月 第8回日本病理学会カンファレンス2011松本 世話人
- 2014年9月 第55回日本組織細胞化学会総会・学術集会 会長

# 糖鎖研究と共に駆け抜けた40年の軌跡

中山 淳

信州大学医学部分子病理学教室

## はじめに

私は1977年4月に信州大学医学部に入学しました。学生時代は全学の体操競技部に属し、講義が終わると体育館に直行して器械体操の練習に没頭する毎日でした。1983年3月に卒業した後も信州大学で様々な研鑽を積み、2023年3月に定年退職を迎えることになりました。本最終講義では私が歩んだ40年の軌跡について、私のライフワークである糖鎖研究を中心に振り返ることで、研究の楽しさや魅力を少しでもお伝えできればと思います。

## 糖鎖研究との出会い

糖鎖は核酸、蛋白質に次ぐ第三の生命鎖です。私が初めて糖鎖研究と出会ったのは医学部4年生の基礎演習（現在の自主研究演習に相当）でした。自主研究では順応医学研究施設脂質生化学分野 武富 保教授の研究室に配属され、そこでは上村敬一助教授からO型赤血球膜からH型糖脂質の抽出に関する実験手技を学びました。この実習を通じて、血液型は糖鎖で決定され、糖鎖末端にあるたった1つの糖の違いでABO式血液型が決まっていることを知り、とても驚いたものでした。しかし、この当時の私は、自分のライフワークが糖鎖研究になることは夢にも思いませんでした。

## 内科医から病理医へ

学生時代は神経に興味を持っていたことから、医学部卒業後は柳澤信夫教授が主催する第三内科学講座に大学院生として入局しました。当時の第三内科は神経疾患と循環器疾患を専門としており、期待通り充実した研修を受けることができました。実際に臨床に携わってみると、病気の診断に病理医が大きく関わっていることを実感しました。私は神経内科医になることを目指していましたが、自分で病理診断もできる内科医になりたいと考え、柳澤先生から許可を頂き、大学院2年次から学内留学として中央検査部（現在の臨床検査部）勝山 努助教授（当時。後に教授、信州大学

医学部附属病院長、信州大学理事）のもとで病理診断の研修を開始しました。実際に病理診断業務に携わってみると、多くの臨床科と関わることのできる病理医の魅力に惹かれ、大学院修了時には病理医として生きる決心をしました。しかし、第三内科での臨床医としての経験は、病理医となった私にとって、今でも貴重な財産となっています。

## 糖鎖研究：発現解析から機能解析へ

病理医にとって診断と研究は車の両輪です。勝山先生のご専門は消化管粘液の組織化学で、特に組織切片を酸化、還元後にレクチンの一種であるコンキヤナバリンAと反応させるパラドックス染色は勝山先生が米国留学中に開発した画期的な組織染色法です。パラドックス染色により胃粘膜の幽門腺細胞・副細胞と十二指腸粘膜のブルネル腺から分泌される腺粘液（Ⅲ型粘液とも呼ばれます）が特異的に検出できることから、当時、パラドックス染色は消化管研究の領域で広く利用されていました。勝山先生から私に与えられたテーマはレクチン染色による大腸粘液の解析であり、私はここで糖鎖研究と再会することになりました。具体的には大腸癌組織を対象に網羅的なレクチン染色を行い、 $\alpha/\beta$ GlcNAcに特異的なGSA-2レクチンが大腸癌細胞と特異的に結合することを見出しました。この研究成果は私の最初の筆頭英文論文となり<sup>1)</sup>、この論文が掲載された時の嬉しさは今でも忘れることができません。一方で当時、中央検査部長の金井正光教授は、静岡薬科大学（現在の静岡県立大学薬学部）の非常勤講師をしておられました。私は神経系の糖鎖に興味があったことから、金井先生から静岡薬科大学で神経系糖脂質の研究をされていた平林義雄先生（その後、理化学研究所に異動）を紹介頂き、平林先生と神経膠腫におけるCシリーズポリシアロガングリオシドに関する共同研究を開始しました。Cシリーズポリシアロガングリオシドとはシアル酸が3個直鎖状に結合した構造を有するガングリオシドの総称で、魚類の脳に多く含まれています。胎生期の鶏やラットの神経組織にも多く含まれていますが、経時的に減少し、成獣ではご

く僅かにしか認められないユニークな糖脂質です。平林先生との共同研究の結果、Cシリーズポリシアロガングリオシドはヒト成人脳では殆ど発現していないもの、神経膠腫とヒト胎児のニューロンに発現していることを示し、Cシリーズポリシアロガングリオシドは腫瘍胎児性糖鎖の一種であることを明らかにしました<sup>2)</sup>。

このように、これまで私は糖鎖の発現解析に重きを置いて研究を行ってきましたが、次第に糖鎖の機能に興味が湧いてきました。そして、平林先生から私の希望をかなえて頂く形で米国サンディエゴにあるラホヤ癌研究所（現在のサンフォード・バーナム・プレビス医学研究所）の福田 穰教授をご紹介頂き、1993年8月に福田先生の研究室への留学が実現しました。

#### 糖転移酵素遺伝子の発現クローニング

福田先生の研究室は糖転移酵素遺伝子の発現クローニングで世界のトップを走っていました。また、同じフロアーでは福田先生の奥様である福田道子教授も独立した研究室を持ち、発現クローニングにより着床に関わる細胞接着分子であるトロフィニンを同定、その機能についての研究を行っている最中でした。発現クローニングとは蛋白質のアミノ酸構造が未知であっても、その蛋白質の機能を手掛かりに遺伝子を単離することができ、かつ単離されたcDNAは必ず全長を含んでいることから、とてもエレガントなクローニング法です。福田先生からはポリシアル酸の生合成に関わるポリシアル酸転移酵素（PST (ST8SiaIV)）の発現クローニングのテーマを頂きました。ポリシアル酸とはシアル酸が50個ほど直鎖状に結合した糖鎖で、胎生期の脳に多く含まれており、神経の発生や分化に重要な役割を演じています。分子生物学の経験が少なかった私にとって実験は失敗の繰り返しでした。しかし毎日のように福田先生ご夫妻からアドバイスを頂き、幸運にもPSTのcDNAクローニングに成功しました<sup>3)</sup>。また、Cシリーズポリシアロガングリオシドの一種であるGT3の合成に関わるGT3合成酵素（ST8SiaI）のcDNAクローニングにも成功しました<sup>4)</sup>。これら一連の研究成果を1995年8月にシアトルで開催された第13回国際複合糖質シンポジウムで発表しました。その会場で、勝山先生と共同研究をされていた北里大学の石原和彦教授がモノクローナル抗体HIK1083を樹立し、胃の腺粘液にはO-グリカンの非還元末端に $\alpha$ 1,4結合したN-アセチルグルコサミン残基 ( $\alpha$ GlcNAc) が特

異的に含まれていることを報告しておられました。私にとって $\alpha$ GlcNAcは馴染みのない糖鎖でしたが、それが腺粘液に含まれていることを知り、石原先生の研究成果に驚いたと同時に深い感銘を受けました。

#### 胃癌の発生を予防する $\alpha$ GlcNAc

シアトルでの石原先生の発表に衝撃を受けた私は、1995年12月に帰国した後、 $\alpha$ GlcNAcの胃粘膜における発現意義の解明を目指し、留学時に学んだ発現クローニングの手法を用いて $\alpha$ GlcNAcの生合成に関わる $\alpha$ 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素 ( $\alpha$ 4GnT)のcDNA単離を行うことにしました。石原先生のご好意でHIK1083抗体を供与頂き、約3年の歳月をかけて $\alpha$ 4GnTのcDNA単離に成功、この遺伝子を用いてⅢ型粘液は $\alpha$ GlcNAcそのものであることを明らかにすることができました<sup>5)</sup>。

私は2002年10月に病理学講座（現在の分子病理学教室）教授を拝命し、臨床検査部から病理学講座に異動しました。当時は胃炎や胃癌の病因菌であるピロリ菌の研究が全盛期で、臨床検査部でも2001年に遺伝子検査室の日高恵子技師（当時、後に副技師長）らはピロリ菌が $\alpha$ GlcNAcを分泌する腺粘液には棲息しないことを報告しました<sup>6)</sup>。私もこの研究に参加していたことから、 $\alpha$ GlcNAcはピロリ菌に対して抗菌的に作用するのではとの仮説を立て、それを証明するための研究を開始しました。幸運なことに2002年から2006年まで、名古屋大学医学部第二生化学講座 古川鋼一教授を研究代表とする文部科学省科学研究費補助金特定領域研究(2)「糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節」に計画班員として加えて頂きました。丁度、研究室の立ち上げ時期にも相当していたことから、資金面でも恵まれた環境で研究を行うことができました。研究の結果、 $\alpha$ GlcNAcと培養したピロリ菌では菌の増殖が抑制されると同時に、菌体には著明な形態異常が生じることを見出し、 $\alpha$ GlcNAcはピロリ菌の生存に重要な細胞壁成分であるコレステリル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの生合成を抑制することでピロリ菌感染から腺粘液細胞自身を防御していることを明らかにしました<sup>7)</sup>。この研究成果は*The New York Times*にも紹介され、とても驚いたと同時に嬉しく思ったものでした。この研究は更に発展し、ごく最近ではピロリ菌に対する新たな抗菌作用を有する物質としてコレステノンを発見しました<sup>8)</sup>。コレステノンは安全な物質で、クラリスロマイシン耐性株に対しても抗菌作用を示す



ことから、新たな抗菌剤として期待されます。

さて、 $\alpha$ GlcNAc はピロリ菌と戦うだけのために存在するのでしょうか。その疑問に答えるため、*A4gnt* ノックアウトマウス (*A4gnt* KO マウス) を作出しました<sup>9)</sup>。このマウスでは  $\alpha$ GlcNAc が完全に欠損しており、 $\alpha$ 4GnT は  $\alpha$ GlcNAc の生合成に関わる唯一の糖転移酵素であることを実証しました。驚いたことに *A4gnt* KO マウスの胃粘膜ではピロリ菌感染がなくても慢性炎症を基盤に、過形成から異形成を経て分化型腺癌が自然発症しました。この結果は、 $\alpha$ GlcNAc が分化型腺癌のがん抑制分子であることを示しています。

以上の結果より、 $\alpha$ GlcNAc はピロリ菌に対する抗菌作用と向腫瘍性炎症の抑制作用という、二つの異なる機序により、胃癌の発生を予防していることを明らかにすることができました。そして、これら一連の研究を通じて明らかになった糖鎖の末端にある  $\alpha$ GlcNAc によって腺粘液の機能が制御されているという事実は、私が学生時代に学んだ ABO 式血液型が末端にある、たった一つの糖によって決定されることも共通しており、糖鎖研究の醍醐味を再認識した瞬間でもありました。

### $\alpha$ GlcNAc と病理診断

これまでに得られた  $\alpha$ GlcNAc に関する研究成果を、病理診断に還元するため、ヒト病理検体を用いた解析を行いました。*A4gnt* KO マウスの解析により  $\alpha$ GlcNAc は胃分化型腺癌の腫瘍抑制分子としての役割を担っていることが明らかになったことから、ヒトにおいても  $\alpha$ GlcNAc が胃癌の発生に抑制的に作用しているか否かを検証しました<sup>10)</sup>。 $\alpha$ GlcNAc はムチンコア蛋白質である MUC6 に結合していることから、正常胃粘膜の腺粘液細胞における  $\alpha$ GlcNAc と MUC6 の分布は一致します。しかし、ヒト胃癌では、MUC6 陽性分化型癌の約 60% で  $\alpha$ GlcNAc が消失していました。興味深いことに  $\alpha$ GlcNAc 陰性例は  $\alpha$ GlcNAc 陽性例と比較し、有意に壁深達度が深く、病期が進行、静脈侵襲が高度で、癌特異的 5 年生存率も有意に低いことが判りました。一方、MUC6 陽性未分化型癌の約 45% でも  $\alpha$ GlcNAc は消失していましたが、 $\alpha$ GlcNAc の消失と臨床病理学的因子や 5 年生存率との相関は認められませんでした。この結果は  $\alpha$ GlcNAc の消失が分化型癌の予後不良因子であることを示しています。

また、胃癌以外にも MUC6 や  $\alpha$ GlcNAc を発現する腫瘍を胃型形質腫瘍と称しますが、その代表的な腫瘍

型である膵腫瘍、胆道腫瘍、子宮頸部胃型腫瘍、卵巣粘液性腫瘍では、MUC6 に対する  $\alpha$ GlcNAc の減少がこれら腫瘍の進展に関与することを明らかにしました<sup>11)-14)</sup>。また、同様の傾向は胃癌のリスク因子である胃幽門型腺腫や慢性萎縮性胃炎、バレット腺癌の発生母地であるバレット食道にも認められました<sup>15)-17)</sup>。

以上の結果は、病理診断において胃分化型癌や胃型形質腫瘍の悪性度のみならず、胃幽門型腺腫、慢性萎縮性胃炎やバレット食道の発癌リスクを判定する上で、MUC6 に対する免疫染色と  $\alpha$ GlcNAc に対する免疫染色の併用が有用であることを示しています<sup>18)</sup>。このことに関連してごく最近、培養細胞を用いた解析により、 $\alpha$ GlcNAc による胃癌並びに膵癌の制御に関わる分子メカニズムの一端を明らかにすることができました<sup>19)20)</sup>。

### 研究を行う上で心掛けたこと

研究を行う上で私が心掛けたことは、1) 独創性のある研究、2) 多分野融合型研究、3) 研究を通じた若手育成、の 3 点です。独創性という観点で、 $\alpha$ GlcNAc に関する研究は  $\alpha$ 4GnT cDNA の発現クローニングを嚆矢として、 $\alpha$ GlcNAc の試験管レベルでの機能解析、*A4gnt* KO マウスの作出とその病理学的解析、ヒト胃の病理検体を用いた検証、研究成果の病理診断への還元、そしてピロリ菌に対する新規抗菌剤の発見へと展開することができました。 $\alpha$ GlcNAc は生体防御にとって極めて重要な糖鎖であるにも関わらず、国内外に  $\alpha$ GlcNAc の研究者は殆どいません。競争を意識することなく、じっくりと腰を据え、基礎研究から橋渡し研究まで体系的に取り組むことができたことは、とても幸運であったと思っています。多分野融合型研究という観点では、学内だけでなく、国内外多くの施設と共同研究の機会を頂き、様々な角度から研究を推進することができました。また、専門外の領域に関する最新知見に触れることができたと共に、共同研究を通じて研究仲間や友人ができたことは、研究者として大きな喜びです。若手育成に関しては、当教室から複数の他大学医学部病理学講座の教授として 2 名、特任准教授として 1 名、助教として 2 名が栄転されました。また、学内 7 つの臨床系教室から派遣して頂いた 16 名の大学院生も含めて当教室で研究を行い、学位を取得された方は博士課程 27 名、修士課程 7 名です。当教室は小さな教室ですが、多くの若手が育っていったことにとっても嬉しく思っております。また、私が担当した学位審査は 184 件 (主査 56 件、副査 128 件) であ

り、学位審査を通じて私自身も大変勉強させて頂きました。

#### 医学部長・副学長を担当して

2019年4月から医学部長を担当しました。この間、信州大学医学部75周年記念式典や日本医学教育評価機構による医学教育分野別評価の受審等、様々な局面で貴重な経験をさせて頂きました。2020年1月からは新型コロナウイルス感染症の影響により、新入生合宿や合同慰霊祭など医学部にとって重要な多くのイベントを中止せざるを得ない状況であったことは残念でなりません。また、2021年10月からは副学長を担当しました。医療人材養成の立場から大学運営に携わる貴重な機会を頂きました。

#### 学会活動・社会活動を通じて

私は1998年から2年間と、2001年から18年間、信州医学雑誌の編集委員として編集業務に携わりました。特に私が編集委員長を務めさせて頂いた2009年には信州医学雑誌のJ-STAGEへの掲載について科学技術振興機構（JST）と事前打合せを行い、その翌年に完全オープンアクセス化が実現した時はとても嬉しく思ったものでした。また、日本組織細胞化学会では常任理事（編集）として、同学会の英文機関誌である *Acta Histochem Cytochem* 誌の編集長を2014年から2019年まで担当しました。国内外から投稿される論文の一次スクリーニングから査読者への依頼、最終判定など、科学雑誌の編集業務に関わる貴重な経験をさせて頂きました。また、科学研究費の審査についても科研費審査員を5回担当しました。科研費の審査は時間と労力を要する大変な仕事ですが、2016年に審査委員表彰を受けた時は、とても嬉しく思ったものでした。日本学

術会議連携会員としては2022年7月にオンライン開催された中部地区会議主催、信州大学共催による学術講演会「環境教育・環境研究を通じた地域貢献」の企画、進行を担当させて頂き、貴重な経験となりました。

#### おわりに

振り返ってみると、私の医学部卒業後の40年間はおおよそ10年の間隔でその時々節目を迎えていたように思います。1983～1992年は内科医から病理医に方向転換し、糖鎖の発現解析を主に研究した時期、1993～2002年は米国留学から病理学講座に異動するまでの時期で、主に糖転移酵素遺伝子の発現クローニングに従事、2003～2012年は  $\alpha$ GlcNAc の機能に焦点を当てた研究を行った時期、2013～2022年は病理学の観点から糖鎖研究を行った時期で、2019年から医学部長、さらに2021年からは副学長としての職務も加わりました。そして、その場面場面で人との出会いがあり、それが私の大切な心の財産となっています。

#### 謝 辞

大変恵まれた環境下で、好きな糖鎖研究と共に40年間を駆け抜けることができたことは、大学人としてとても幸運であったと思います。このような貴重な機会を与えて頂いた信州大学医学部に改めて御礼申し上げます。また、ここに紹介した以外にも多くの研究成果を出すことができました。このことは、研究室のスタッフと大学院生の方々の絶え間ない努力の結晶であり、深く感謝申し上げます。長年ご指導いただきました恩師と、研究を推進する上でお世話になりました共同研究者の皆様にも心より御礼申し上げます。そして、これまで支えてくれた全ての皆様に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Nakayama J, Katsuyama T, Ono K, Honda T, Akamatsu T, Hattori H: Large bowel carcinoma-specific antigens detected by the lectin, *Griffonia simplicifolia* agglutinin-II. *Jpn J Cancer Res (Gann)* 76: 1078-1084, 1985
- 2) Nakayama J, Katsuyama T, Sugiyama E, Hirabayashi Y: Polysialosyl glycoconjugates defined by monoclonal antibody M6704 are expressed in human gliomas and embryonic neurons. *J Histochem Cytochem* 41: 1563-1572, 1993
- 3) Nakayama J, Fukuda MN, Fredette B, Ranscht B, Fukuda M: Expression cloning of a human polysialyltransferase that forms the polysialylated neural cell adhesion molecule present in embryonic brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 7031-7035, 1995
- 4) Nakayama J, Fukuda MN, Hirabayashi Y, et al.: Expression cloning of a human GT3 synthase. GD3 and GT3 are synthesized by a single enzyme. *J Biol Chem* 271: 3684-3691, 1996

- 5) Nakayama J, Yeh J-C, Misra AK, Ito S, Katsuyama T, Fukuda M: Expression cloning of a human  $\alpha$ 1,4-*N*-acetylglucosaminyltransferase that forms GlcNAc $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4Gal $\beta$   $\rightarrow$  R, a glycan specifically expressed in the gastric gland mucous cell-type mucin. Proc Natl Acad Sci USA 96: 8991-8996, 1999
- 6) Hidaka E, Ota H, Hidaka H, et al: Helicobacter pylori and two ultrastructurally distinct layers of gastric mucous cell mucins in the surface mucous gel layer. Gut 49: 474-480, 2001
- 7) Kawakubo M, Ito Y, Okimura Y, et al: Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. Science 305: 1003-1006, 2004
- 8) Kobayashi J, Kawakubo M, Fujii C, et al: Cholestenone functions as an antibiotic against *Helicobacter pylori* by inhibiting biosynthesis of the cell wall component CGL. Proc Natl Acad Sci USA 118: e2016469118, 2021
- 9) Karasawa F, Shiota A, Goso Y, et al: Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice. J Clin Invest 122: 923-934, 2012
- 10) Shiratsu K, Higuchi K, Nakayama J: Loss of gastric gland mucin-specific *O*-glycan is significantly associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. Cancer Sci 105: 126-133, 2014
- 11) Ohya A, Yamanoi K, Shimojo H, Fujii C, Nakayama J: Gastric gland mucin-specific *O*-glycan expression decreases with tumor progression from precursor lesions to pancreatic cancer. Cancer Sci 108: 1897-1902, 2017
- 12) Okumura M, Yamanoi K, Uehara T, Nakayama J: Decreased alpha-1,4-linked *N*-acetylglucosamine glycosylation in biliary tract cancer progression from biliary intraepithelial neoplasia to invasive adenocarcinoma. Cancer Sci 111: 4629-4635, 2020
- 13) Yamanoi K, Ishii K, Tsukamoto M, Asaka S, Nakayama J: Gastric gland mucin-specific *O*-glycan expression decreases as tumor cells progress from lobular endocervical gland hyperplasia to cervical mucinous carcinoma, gastric type. Virchows Arch 473: 305-311, 2018
- 14) Ohya A, Matoba H, Fujinaga Y, Nakayama J: Decreased gastric gland mucin-specific *O*-glycans are involved in the progression of ovarian primary mucinous tumours. Acta Histochem Cytochem 54: 115-122, 2021
- 15) Yamanoi K, Sekine S, Higuchi K, Kushima R, Nakayama J: Decreased expression of gastric gland mucin-specific glycan  $\alpha$ 1,4-linked *N*-acetylglucosamine on its scaffold mucin 6 is associated with malignant potential of pyloric gland adenoma of the stomach. Histopathology 67: 898-904, 2015
- 16) Yamada S, Okamura T, Kobayashi S, Tanaka E, Nakayama J: Reduced gland mucin-specific *O*-glycan in gastric atrophy: A possible risk factor for differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. J Gastroenterol Hepatol 30: 1478-1484, 2015
- 17) Iwaya Y, Hasebe O, Koide N, et al: Reduced expression of  $\alpha$ GlcNAc in Barrett's esophagus adjacent to Barrett's adenocarcinoma - Possible biomarker to predict the malignant potential of Barrett's esophagus -. Histopathology 64: 536-546, 2014
- 18) Yamanoi K, Nakayama J: Reduced  $\alpha$ GlcNAc glycosylation on gastric gland mucin is a biomarker of malignant potential for gastric cancer, Barrett's adenocarcinoma, and pancreatic cancer. Histochem Cell Biol 149: 569-575, 2018
- 19) Fujii C, Harumiya S, Sato Y, Kawakubo M, Matoba H, Nakayama J:  $\alpha$ 1,4-Linked *N*-acetylglucosamine suppresses gastric cancer development by inhibiting mucin-1-mediated signaling. Cancer Sci 113: 3852-3863, 2022
- 20) Yuki A, Fujii C, Yamanoi K, et al: Glycosylation of MUC6 by  $\alpha$ 1,4-linked *N*-acetylglucosamine enhances suppression of pancreatic cancer malignancy. Cancer Sci 113: 576-586, 2022