

## 胃癌の発生を抑える胃粘液の糖鎖



信州大学大学院 医学系研究科 分子病理学教室

中山 淳

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、がんなどの様々な生命現象と密接に係わっています。私たちは胃粘液に含まれている $\alpha$ 1,4結合型 *N*-アセチルグルコサミン含有糖鎖が二つの異なった作用機序により胃癌の発生を予防していることを明らかにしました。ここでは、その研究成果の一端をご紹介します。

### ● はじめに

胃粘膜から分泌される胃粘液は、粘膜の表層部に存在する表層粘液細胞から分泌される「表層粘液」と、粘膜下層の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 ( $\alpha$ GlcNAc) を含む糖蛋白質を有しています。 $\alpha$ GlcNAcは胃以外に十二指腸粘膜のブルネル腺細胞にしか存在しないことから、きわめてユニークな糖鎖と考えることができます。私たちは $\alpha$ GlcNAcの機能解明に向けたその第一歩として、発現クローニング法を用いて $\alpha$ GlcNAcの生合成に係わる糖転移酵素、 $\alpha$ 1,4-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素 ( $\alpha$ 4GnT) の遺伝子を単離しました。

### ● ピロリ菌感染から胃粘膜を守る $\alpha$ GlcNAc

胃炎や胃癌の原因菌であるピロリ菌はもっぱら表層粘液内に生息しており、腺粘液中には見られません。なぜ、ピロリ菌は腺粘液にはいないのでしょうか。私たちは $\alpha$ 4GnTの遺伝子を用いて $\alpha$ GlcNAcを試験管内で合成し、 $\alpha$ GlcNAcの存在下でピロリ菌を培養しました。すると、ピロリ菌の増殖は $\alpha$ GlcNAcの濃度が濃ければ濃い程、強く抑制されたのです。また、同時にピロリ菌の菌体には伸長化やくびれ等の著しい形態異常が認められ、 $\alpha$ GlcNAcがあたかも抗生剤の様に作用してピロリ菌の増殖を抑えることが判明しました。ピロリ菌を含むヘリコバクター族の細胞壁には特徴的にコレステリル $\alpha$ -D-グルコピラノシド (CGL) と呼ばれる成分が含まれています。私たちは $\alpha$ GlcNAcと共に培養したピロリ菌の細胞壁において、CGLの含有量が減少していることを見出しました。CGLはコレステロールから生成されますが、ピロリ菌はコレステロールを自ら生合成することができません。そこで、コレステロールの非存在下でピロリ菌を培養し、CGLを欠損したピロリ菌を作製しました。すると、このピロリ菌では菌の増殖や運動能が著しく低下し、さらに3週間の培養で全ての菌が死滅したことから、CGLはピロリ菌の生存に重要であることが判かりました。そして、CGLの生合成に重要なコレステリル $\alpha$ -D-グルコース転移酵素 ( $\alpha$ CgT) の遺伝子をピロリ菌から同定し、 $\alpha$ CgTの酵素活性が $\alpha$ GlcNAcによって抑制されることを示しました。

以上の解析結果より、 $\alpha$ GlcNAcはピロリ菌の $\alpha$ CgTを阻害することでピロリ菌の生存に重要なCGLの生合成を抑え、その結果としてピロリ菌感染から胃腺粘液細胞自身を守っていることを明らかにすることができました。

## ● 向腫瘍性炎症を抑える $\alpha$ GlcNAc

$\alpha$ GlcNAc はピロリ菌感染から胃粘膜を守るためだけに存在しているのでしょうか。このことを確かめるために、私たちは $\alpha$ 4GnT の遺伝子を欠損した *A4gnt* ノックアウトマウス (*A4gnt* KO マウス) を作出しました。このマウスでは $\alpha$ GlcNAc が完全に消失しており、 $\alpha$ 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が判かりました。そして、*A4gnt* KO マウスの胃粘膜を病理学的に解析すると、驚いたことにこのマウスではピロリ菌が感染していなくても胃粘膜に5週令で過形成が生じ、軽度異形成から高度異形成を経て、30週令で胃癌が自然発生しました。そして50週令になると、解析したマウス6匹中の全てに胃癌が発症したのです(図)。胃癌は病理学的に分化型癌と未分化型癌に大別されます。興味深いことにこのマウスでは分化型癌のみが発生し、未分化型癌は一匹も発生しませんでした。また、大部分は粘膜内癌であり、転移は認められませんでした。では何故、胃癌が発生したのでしょうか。私たちは *A4gnt* KO マウスの軽度異形成の段階で既に CCL2 等のケモカイン、インターロイキン $1\beta$  等の炎症性サイトカイン、肝細胞増殖因子等の成長因子が同週令の野生型マウスと比べて有意に高く、またマクロファージの浸潤や血管新生も亢進していることを見出し、*A4gnt* KO マウスの胃粘膜では発癌に先行して腫瘍の発生を促進する炎症、すなわち向腫瘍性炎症が生じていることを明らかにすることができました。

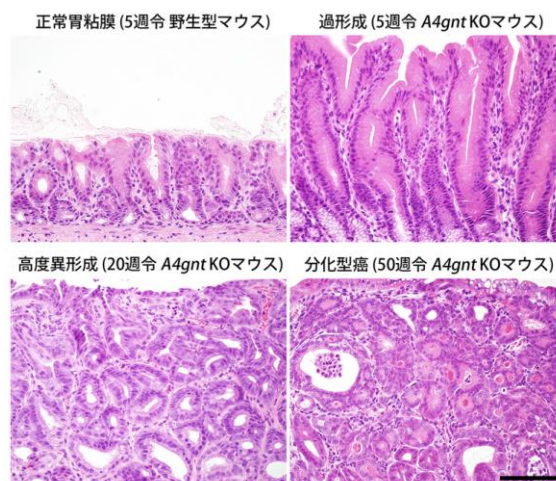


図 *A4gnt* KOマウスの胃粘膜。左上は対照として野生型マウスの胃粘膜。(スケールバー = 100  $\mu$ m)  
(Acta Histochem Cytochem 47, 1-9, 2014より)

以上の研究成果により、 $\alpha$ GlcNAc は向腫瘍性炎症を抑えることで、分化型癌の発生を予防していることが示されました。

## ● 分化型胃癌の予後因子としての $\alpha$ GlcNAc

ヒトの胃癌において、 $\alpha$ GlcNAc の発現はどのような病理学的意義があるのでしょうか。 $\alpha$ GlcNAc は通常、MUC6 と呼ばれるムチンコア蛋白質に結合していることから、私たちは MUC6 を発現したヒトの胃癌を対象に、 $\alpha$ GlcNAc 発現の有無と臨床病理学的因子の相関を免疫組織化学的に解析しました。その結果、分化型癌において、 $\alpha$ GlcNAc 陰性例は陽性例に比べて有意に癌細胞は深く浸潤し、静脈浸潤も強く、また病期も高いことが判かりました。また、5年生存率も有意に低いことが示されました。一方、このような相関は未分化型癌には認められず、胃癌における $\alpha$ GlcNAc の消失は分化型癌の予後不良因子であることが明らかになりました。

## ● これから

私たちは胃の腺粘液に特徴的な糖鎖である $\alpha$ GlcNAc が、ピロリ菌に対して抗菌的に作用すると同時に、向腫瘍性炎症を抑えるという、二つの異なった機序により胃癌の発生を防いでいることを明らかにすることができました。ここにお示した研究成果を基に、今後は胃癌に対する新たな治療法や予防法の開発へと発展することが期待されます。

第102回日本病理学会 宿題報告(平成25年度日本病理学賞)

「糖鎖遺伝子：クローニングから機能解析、そして病理学へ - $\alpha$ 1,4-Nアセチルグルコサミン転移酵素を中心に-