

Title	子宮体癌の糖鎖発現異常におけるフコース転移酵素の関与とその転移能への影響
Sub Title	
Author	佐久間, 雄一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.14-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0014

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

子宮体癌の糖鎖発現異常におけるフコース転移酵素の関与と その転移能への影響

佐久間 雄一

内容の要旨

近年、癌化に伴う細胞膜上の血液型関連糖鎖の発現異常と、患者の予後との関連が報告されている。当研究室ではすでに、フコシル化糖鎖であるMSN-I（主としてLewis^b型糖鎖）が子宮体癌に特異的に発現し、臨床統計上患者の予後と関連する事を明らかにしている。そこで本研究では、まず体癌におけるフコシル化糖鎖の発現異常の機序を明らかにする目的で、その合成に関与すると考えられる Fucosyl transferase（以下FTと略す）の活性を測定するとともに、体癌由来培養細胞株SNG-IIをMSN-I認識抗原強発現株（SNG-S）と弱発現株（SNG-W）とに分別し、各々におけるフコシル化糖鎖の発現とその細胞生物学的特性への関与を、特に血行性転移能を中心に検討し以下の知見を得た。1. 体癌組織では正常内臓に比べ α 1-2, α 1-3, α 1-4FTのすべての活性が亢進していた。また、体癌に特異的に発現するLewis^b型糖鎖の免疫組織化学的反応性と α 1-2, α 1-4FT活性には正の相関関係を認めた。ついで、マイクロセクターを用いて分別したSNG-SとSNG-Wの α -FT活性を測定した結果、SNG-SではSNG-Wに比べ α 1-4FT活性が著明に亢進していた。また、両者における血液型関連糖鎖の発現の差を検討した所、SNG-SではLewis^a型、Lewis^b型糖鎖の強い発現が見られたのに対し、SNG-Wでは、Lewis^b型糖鎖の前駆糖鎖であるH1型糖鎖の強い発現が見られた。この糖鎖の発現の差は、 α 1-4FT活性の差により生じていると考えられた。以上より、体癌における血液型関連糖鎖の発現異常の機序として、 α 1-2FT, α 1-4FT活性が強く関与する事が判明した。

2. SNG-SとSNG-Wの細胞生物学的特性の差を検討した所、DNA ploidyや増殖能には差が見られなかったが、ヌードマウス肺転移モデルを用いたin vivoでの検討では、SNG-Wが有意に高い血行性転移能を有していた。また、in vitroにおける血管内皮細胞との接着性を検討した所、SNG-WはSNG-Sに比べ有意に高い血管内皮細胞への接着性を認めた。さらに、各種血液型関連糖鎖に対するモノクローナル抗体を用いた接着阻害試験や、単一糖鎖付着蛍光ビーズを用いたフローサイトメトリーによる検討の結果、SNG-Wの血管内皮細胞に対する高い接着能には、H1型糖鎖が強く関与する事が判明した。以上より、癌細胞膜上のH1型糖鎖が、血管内皮細胞に対する接着因子のひとつとして機能している事が明らかとなった。そして、MSN-I認識抗原を発現しない体癌症例の予後不良の一因として、 α 1-4FT活性の低下等によるH1型糖鎖の蓄積と、それにとまう血行性転移能の亢進が示唆された。

論文審査の要旨

癌細胞膜上の糖鎖発現異常が、患者の予後と関連する事が報告されている。当研究室では抗子宮体癌モノクローナル抗体MSN-Iを作成し、その認識抗原（主としてLewis^b型糖鎖）を発現しない症例の予後が有意に不良である事を明らかにしている。本研究はこの様なフコシル化糖鎖の発現機序と生物機能を解明する事を目的とした。まず子宮体癌由来培養細胞株SNG-IIをMSN-I認識抗原強発現株（SNG-S）と弱発現株（SNG-W）とにマイクロセクターを用いて分別し、血液型関連糖鎖の発現を検討するとともにフコース転移酵素（FT）活性を測定した。その結果、SNG-Sでは α 1-4FT活性が著明に高いのに対し、SNG-Wではその活性低下によりLewis^b型糖鎖の前駆糖鎖であるH-1型糖鎖が強く発現している事が判明した。次いで両者のin vivoにおける遠隔転移能をヌードマウス肺転移モデルで検討したところ、SNG-WはSNG-Sに比べ有意に高い転移能を有していた。またin vitroにおいても、SNG-Wは血管内皮細胞に対し有意に高い接着性を認め、抗糖鎖抗体を用いた接着阻害試験や単一糖鎖付着ビーズを用いたフローサイトメトリーによる検討の結果、H-1型糖鎖が接着因子として機能している事が明らかとなった。以上より子宮体癌細胞の血行性転移に、 α 1-4FT活性の低下によるH-1型糖鎖の発現が強く関与する事が判明した。

審査では、Lewis^b型やH-1型糖鎖の発現異常と接着因子としての機能が体癌に特異的であるか否かについて質問があり、糖鎖発現には臓器特異性がある事、複数の接着因子を発現する癌細胞では必ずしもH-1型糖鎖が優位に機能するとは限らず、体癌に特異的な現象である可能性が高いと回答された。また接着阻害試験に用いた抗体のブロッキング抗体としての適否について質問があり、これまで接着因子としての報告のない糖鎖についての検討のためポジティブコントロールをとる事は困難であり、複数の抗体での検討を行う事で確認したと回答された。ついでH-1型糖鎖のリガンドについての質問があり、サイトカインで血管内皮上に発現が増強する物質である事は判明しているが、特定には至っておらず検討中であると回答された。H-1型糖鎖を臨床応用できるかとの質問に対しては、予後判定マーカーや抗イディオタイプモノクローナル抗体による転移抑制などの可能性があるかと回答された。最後にH-1型糖鎖が接着だけでなく、マクロファージなどの免疫応答からの忌避に関与している可能性の検討もしてみたらどうかとの助言がなされた。

以上のように、本研究は今後検討すべき点を残しているものの、H-1型糖鎖の血管内皮細胞に対する接着因子としての機能を初めて明らかにするとともに、その発現機序が α 1-4FT活性の低下である事を示し、子宮体癌細胞の高転移能獲得の一因を解明した点で価値ある研究と評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典
病理学 坂元 亨宇 医化学 末松 誠
先端医科学 河上 裕
学力確認担当者：北島 政樹、坂元 亨宇
審査委員長：坂元 亨宇
研究指導者：野澤 志朗（産婦人科学）

試問日：平成17年 5月24日