

What's new? —研究室探訪—

信州大学医学部分子病理学教室

中山 淳

分子病理学教室では、癌や炎症など様々な疾患の病態形成における糖鎖の発現意義を明らかにするため、形態学、分子生物学、生化学、発生工学、細菌学など、種々の研究手法を駆使して研究を行っています。そして最終的には疾患メカニズムの解明や新たな診断法、さらには治療法・予防法の開発へと展開させたいと考えています。最近、胃粘膜の幽門腺細胞や副細胞から分泌される腺粘液に含まれているユニークな糖鎖、すなわち糖鎖の非還元末端に $\alpha$ 1,4結合した *N*-アセチルグルコサミン ( $\alpha$ GlcNAc) を含む糖蛋白質を対象に、ピロリ菌感染や胃癌との関わりを解明すべく、日々研究を行っています。以下に、具体的な研究課題とその成果を示します。

### 1. ピロリ菌感染における $\alpha$ GlcNAc の役割と新規抗菌薬の開発

我々は  $\alpha$ 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 を発現クローニング法により単離しました。胃癌の原因となるピロリ菌は、胃粘膜上層の表層粘液細胞から分泌される表層粘液内に棲息していますが、腺粘液内に見出すことができません。そこでその理由を明らかにするため、 $\alpha$ 4GnT の cDNA を用いて研究を進めた結果、ピロリ菌の細胞壁に含まれているコレステリル  $\alpha$ -D-グルコピラノシド (CGL) がピロリ菌の生存や形態の保持に重要であり、 $\alpha$ GlcNAc は CGL の生合成に関わるコレステロール  $\alpha$ -グルコース転移酵素 ( $\alpha$ CgT) を阻害してピロリ菌の増殖を抑制することを示しました。さらに最近では、コレステロールの類似物質であるコレステノンが  $\alpha$ CgT の基質となれず、その結果としてピロリ菌における CGL の生合成を阻害することで抗菌作用を示すことを明らかにしました。コレステノンは安全な物質と考えられており、さらにクラリスロマイシンに耐性を示したピロリ菌にも抗菌活性を有しています。また、従来の抗菌薬とは異なる作用機序で抗菌作用を示すことから、コレステノンはピロリ菌に対する新たな抗菌薬となる可能性があります。現在、その実用化に向けた取組みを行っています。

### 2. 胃癌における $\alpha$ GlcNAc の発現意義

$\alpha$ GlcNAc はピロリ菌の増殖抑制以外にも何らかの役割を担っているのでしょうか。このことを明らかにするため、 $\alpha$ 4GnT の遺伝子を欠損した *A4gnt* ノックアウトマウスを作成しました。この変異マウスでは  $\alpha$ GlcNAc が完全に消失すると共に、ピロリ菌が感染していなくても胃粘膜に炎症が生じ、過形成から異形成を経て分化型癌が自然発症することを明らかにしました。興味深いことに、この *A4gnt* ノックアウトマウスの胃粘膜では軽度異形成の段階で既に炎症性サイトカイン等の炎症性メディエーターが野生型マウスと比べて有意に増加していたことから、 $\alpha$ GlcNAc は炎症を抑えることで分化型癌の発生を抑制していることを示しました。また、ヒトの胃癌において  $\alpha$ GlcNAc の発現消失は分化型胃癌の予後不良因子であるものの、未分化型癌の予後とは相関しないことを明らかにしました。さらに、癌化のリスクがある慢性萎縮性胃炎や胃の幽門腺型腺腫においても  $\alpha$ GlcNAc の発現低下は発癌の危険因子であることを示しました。胃癌以外にも胃固有の粘液を産生する腫瘍が知られており、これらは胃型腫瘍と称されます。我々は胃型腫瘍である睪癌、胆道癌、子宮頸部腺癌においても、 $\alpha$ GlcNAc の発現低下が腫瘍の進展と関連していることを明らかにしました。現在は  $\alpha$ 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、*in vitro* 並びに *in vivo* レベルでの研究を行っています。