

硫酸化糖鎖抗体の作製とこれを用いた炎症性疾患解析

所属 関西医科大学 薬理学講座

参加者氏名 赤間智也, 中邨智之

要旨

細胞表面に存在するタンパク質や脂質はその多くが糖鎖修飾を受けており、いくつかの特殊な構造の糖鎖はそれ自体が生物学的機能を持つと考えられている。特に硫酸化糖鎖はリンパ球との相互作用を行うことから炎症性疾患への関与が示唆されている。我々は特定の硫酸化糖鎖構造を認識するモノクローナル抗体を作製し、これを用いて炎症性疾患と硫酸化糖鎖との相関を調べ、その生物学的機能を解明することを目標として研究を進めている。

硫酸化糖鎖は哺乳動物の身体の中に一般的に見られる構造であるため、それに対する抗体を作製することは容易ではない。そこで我々は糖鎖の硫酸化を行う酵素の遺伝子に組み換え技術を使って変異を導入し、身体の中に硫酸化糖鎖をほとんど含まない変異マウスを作製した。このマウスに対して硫酸化糖鎖を表面に提示している細胞を免疫することで硫酸化糖鎖に対する抗体を効率的に作製した(図I)。この抗体を産生しているリンパ球からハイブリドーマを作製して抗体産生能を有する培養細胞株を7種類樹立し、これらの抗体を糖鎖マイクロアレイを用いて調べることで、少なくとも3種類の異なる特異性に分類することができた(図II)。

297-11Aは上記の方法で得られた、ガラクトース硫酸化N-アセチラクトサミン構造を認識する抗体である(図III)。免疫組織化学により297-11A抗原はヒト末梢および腸間膜リンパ節の高内皮細静脈(high-endothelial venules, HEV)に検出され(図IV)、また尿路上皮癌や大腸腺癌、慢性膀胱炎などのHEV様構造に局在することから炎症性疾患との関連が示唆された(図V)。一方で、297-11A抗原は消化器癌の癌細胞上には発現しないものの卵巣癌ではしばしば発現が確認された。そこで297-11A染色性の有無と癌患者の生存期間との相関を調べたところ、297-11A陽性の卵巣癌では優位に生存期間が短いことが明らかとなり、297-11A抗体が卵巣癌の悪性度を評価する新規マーカーとなり得る可能性を示した。

297-11A以外にも硫酸化糖鎖に対するモノクローナル抗体を複数入手しており(図VI)、現在その解析を進めている。

