

〔招待講演〕

糖鎖情報解析が拓く， PathogenesisとDisease Progressionの理解

千葉大学大学院医学研究院 腫瘍病理学 教授 池原 譲

発表者が活動の場としているグライコサイエンスでは，糖鎖情報解析－糖鎖の担う生命情報の解読－を目標としている。2005年以前の糖鎖情報解析では，遺伝子・生化学的，分子遺伝学的アプローチで糖鎖合成に関わる遺伝子とその変異体を同定・解析し，病態との関連付けが行われてきた。対して2006年以降は，質量分析器を用いたグライコプロテオミクス研究が盛んに行われ，糖鎖構造の同定と病態との関連づけが行われるようになってきている。

発表者の2005年以前の研究は，腫瘍マーカーCA72.4のエピトープ糖鎖，Sialyl Tn抗原を合成するシアル酸糖転移酵素遺伝子*ST6GalNAcI*の発見[1]や， α 系列のガングリオシドGD1 α を合成するシアル酸転移酵素遺伝子*ST6GalNAcV*の発見[2]，そしてフコース転移酵素遺伝子*FUT2*と*FUT3*の変異体解析からこれらの合成酵素の作る糖鎖の発現がピロリ菌の胃粘膜感染のリスクに関係することを見出して報告している[3]。対して2006年以降は，Disease Progressionと糖鎖構造の変化とを関連付けて，肝炎で進行する線維化の程度を血液検査で評価可能としたバイオマーカーをはじめ[4-8]，卵巣がん[9,10]，肺がん[11]，胆管癌[12]，胃がん[13]に対する糖鎖バイオマーカーを実現してきた。なお肝炎で進行する線維化のマーカーについては，2015年1月に肝線維化検査M2BPGiとして保険適応となっている。

現在の糖鎖情報解析は，質量分析器の使用で決定される糖鎖構造と病態との関連付けが主流であるが，今後は，組織レベルで形成される荷電状態の検出とその生物学的意義を理解することへと進むと思われる。具体的には，現在の病理学が，疾患の発症と進展を，生体恒常性の維持・変容・破たんの過程で出現する「異常なシグナル活性化」として説明しているのと同様に，未来の病理学は，疾患の発症と進展を「糖鎖構造変化により生じる荷電変化」として説明するであろうとの考えである。

荷電変化から説明できる病態の一つに，線維化

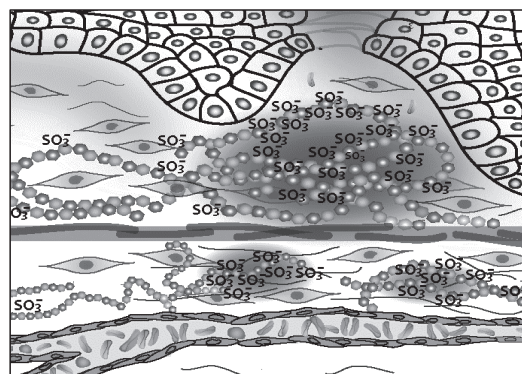


図 糖鎖が体恒常性の維持・変容に関与しているイメージの図。間質に生じる炎症が，強い負電荷 (SO_3^-) を持つ糖鎖を発現誘導する。

がある。病理学では，免疫応答を調節するシグナル活性化と制御に異常があり，線維化形成のプロセスに深く関係していると考えている。これに対して糖鎖情報解析は，高硫酸化グリコサミノグリカン (GAG) の著しい増加を指摘し，豊富に存在する硫酸基が強く負に帯電した間質空間を形作り，ここに増殖因子やサイトカイン・ケモカインを滞留させているとの情報を提示する。このことは，分子間のダイナミックな静電相互作用で生じるシグナル活性化を，細胞レベルでの理解からメソスケールへとdimensionを変えて，生体恒常性の維持・変容・破たんの理解へと展開するのである。

このようなグライコサイエンスの進化に貢献するべく発表者は，硫酸化の異なるGAG鎖を見分けてその出現と病態との関連付けを進めるとともに，線維化病の理解と制御に必要な2つの技術開発を行ってきた。一つは，組織荷電に介入するための技術－非平衡大気圧プラズマの発生制御と，荷電秩序の形成に不可欠な間質に存在する水を可視化する近赤外波長イメージング技術－非シリコン半導体イメージング受光素子の開発である[14-17]。講演では，これまで発表者の行ってきた糖鎖情報解析に関係した研究活動を総論的に紹介するとともに，想定される病理学進化を提示して，未来の病理学像を共有したいと考えている。

Reference

- 1) Ikehara Y, Kojima N, Kurosawa N et al. (1999) *Glycobiology* 9, 1213-24.
 - 2) Ikehara Y, Shimizu N, Kono M et al. (1999) *FEBS letters* 463, 92-6.
 - 3) Ikehara Y, Nishihara S, Yasutomi H et al. (2001) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10, 971-7.
 - 4) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y et al. (2013) *Sci Rep* 3, 1065.
 - 5) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y et al. (2011) *Clin Chim Acta* 412, 1767-72.
 - 6) Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y et al. (2011) *Clinical chemistry* 57, 48-56.
 - 7) Ocho M, Togayachi A, Iio E et al. (2014) *Journal of proteome research* 13, 1428-37.
 - 8) Ito K, Kuno A, Ikehara Y et al. (2012) *Hepatology* 56, 1448-56.
 - 9) Akita K, Yoshida S, Ikehara Y et al. (2012) *Int J Gynecol Cancer* 22, 531-8.
 - 10) Sogabe M, Nozaki H, Tanaka N et al. (2014) *Journal of proteome research*.
 - 11) Hirao Y, Matsuzaki H, Iwaki J et al. (2014) *Journal of proteome research* 13, 4705-16.
 - 12) Matsuda A, Kuno A, Nakagawa T et al. (2015) *Analytical chemistry*.
 - 13) Ozaki H, Matsuzaki H, Ando H et al. (2012) *Clinical & experimental metastasis* 29, 229-38.
 - 14) Miyamoto K, Ikehara Y. (2019) *Plasma Process Polym* In press.
 - 15) Shimizu T, Ikehara Y. (2017) *Journal of Physics D: Applied Physics* 50(50), 503001.
 - 16) Takeda K, Yamada H, Ishikawa K et al. (2019) *J Phys D Appl Phys* 52.
 - 17) Kurake N, Tanaka H, Ishikawa K et al. (2017) *J Appl Phys* 122.
-