

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390086

研究課題名(和文) 粘液糖鎖による胃癌発生の制御

研究課題名(英文) Regulation of gastric cancer development by mucin-type glycans

研究代表者

中山 淳 (NAKAYAMA, Jun)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10221459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：胃の腺粘液は糖鎖の末端に 1,4結合したN-アセチルグルコサミン残基(GlcNAc)を含んでおり、この糖鎖はピロリ菌に対して抗菌的に作用すると共に、慢性炎症を抑えることで胃癌の発生を防御している。本研究ではヒト胃粘膜病変(胃癌、幽門腺型腺腫、慢性萎縮性胃炎)とバレット食道における GlcNAcの発現とその病理学的意義を解析し、GlcNAcの低下・消失は胃分化型癌や幽門腺型腺腫の悪性度に相関すると共に、慢性萎縮性胃炎とバレット食道ではそれぞれ胃分化型癌とバレット腺癌発生の危険因子となり得ることを示した。また、GlcNAcによる胃癌発生機構の更なる解明に向け、新規遺伝子改変マウスを作出した。

研究成果の概要(英文)：Gastric gland mucins contain terminal 1,4-linked N-acetylglucosamine (GlcNAc). This glycan prevents gastric cancer development by exhibiting antimicrobial activity against *H. pylori* as well as suppressing chronic inflammation. In this study, we analyzed expression of GlcNAc and its pathological significance on human gastric diseases including gastric adenocarcinoma, pyloric gland adenoma, and chronic atrophic gastritis as well as Barrett's esophagus. Our results indicate that reduction or loss of GlcNAc are associated with malignant potential of gastric differentiated-type adenocarcinoma and pyloric gland adenoma. We also showed that reduced GlcNAc expression in chronic atrophic gastritis and Barrett's esophagus was a possible risk factor to develop gastric differentiated-type adenocarcinoma and Barrett's adenocarcinoma, respectively. In parallel, we generated new genetically engineered mice useful to study the regulatory roles of GlcNAc in tumorigenesis of gastric cancer.

研究分野：人体病理学、糖鎖生物学、組織細胞化学

キーワード：胃癌 幽門腺型腺腫 慢性萎縮性胃炎 バレット食道 遺伝子改変マウス 糖鎖 腺粘液 病理診断

## 1. 研究開始当初の背景

我が国における胃癌の死亡率は減少しているが、悪性腫瘍による死亡者数の中で胃癌の占める割合は男女とも第二位であり、胃癌は今日においても主要な悪性腫瘍の一つである。近年、胃癌の原因としてピロリ菌感染が注目されており、この菌の持つ毒素である CagA が宿主細胞のシグナル伝達を攪乱することで発癌に繋がることが明らかになっている (Hatakeyama, *Nat Rev Cancer* 4, 688-694, 2004)。

一方、胃粘液は胃粘膜上層から分泌される表層粘液と胃粘膜下層から分泌される腺粘液に分類され、後者は糖鎖の末端に *N*-アセチルグルコサミンが 1,4 結合した新奇な *O*-グリカン (GlcNAc) を含んでいる。ピロリ菌は表層粘液に生息し、腺粘液には存在しない。我々は発現クローニング法により GlcNAc の生合成に係わる糖転移酵素である 1,4-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素 (4GnT) の cDNA を単離し (Nakayama et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 96, 8991-8996, 1999)、この遺伝子を用いることで GlcNAc がピロリ菌の細胞壁に存在するコレステリル-D-グリコピラノシド (CGL) の生合成を阻害することでピロリ菌の増殖や運動能を抑制し、ピロリ菌感染から胃粘膜を防御していることを明らかにしてきた (Kawakubo et al, *Science* 305, 1003-1006, 2004)。また、ピロリ菌から CGL 合成酵素 (CgT) をクローニングし、この酵素活性が GlcNAc 含有オリゴ糖で阻害されること (Lee et al, *Biochem Biophys Res Commun* 349, 1235-1241, 2006)、並びにその阻害反応に関する詳細なメカニズムを明らかにした (Lee et al, *Glycobiology* 18, 549-558, 2008)。また、最近では、ピロリ菌における CgT の細胞内局在を免疫電顕にて明らかにし、活性型 CgT がピロリ菌の膜画分に存在することを証明した (Hoshino et al, *J Histochem Cytochem* 59, 98-105, 2011)。

ピロリ菌が長期間に感染すると、高率に慢性萎縮性胃炎を発症する。慢性萎縮性胃炎そのものも宿主側の要因として胃癌発症の高危険因子であるが、その詳細な分子機構は明らかにされていない。最近我々は胃腺粘液に特異的な糖鎖である GlcNAc の役割を個体レベルで明らかにするため、4GnT をコードする *A4gnt* 遺伝子を欠損した *A4gnt* ノックアウト (KO) マウスを作出した。このマウスでは GlcNAc が完全に消失しており、4GnT は GlcNAc を生合成する唯一の糖転移酵素であることが明らかになった。驚いたことに、この変異マウスではピロリ菌が感染していないにも関わらず、胃幽門部粘膜に慢性炎症が生じ、加齢と共に過形成、異形成を経て、分化型腺癌が発生した。この事実は GlcNAc が胃癌発生を抑えていることを示している (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012)。

以上の結果は GlcNAc がピロリ菌感染から胃粘膜を防御しているだけでなく、糖鎖の持つ新たな機能として胃炎や胃癌の発症をも防ぐ生体に元来備わった防御因子としての役割を果たしていることを示している。また、腺粘液細胞が減少、消失するヒト慢性萎縮性胃炎が胃癌発症の危険因子である理由として、腺粘液に含まれている GlcNAc の減少、消失が胃癌の発症を促進している可能性がある。しかしながら GlcNAc による胃癌の制御機構については不明な点が多い。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は GlcNAc による胃癌発生の制御機構を解明することである。具体的には、ヒト胃癌並びに胃幽門腺型腺腫における GlcNAc の発現パターンとその臨床病理学的意義を明らかにする。また、慢性萎縮性胃炎における GlcNAc の発現意義の解明を行う。加えて、バレット腺癌発生の危険因子であるバレット食道を対象に、GlcNAc の発現意義についても解析する。一方、*A4gnt* KO マウスで分化型癌が自然発生する分子機構の更なる解明に向け、新たな遺伝子改変マウスを作出する。

## 3. 研究の方法

### (1) ヒト病理検体を用いた解析

#### 症例

外科的切除された胃癌 214 症例、内視鏡的切除された胃幽門型腺腫 18 症例、胃生検組織 137 症例 (正常胃粘膜 67 症例、ピロリ菌感染慢性萎縮性胃炎 70 症例)、内視鏡的切除された胃粘膜内癌 79 症例 (分化型癌 68 症例、未分化型癌 11 症例) 及び外科的あるいは内視鏡的に切除されたバレット食道 70 症例 (バレット腺癌合併 35 症例、食道扁平上皮癌合併 35 症例) の病理組織標本を解析対象とした。なお、本研究におけるヒト検体の使用については、信州大学医学部医倫理委員会並びに共同研究施設の倫理委員会にて承認を受けた。

#### 免疫組織化学

上記の病理組織標本に対して、GlcNAc とそのコア蛋白質である MUC6 の発現パターンを免疫組織化学的に解析した。また、必要に応じて K-67 標識率を算出した。なお、一次抗体は抗 GlcNAc 抗体 (HIK1083; Kanto Chemical)、抗 MUC6 抗体 (CLH5; Novocastra)、抗 Ki-67 抗体 (MIB1; Dako) を用いた。二次抗体は抗マウス Dako EnVision+ System/西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) 標識 (Dako North America) あるいは HRP 標識抗マウス IgG (Nichirei Biosciences) を使用した。

### (2) 遺伝子改変マウスを用いた解析

#### 遺伝子改変マウス

*A4gnt* KO マウスと *Chst4* KO マウス (星薬科大学 川島博人博士より供与) を使用した。

なお、本研究は信州大学動物実験委員会医学系動物実験小委員会にて承認を受けた。

#### 組織化学・免疫組織化学

高鉄ジアミン-アルシアン青染色 (HID-AB 染色) と Ki-67 に対する免疫染色 (一次抗体; B56 (BD Pharmingen)、二次抗体; Histofine Mousestain kit (Nichirei Biosciences)) を行った。

#### 定量 RT-PCR

5 週令、10 週令、50 週令の *A4gnt* KO マウスと野生型マウスの胃粘膜のホルマリン固定パラフィン包埋切片から抽出した全 RNA に対して、3 種の硫酸転移酵素 (Chst2、Chst4、Chst7) mRNA の発現量を既報 (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012) に従って定量 RT-PCR にて解析した。なお、TaqMan プローブは Mm00490018\_g1 (Chst2)、Mm00488783\_s1 (Chst4)、Mm00491466\_m1 (Chst7) (Applied Biosystems) を使用した。

#### 酸性糖鎖の質量分析

*A4gnt/Chst4* DKO マウス、10 週令の *A4gnt* KO マウスと野生型マウスの胃粘膜から抽出したムチンを対象に、Khoo の方法 (*Adv Neurobiol* 9, 129-164, 2014) に従って酸性糖鎖を MALDI-TOF/TOF 質量分析計によって解析した。

## 4. 研究成果

### (1) ヒト病理検体を用いた解析

ヒト胃癌における GlcNAc の発現とその病理学的意義の解明 (Shiratsu et al, *Cancer Sci* 105, 126-133, 2014)

*A4gnt* KO マウスが胃分化型癌を自然発症することから (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012)、ヒトにおいても GlcNAc が胃癌発生と関わっているか否かについて、その病理学的な観点から解析した。本解析において、MUC6 あるいは GlcNAc が全胃癌細胞の 5% 以上に発現していた症例を陽性と判定した。

胃癌 214 症例中、MUC6 陽性例は 102 症例であった。その内、分化型癌は 54 症例含まれており、その 61.1% (33 症例) は GlcNAc 陰性例であった。そして、分化型癌における GlcNAc の消失は、壁深達度 ( $P = 0.009$ )、病期 ( $P = 0.009$ )、静脈侵襲 ( $P = 0.009$ ) と有意に相関した。さらに、MUC6 陽性の分化型癌で、GlcNAc 陰性例は GlcNAc 陽性例と比較し、有意に低い癌特異的 5 年生存率を示した ( $P = 0.048$ )。

一方、102 症例の MUC6 陽性胃癌の内、未分化型癌は 48 症例含まれていた。その内、45.8% (22 症例) は GlcNAc 陰性であったが、

GlcNAc の消失と臨床病理学的パラメータおよび生存率との相関は認められなかった。

以上より、GlcNAc の消失は MUC6 陽性の胃分化型癌の発生を制御していることが示

された。このことは *A4gnt* KO マウスでは胃分化型癌が自然発症するも、胃未分化癌は発症しないことと合致している (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012)。さらに、GlcNAc 陽性例は GlcNAc 陰性例と比較し、有意に悪性度が高いことから、胃癌の病理診断において MUC6 と GlcNAc に対する免疫染色を行うことは、胃癌の進行や予後を予測する上で重要と考えられた。

ヒト胃幽門型腺腫における GlcNAc の発現とその病理学的意義の解明 (Yamanoi et al, *Histopathology*, in press)

胃幽門腺型腺腫は胃癌発生のリスクが高い腫瘍性病変であることから (Vieth et al, *Virchows Arch* 442, 317-321)、本疾患における GlcNAc の発現意義を検討した。本解析において、MUC6 と GlcNAc の発現レベルを 0-3 の 4 段階に評価した。すなわち、全腫瘍細胞の内、陽性細胞が 10% 未満を 0、陽性細胞が 10-33% を 1、陽性細胞が 34-66% を 2、陽性細胞が 67% 以上を 3 とした。

低異型度型胃幽門腺型腺腫 15 症例の全てで MUC6 の発現レベルは 2-3、GlcNAc のレベルは 0-3 であったが、低異型度型胃幽門腺型腺腫の 80% (12 症例) では GlcNAc と MUC6 の発現部位が一致していた。一方、高異型度型胃幽門腺型腺腫 3 症例における MUC6 の発現レベルは全例 3 であったが、GlcNAc の発現レベルは 1-2 であり、高異型度型胃幽門腺型腺腫では MUC6 に比べて GlcNAc の発現は低下していた。さらに、検索した 18 症例全ての胃幽門腺型腺腫において、GlcNAc の発現が減少した症例は減少しない症例と比較し、有意に Ki-67 標識率が高かった ( $P = 0.023$ )。

以上より、GlcNAc の発現低下は幽門腺型腺腫の悪性度と密接に関連している可能性が示された。

ヒト慢性萎縮性胃炎における GlcNAc の発現意義 (Yamada et al, *J Gastroenterol Hepatol*, in press)

ピロリ菌が感染した慢性萎縮性胃炎は胃分化型癌発症の危険因子として知られているが (Asaka, *Int J Cancer* 132, 1272-1276, 2013)、その詳細な機序については明らかにされていない。慢性萎縮性胃炎における GlcNAc の発現と胃癌発生との関連について解析した。本解析では、MUC6 あるいは GlcNAc を発現した幽門腺の数を定量的に計測した。

ピロリ菌が感染していない健常胃粘膜の幽門腺において、GlcNAc と MUC6 の発現は一致していたのに対し、ピロリ菌が感染した慢性萎縮性胃炎の幽門腺では健常胃粘膜と比較して MUC6 陽性幽門腺の腺管数が有意に減少していた ( $P < 0.001$ )。さらに慢性萎縮性胃炎では、GlcNAc 陽性幽門腺の腺管数も、MUC6 陽性幽門腺と比較し、有意に減少してい

た ( $P < 0.001$ )。

一方、近年の消化管内視鏡診断技術の著しい進歩に伴い、より早期の胃粘膜内癌が発見され、経内視鏡的粘膜切除術が施行されている。このような早期の胃粘膜内癌では、癌病変の下方に残存する非腫瘍性の幽門腺を認めることがある。このような非腫瘍性幽門腺における GlcNAc の発現を解析すると、分化型粘膜内癌において GlcNAc 陽性幽門腺の腺管数は MUC6 陽性幽門腺と比較して有意に減少していた ( $P < 0.001$ )。しかし、未分化型粘膜内癌では、残存する非腫瘍性幽門腺における GlcNAc 陽性腺管数と MUC6 陽性腺管数の間に有意差は認められなかった ( $P = 0.080$ )。

さらに GlcNAc が減少した慢性萎縮性胃炎における MIB-1 標識率と健常胃粘膜における MIB-1 標識率を比較すると、前者は後者に比べて有意に高かった ( $P < 0.05$ )。

以上より、慢性萎縮性胃炎では MUC6 陽性幽門腺と比較して GlcNAc 陽性幽門腺の腺管数が有意に低下し、加えて胃粘膜上皮の細胞増殖能が亢進することにより、GlcNAc の低下は胃分化型癌発生の危険因子となり得る可能性が示された。この結果は、*A4gnt* KO マウスが過令を経るにつれて、胃粘膜上皮の細胞増殖が亢進し、胃分化型癌を自然発症することと合致している (Karasawa et al, *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012)。

バレット食道における GlcNAc の発現意義 (Iwaya et al. *Histopathology* 64, 536-546, 2014)

バレット食道はバレット腺癌発生の母地であるが (Hameeteman et al, *Gastroenterology* 96, 1249-1256, 1986)、バレット食道における GlcNAc の発現意義は不明である。バレット食道における GlcNAc の発現とバレット腺癌発生との関連について、バレット腺癌に隣接して認められたバレット食道を危険群、食道扁平上皮癌を合併したバレット食道を対照群として解析した。本解析において、GlcNAc の発現は、MUC6 に対する相対比 (GlcNAc/MUC6) として評価し、0-3 の 4 段階に判定した。すなわち、GlcNAc/MUC6 が 0-5% を 0、6-33% を 1、34-66% を 2、67% 以上を 3 とした。

GlcNAc/MUC6 比は、バレット腺癌に隣接するバレット食道 (危険群) で食道扁平上皮癌を合併したバレット食道 (対照群) と比較し、有意に低下しており ( $P = 0.0025$ )、

GlcNAc の発現低下がバレット食道の発癌に関与している可能性が示唆された。特に、その傾向は腫瘍径が 20mm 以下の症例や、腫瘍が粘膜内に限局した症例で強く、GlcNAc は発癌の比較的早期の段階で関与している可能性が示唆された。また、バレット腺癌の粘液形質が腸型である症例や背景粘膜に腸上皮化生を伴う症例においても GlcNAc の発現低下は顕著であり、GlcNAc の発現低下

とバレット食道や腫瘍の腸型化に関連があると考えられた。

以上より、バレット食道において、MUC6 に対する GlcNAc の減少はバレット腺癌に進展する危険因子である可能性が示された。

## (2) 遺伝子改変マウスを用いた解析

*A4gnt* KO マウスの幽門腺で特異的に発現する糖鎖の同定

*A4gnt* KO マウスで腫瘍は幽門部に限局して発生する。その分子機構の更なる解明に向け、先ず *A4gnt* KO マウスと野生型マウスの胃十二指腸粘膜に対して、HID-AB 染色を行った。その結果、野生型マウスと比較し *A4gnt* KO マウスの幽門腺で特異的に産生が亢進している粘液としてスルホムチンを見出した。実際に、10 週令の *A4gnt* KO マウスと野生型マウスの胃粘膜からそれぞれ抽出した糖鎖の質量分析を行い、*A4gnt* KO マウスでは O-グリカンの 2 型コアに存在する 1,6 結合した GlcNAc に硫酸基が付加していることを示した。スルホムチンは強く負に帯電していることから、スルホムチンが正に帯電したサイトカインやケモカイン、細胞増殖因子をリクルートし、これらの炎症関連分子が上皮細胞上の様々な受容体に作用することで、上皮細胞の細胞増殖が亢進し、その後種々の原因で遺伝子変異が蓄積することで最終的に胃癌が発生するという仮説を立てた。

*A4gnt/Chst4* ダブル KO (DKO) マウスの作出

上述の仮説を検証するため、*A4gnt* KO マウスの幽門腺でスルホムチンが欠損した新たな遺伝子改変マウスの作出を行った。先ず、*A4gnt* KO マウスの幽門腺から分泌されるスルホムチンの硫酸化に関わる硫酸転移酵素を同定するため、GlcNAc の硫酸化に関わる 3 種の硫酸転移酵素、GlcNAc6ST-1、GlcNAc6ST-2、GlcNAc6ST-4 をそれぞれコードする遺伝子、*Chst2*、*Chst4*、*Chst7* の mRNA を定量 RT-PCR で解析した。その結果、*Chst4* mRNA のみが *A4gnt* KO マウスの胃粘膜で野生型マウスに比べて増加していた。

そこで *Chst4* KO マウスと *A4gnt* KO マウスを交配して *A4gnt/Chst4* DKO マウスを作出した。12 週令の *A4gnt/Chst4* DKO マウスが得られたので HID-AB 染色を行うと、スルホムチンは幽門腺で完全に消失していることが確認できた。今後、*A4gnt/Chst4* DKO マウスと *A4gnt* KO マウスを詳細に比較解析することで、胃癌発生におけるスルホムチンの役割の解明を目指す。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

Yamada S, Okamura T, Kobayashi S, Tanaka

E, Nakayama J: Reduced gland mucin-specific O-glycan in gastric atrophy: A possible risk factor for differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *J Gastroenterol Hepatol*, in press, 査読有.  
DOI: 10.1111/jgh.13000

Yamanoi K, Sekine S, Higuchi K, Kushima R, Nakayama J: Decreased expression of gastric gland mucin-specific glycan GlcNAc on its scaffold MUC6 is associated with malignant potential of pyloric gland adenoma of the stomach. *Histopathology*, in press, 査読有.  
DOI: 10.1111/his.12728

Takayama Y, Nobusawa S, Ochiai I, Watanabe H, Ishigame H, Ikota H, Hirato J, Nakayama J, Yokoo H: Malignant meningioma with adenocarcinoma-like metaplasia: Demonstration of intestinal phenotype. *Neuropathology* 35, 158-164, 2015, 査読有.  
DOI: 10.1111/neup.12155

Sugihara K, Kobayashi Y, Suzuki A, Tamura N, Motamedchaboki K, Huang C-T, Akama T, Pecotte J, Frost P, Bauer C, Jimenez J, Nakayama J, Aoki D, Fukuda MN: Development of pro-apoptotic peptides as potential therapy for peritoneal endometriosis. *Nat Commun* 5, 4478, 2014, 査読有.  
DOI: 10.1038/ncomms5478

Nonaka M, Bao X, Matsumura F, Götze S, Kandasamy J, Kononov A, Broide DH, Nakayama J, Seeberger PH, Fukuda M: Synthetic di-sulfated iduronic acid attenuates asthmatic response by blocking T-cell recruitment to inflammatory sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 8173-8178, 2014, 査読有.  
DOI: 10.1073/pnas.1319870111

Kamigaito T, Okaneya T, Shimojo H, Nishizawa O, Nakayama J: Overexpression of O-GlcNAc by prostate cancer cells is significantly associated with poor prognosis of patients. *Prostate Cancer Prost Dis* 17, 18-22, 2014, 査読有.  
DOI: 10.1038/pcan.2013.56

Shiratsu K, Higuchi K, Nakayama J: Loss of gastric gland mucin-specific O-glycan is significantly associated with progression of differentiated-type adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Sci* 105, 126-133, 2014, 査読有.  
DOI: 10.1111/cas.12305

Iwaya Y, Hasebe O, Koide N, Kitahara K, Suga T, Shinji A, Muraki T, Yokosawa S, Yamada S, Arakura N, Tanaka E, Nakayama J: Reduced expression of GlcNAc in Barrett's esophagus adjacent to Barrett's adenocarcinoma - Possible biomarker to predict the malignant potential of Barrett's esophagus -. *Histopathology* 64, 536-546, 2014, 査読有.  
DOI: 10.1111/his.12296

Nakayama J: Dual roles of gastric gland mucin-specific O-glycans in prevention of gastric cancer. *Acta Histochem Cytochem* 47, 1-9, 2014, 査読有.  
DOI: 10.12677/ahc.13034

Ito Y, Vela JL, Matsumura F, Hoshino H, Tyznik A, Lee H, Girardi E, Zajonc DM, Liddington R, Kobayashi M, Bao X, Bugaytsova J, Borén T, Jin R, Zong Y, Seeberger PH, Nakayama J, Kronenberg M, Fukuda M: Helicobacter pylori cholesteryl -glucosides contribute to its pathogenicity and immune response by natural killer T cells. *PLoS One* 8, e78191, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0078191

Iwaya Y, Kobayashi M, Momose M, Hiraoka N, Sakai Y, Akamatsu T, Tanaka E, Ohtani H, Fukuda M, Nakayama J: High levels of FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in gastric MALT lymphoma predicts responsiveness to Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 18, 356-362, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1111/hel.12051

Miyamoto T, Suzuki A, Asaka R, Ishikawa, Yamada Y, Kobara H, Nakayama J, Shiozawa T: Immunohistochemical expression of core2 1-6 N-acetylglucosaminyl transferase 1 (C2GnT1) in endometrioid type of endometrial carcinoma: a novel potential prognostic factor. *Histopathology* 62, 986-993, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1111/his.12107

Suzuki-Anekoji M, Suzuki A, Wu S-W, Angata K, Murai K, Sugihara K, Akama TO, Khoo K-H, Nakayama J, Fukuda MN, Fukuda M: In vivo regulation of steroid hormones by the chst10 sulfotransferase in mouse. *J Biol Chem* 288, 5007-5016, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1074/jbc.M112.433474

Kobayashi T, Yan H, Kurahashi Y, Ito Y, Maeda H, Tada T, Hongo K, Nakayama J: Role of GalNAc4S-6ST in astrocytic tumor

progression. *PLoS One* 8, e54278, 2013, 査読有.  
doi: 10.1371/journal.pone.0054278

Ohya A, Kobayashi M, Sakai Y, Kawashima H, Kageyama S, Nakayama J: Lymphocyte recruitment via high endothelial venules in lymphoid stroma of Warthin's tumour. *Pathology* 45, 150-154, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1097/PAT.0b013e3182835c766d

Maruyama M, Kobayashi M, Sakai Y, Hiraoka N, Ohya A, Kageyama S, Tanaka E, Nakayama J, Morohoshi T: Periductal induction of high endothelial venule-like vessels in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 42, 53-59, 2013, 査読有.  
DOI: 10.1097/MPA.0b013e318258ce4c

Fujiwara M, Kobayashi M, Hoshino H, Uchimura K, Nakada T, Masumoto J, Sakai Y, Fukuda M, Nakayama J: Expression of long-form N-acetylglucosamine-6-O-sulfotransferase 1 in human high endothelial venules. *J Histochem Cytochem* 60, 397-407, 2012, 査読有.  
DOI: 10.1369/0022155412437613

Kobayashi M, Hoshino H, Suzawa K, Sakai Y, Nakayama J, Fukuda M: Two distinct lymphocyte homing systems involved in the pathogenesis of chronic inflammatory gastrointestinal diseases. *Semin Immunopathol* 34, 401-413, 2012, 査読有.  
DOI: 10.1007/s00281-012-0302-3

〔学会発表〕(計6件)

中山 淳: 胃腺粘液に特徴的な O-グリカンによる胃癌発生の制御. 第 87 回日本生化学会大会, 2014 年 10 月 16 日, 国立京都国際会館, 京都市.

中山 淳: 胃粘膜における腺粘液糖鎖の機能. 第 54 回日本組織細胞化学会総会, 2013 年 9 月 28 日, 航空会館, 東京都.

中山 淳: 糖鎖遺伝子: クローニングから機能解析, そして病理学へ - 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素を中心に -. 第 102 回日本病理学会総会, 2013 年 6 月 6 日, ホテルさっぽろ芸文館, 札幌市.

Nakayama J: Dual roles of gastric gland mucin-specific O-glycan in prevention of gastric cancer. Commemorative Symposium on the 20th Anniversary of the Mizutani Foundation for Glycoscience, November 28, 2012, Tokyo Conference Center, Tokyo, Japan.

Nakayama J: Preventive roles of gastric gland mucin in pathogenesis of gastric cancer. The 43rd International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, November 15, 2012, Hotel Grand Palace, Tokyo, Japan.

Nakayama J: Dual roles of gastric gland mucin-specific O-glycan on prevention of gastric cancer. 14th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry, August 27, 2012, Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan.

〔図書〕(計2件)

Kawakubo M, Ito Y, Fukuda M, Nakayama J: *Helicobacter pylori*. In *Glycoscience: Biology and Medicine*. (edited by Taniguchi N, Endo T, Hart G, Seeberger P, Wong CH), pp 723-729, 2014, Springer Japan, Tokyo.

Nakayama J: Alpha-1,4-N-acetylglucosaminyltransferase (A4GNT). In *Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes*, 2<sup>nd</sup> ed. (edited by Taniguchi N, Honke K, Fukuda M, Narimatsu H, Yamaguchi Y, Angata T), pp 379-391, 2014, Springer Japan, Tokyo.

〔その他〕

ホームページ等  
信州大学大学院医学系研究科分子病理学教室  
:  
<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-2byori/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中山 淳 (NAKAYAMA, Jun)  
信州大学・学術研究院医学系・教授  
研究者番号: 10221459

### (2) 研究分担者

( )  
研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )  
研究者番号: