

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390104

研究課題名（和文） 胃腺粘液糖鎖合成酵素の遺伝子多型と、その胃疾患発症危険因子としての意義

研究課題名（英文） Analysis of single nucleotide polymorphisms of glycosyltransferase gene responsible for the biosynthesis of gastric O-glycans and its significance for genetic factor involved in the development of gastric diseases

研究代表者

中山 淳 (NAKAYAMA JUN)

信州大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10221459

研究成果の概要（和文）：非還元末端に $\alpha 1,4$ 結合型 *N*-アセチルグルコサミンを有する *O*-グリカン (α GlcNAc) は胃腺粘液細胞から分泌される特徴的な糖鎖で、 $\alpha 1,4$ -*N*-アセチルグルコサミン転移酵素 ($\alpha 4$ GnT) によって生合成される。ピロリ菌感染胃炎・胃潰瘍患者とピロリ菌感染分化型早期胃癌患者の末梢血有核細胞から調整したゲノム DNA と、 α GlcNAc を欠損した遺伝子改変マウスの胃粘膜を解析し、*A4GNT* 遺伝子の一塩基多型である rs2246945 は胃分化型腺癌発症の独立した危険因子となり得ること及び α GlcNAc は向腫瘍性慢性炎症を抑えることで胃分化型腺癌の発生を予防していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：*O*-glycans having terminal $\alpha 1,4$ -linked *N*-acetylglucosamine (α GlcNAc) are unique to the gastric gland mucous cell-type mucin, and $\alpha 1,4$ -*N*-acetylglucosaminyltransferase ($\alpha 4$ GnT) is the key enzyme responsible for the biosynthesis of the glycans. By analyzing the genome DNA prepared from the patients with *H. pylori* infected gastritis/gastric ulcer and gastric cancer, and the mutant mice deficient in α GlcNAc, we revealed that the single nucleotide polymorphism of *A4GNT* gene (rs2246945) could be an independent risk factor for gastric differentiated-type adenocarcinoma, and that α GlcNAc prevents gastric cancer by suppressing tumor-promoting chronic inflammation, respectively.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2010年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：消化器病学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：糖転移酵素、糖鎖遺伝子、一塩基遺伝子多型、ピロリ菌、慢性胃炎

1. 研究開始当初の背景

胃粘液は表層粘液細胞から分泌される表

層粘液と、副細胞や幽門腺細胞など腺粘液細胞から分泌される腺粘液に分類され、後者は

非還元末端に α 1,4 結合した *N*-アセチルグルコサミンを有するユニークな *O*-グリカン(α GlcNAc)を含んでいる。これまでに私達は α GlcNAcの生合成に係わる糖転移酵素である α 1,4-*N*-アセチルグルコサミン転移酵素(α 4GnT)のcDNAを単離し、 α 4GnTが胃粘膜の腺粘液細胞と十二指腸粘膜のブルネル腺細胞にのみ存在すること、 α GlcNAcがピロリ菌の増殖や運動能を抑えることでピロリ菌感染から腺粘液細胞自身を防御していることなどを明らかにしてきた。さらにごく最近、私達は α 4GnTをコードする*A4gnt*遺伝子を欠損した*A4gnt*ノックアウトマウス(*A4gnt* KOマウス)の作出に成功した。このマウスの胃粘膜では α GlcNAcの発現が完全に消失したことから、 α 4GnTは α GlcNAcの生合成に係わる唯一の糖転移酵素であることが示された。さらに興味深いことに*A4gnt* KOマウスでは幽門部腺管上皮の細胞増殖能が亢進しており、過齢と共に異型腺管が出現した(未発表データ)。これらの結果は、 α GlcNAcがピロリ菌の増殖を抑えるだけでなく、異型上皮の発生を抑制している可能性を示している。

一方で近年、疾患のなりやすさに関連する遺伝的要因として、1塩基遺伝子多型(SNP)が注目されている。平成20年10月22日の時点でヒト*A4GNT*遺伝子 coding SNP(cSNP)は4カ所報告されている。しかしながら、これらのcSNPとピロリ菌感染、あるいは胃癌発症との関連についてはZhengらによる白色人種を対象とした報告のみであり(*Helicobacter* 14, 120-125, 2009)、日本人を対象とした報告はない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SNPデータベース上で α GlcNAcの発現低下につながるヒト*A4GNT*遺伝子のcSNPを探索し、そのcSNPがピロリ菌に対する易感染性や胃癌発症の危険因子となり得るか否かについて明らかにすることである。また、同時に*A4gnt* KOマウスの表現型並びに胃癌の分子機構についても解析する。

3. 研究の方法

1) 変異型 α 4GnT (pcDNAI- α 4GnT²¹⁸Asp)の作成とその酵素活性の定量

平成20年10月22日の時点で検索したNCBIのSNPデータベースとHap Map Projectデータベース上で、ヒト*A4GNT*遺伝子のcSNPは4種類報告されていた(rs2724691 (298T/C [Cys32Cys])、rs2246945 (855C/A [Ala218Asp])、rs61740810 (1048T/G(A) [Asn282Lys])、rs2170309 (1023A/G [Ter341Ter])。そのうち日本人に多く、かつ翻訳後アミノ酸の変化をきたすrs2246945、即ち218番目のAla(GCC)がAsp(GAC)に変異

したcSNPに対応する変異型 α 4GnT (pcDNAI- α 4GnT²¹⁸Asp)をコードするプラスミドDNAを得るため、ヒト*A4GNT*遺伝子をコードするプラスミドDNA(pcDNAI- α 4GnT)を鋳型に、2種類のプライマー(5-AGAGCCAAGCTTCAAGGTCTCTTATGCCCTG-3、5-CAGGGCATAAGAGACCTTGAAGCTTGGCTCT-3)を用いてQuikchange II XL Site-Directed Mutagenesis Kitによりsite-directed mutagenesisを行った。

次に得られた変異型 α 4GnT(α 4GnT²¹⁸Asp)と野生型(α 4GnT²¹⁸Ala)の酵素活性の違いを解析するため、COS-7細胞にpcDNAI- α 4GnT、pcDNAI- α 4GnT²¹⁸Asp及び対照としてpcDNAIをリポフェクション法にて遺伝子導入し、72時間後に α GlcNAcの発現量を α GlcNAcに対する特異抗体であるHIK1083を用いて蛍光染色し、FACSにて解析した。

2) 症例

2008年から2010年までに信州大学医学部附属病院を受診し、上部内視鏡検査を行った患者131名(ピロリ菌感染胃炎/胃潰瘍患者80名、内視鏡的治療を施行した分化型早期胃癌患者51名)から末梢血を採取した。また、採取時には年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、塩分摂取歴、野菜・果物摂取歴、胃癌の家族歴について聴取した。本研究におけるヒト検体の使用については、信州大学医学部遺伝子解析倫理委員会にて承認を受けた。また、個々の検体は患者から書面にてインフォームド・コンセントを得た後に採取した。

3) ゲノムDNAの抽出とSNP解析

末梢血中のリンパ球からゲノムDNAを抽出し、rs2246945および日本人では少ないものの翻訳後アミノ酸の変化をきたすrs61740810、即ち282番目のAsn(AAT)がLys(AAA(G))に変異した遺伝子多型について7300 Real-Time PCR System (Applied Biosystems)を用いたTaqMan SNP genotyping assaysにより解析した。

4) 統計

(1)単変量解析：胃炎/胃潰瘍患者群と胃癌患者群の比較は、年齢についてはマン・ホイットニーのU検定を、性別や飲酒歴など年齢以外の因子についてはフィッシャーの正確確率検定あるいはカイ二乗検定を用いて検討した。遺伝子型(genotype)別の胃炎/胃潰瘍患者群と胃癌患者群の比率解析並びに、アレル別の胃炎/胃潰瘍患者群と胃癌患者群の比率解析についてはカイ二乗検定を行った。さらに、遺伝子型別に胃癌患者の割合を算出し、特定のアレルを保有することが胃癌発症のリスクとなり得るか否かをMantel-Haenszelの方法を用いて検討した。

なお、何れも 5%以下を有意水準とした。

(2)多変量解析：年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、塩分摂取歴、野菜・果物摂取歴、胃癌家族歴、遺伝子型の各項目について、Cox 比例ハザードモデルを用いて胃癌発症のリスクと有意に相関する因子について解析した。なお、5%以下を有意水準とし、オッズ比を算出した。

5) *A4gnT* KO マウス胃粘膜の表現型解析

野生型マウス及び相同組み換えにより作出された *A4gnT* KO マウスを対象に、5 週齢および 10 週齢以降 10 週ごとに 60 週齢までのマウスから胃を摘出し、病理学的検討を行った。また 5 週齢、10 週齢および 50 週齢の固体の胃粘膜から採取した total RNA より得た cDNA を用いてマイクロアレイ解析を行い、この結果をもとに同週齢固体の胃粘膜パラフィン切片より得た total RNA に対する定量 PCR を行った。なお、マウスの解析について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。

4. 研究成果

1) *A4GNT* の cSNP と酵素活性

Site directed mutagenesis により、rs2246945 と同様の塩基置換を示した変異型 $\alpha 4GnT$ (pcDNAI- $\alpha 4GnT^{218}Asp$) を作成した。COS-7 細胞に pcDNAI- $\alpha 4GnT$ 、pcDNAI- $\alpha 4GnT^{218}Asp$ 、あるいは pcDNAI を遺伝子導入し、72 時間後に $\alpha GlcNAc$ の発現量を $\alpha GlcNAc$ に対する特異抗体である HIK1083 を用いて蛍光染色し、FACS にて解析した。その結果、変異型 $\alpha 4GnT$ が導入された COS-7 細胞では、野生型 $\alpha 4GnT$ が導入された COS-7 細胞と比較し、 $\alpha GlcNAc$ の発現量が約 60%に減少していた(図 1)。

以上の結果から、野生型 $\alpha 4GnT$ に比べて変異型 $\alpha 4GnT$ の酵素活性は低下していることが示唆された。

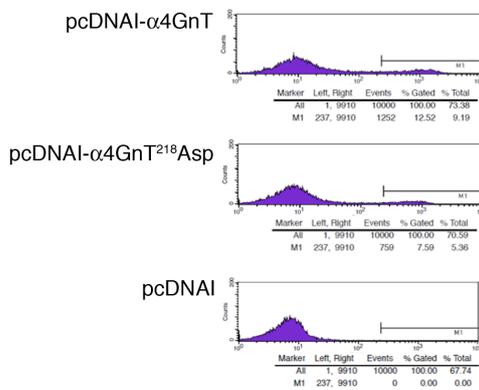


図 1 COS-7 細胞に pcDNAI- $\alpha 4GnT$ (野生型)、pcDNAI- $\alpha 4GnT^{218}Asp$ (変異型)、pcDNAI (Mock) を遺伝子導入後、HIK1083 抗体による FACS 解析

2) *A4GNT* の遺伝子多型と胃癌

ピロリ菌感染胃炎・胃潰瘍患者(胃炎・胃潰瘍群)80名と、内視鏡的治療を施行したピロリ菌陽性の分化型早期胃癌患者(胃癌群)51名の計131名の末梢血有核細胞からゲノム DNA を調整し、rs2246945 における遺伝子の頻度を解析した。

まず年齢、性別、飲酒歴、喫煙、食塩摂取、果物嗜好性、家族歴について、胃炎・胃潰瘍群と胃癌群で比較すると、性別(男性であること)並びにアルコール歴(あり)のみが何れも胃炎・胃潰瘍群に比べて胃癌群で有意に高かった($P = 0.008$ (性別)、 $P = 0.028$ (飲酒))(表 1)。

因子	胃炎・胃潰瘍群 (n = 80)	胃癌群 (n = 51)	P 値
年齢:中央値(範囲)	60 (20-82)	71 (39-87)	0.000 ^a
性別:男性/女性	46/34	41/10	0.008 ^b
飲酒歴:有/無	17/59	21/29	0.028 ^b
喫煙:有/無	26/49	14/36	0.566 ^b
塩分摂取量:多/中/少	15/38/24	17/18/15	0.546 ^c
果物・野菜摂取量:多/中/少	30/22/25	17/21/12	0.915 ^c
胃癌の家族歴:有/無	19/52	14/36	1.000 ^b

a マン・ホイットニーのU検定 b フィッシャーの正確確率検定 c 2x3カイニ乗検定

表 1 各種胃癌リスクファクターにおけるピロリ菌陽性胃炎/胃潰瘍患者(胃炎・胃潰瘍群)と早期胃癌患者(胃癌群)との比較

次に、rs2246945 における遺伝子型について、CC:CA:AA の頻度は胃炎・胃潰瘍患者群と胃癌群で有意な違いは認められなかったが($P = 0.1183$)、胃癌群において A のアレルを持つ割合が高い傾向がみられた ($P = 0.0525$) (表 2)。

rs2246945	胃炎・胃潰瘍群 (n = 80)	胃癌群 (n = 51)	オッズ比 (95%信頼区間)	P 値
遺伝子型				
CC	13 (16.3%)	4 (7.8%)	1	
CA	45 (56.2%)	25 (49.0%)	1.81 (0.53-6.13)	
AA	22 (27.5%)	22 (43.2%)	3.25 (0.92-11.54)	0.1183 ^b
アレル				
C	71 (44.4%)	33 (32.4%)	1	
A	89 (55.6%)	69 (67.6%)	1.67 (0.99-2.80)	0.0525 ^a

a 2x2カイニ乗検定 b 2x3カイニ乗検定

表 2 rs2246945 における遺伝子型並びに保有アレルにおけるピロリ菌陽性胃炎/胃潰瘍患者(胃炎・胃潰瘍群)と早期胃癌患者(胃癌群)との比較

さらに、胃炎・胃潰瘍群と胃癌群の計 131 名を対象に、rs2246945 におけるアレル CC、CA、AA 各群における胃癌患者の頻度を Mantel-Haenszel の方法にて解析した。その結果、CC 群における胃癌患者の割合は 23.5% (4/17 名)、CA 群で 35.7% (25/70 名)、AA 群で 50% (22/44 名)であり、アレル A を保有す

ることは胃癌発症の危険因子であることが明らかになった ($P = 0.04$) (図 2)。

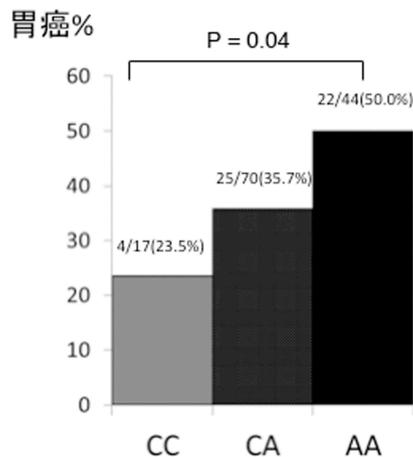


図 2 rs2246945 の遺伝子型別における胃癌患者の割合

最後に胃癌に有意なリスクを抽出すべく表 1 に示した全ての項目を対象に多変量解析を行ったところ、年齢(60 才以上) (オッズ比 9.05) と性別(男性) (オッズ比 3.28) に加えて、rs2246945 (アレル A) (オッズ比 1.88) が胃癌の危険因子として抽出され(表 3)、rs2246945 は胃分化型腺癌発症の独立した危険因子となり得ることが明らかになった。

因子	P 値	オッズ比 (95%信頼区間)
年齢 ≥ 60才	0.000	9.05 (3.12-26.23)
性別 男性	0.009	3.28 (1.34-8.02)
アレルA (rs2246945)	0.058	1.88 (0.98-3.63)

表 3 多変量解析で抽出された胃癌の危険因子

4) *A4gnt* KO マウスの表現型解析

A4gnt KO マウスの胃粘膜では週齢を重ねるにしたがって肉眼的に幽門部粘膜の肥厚が顕著となった。組織学的には 5 週齢ですでに幽門部粘膜に過形成を認め、10 週齢では軽度異形成を、20 週齢では高度異形成を示し、30 週齢からは一部固体にて高分化型腺癌を、50 週齢以上では全固体に高分化型腺癌が認められた。これら結果から α GlcNAc は胃の分化型腺癌の発症に対して抑制的に作用していることが示された。

A4gnt KO マウスならびに野生型マウスの胃粘膜を対象にマイクロアレイおよび定量 PCR を用いて比較分析した結果、*A4gnt* KO マウスでは野生型マウスに比較して、*Ce12*、*Cxc11*、*Cxc15* などの炎症性ケモカイン、*Il-1b* や *Il-11* などのサイトカイン、さらには胃 *Hgf* や *Fgf7* などの成長因子などが有意に多く発現していることが明らかになった。実際に

A4gnt KO マウス胃粘膜中の単核球及び好中球の浸潤についてスコア化して検討したところ、週齢を重ねるにしたがってより多くの炎症性細胞が遊走していることが確認された。また 5 週齢および 50 週齢の検体に対して CD31 陽性細胞数をカウントすることで血管新生の評価を行うと、50 週齢では野生型マウスに比べて *A4gnt* KO マウスで有意差 ($P < 0.01$) をもって CD31 陽性細胞数の増加が確認され、*A4gnt* KO マウスにおいて血管新生が亢進していることが示された。これら結果は *A4gnt* KO マウスの胃粘膜において炎症を介した発癌機序が働いていることを示していると考えられた。

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 24 件)

① 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-sulfo-transferase 1 in human high endothelial venules. *J Histochem Cytochem* 60, 397-407, 2012. (査読有)

DOI:10.1369/0022155412437613

② Karasawa F, Shiota A, Goso Y, Kobayashi M, Sato Y, Masumoto J, Fujiwara M, Yokosawa S, Muraki T, Miyagawa S, Ueda M, Fukuda MN, Fukuda M, Ishihara K, Nakayama J: Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice. *J Clin Invest* 122, 923-934, 2012. (査読有)

DOI:10.1172/JCI59087

③ Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, Kaname T, Naritomi K, Kawame H, Wakui K, Fukushima Y, Homma T, Kato M, Hiraki Y, Yamagata T, Yano S, Mizuno S, Sakazume S, Ishii T, Nagai T, Shiina M, Ogata K, Ohta T, Niikawa N, Miyatake S, Okada I, Mizuguchi T, Doi H, Saito H, Miyake N, Matsumoto N: Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet* 44, 376-378, 2012. (査読有)

DOI:10.1038/ng.2219

④ Hatakeyama S, Sugihara K, Shibata TK, Nakayama J, Akama TO, Tamura N, Wong S, Bobkov AA, Takano Y, Ohyama C, Fukuda M, Fukuda MN: Targeted drug delivery to tumor vasculature by a carbohydrate mimetic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 108,

19587-19592, 2011. (査読有)
DOI:10.1073/pnas.1105057108

⑤ Suzuki M, Suzuki M, Kobayashi T, Sato Y, Nakayama J, Suzuki A, Bao X, Angata K, Fukuda M: HNK-1 glycan functions as a tumor suppressor for astrocytic tumor. *J Biol Chem* 286, 32824-32833, 2011. (査読有)
DOI:10.1074/jbc.M111.245886

⑥ Hoshino H, Kobayashi M, Mitoma J, Sato Y, Fukuda M, Nakayama J: An integrin $\alpha 4\beta 7$ -IgG heterodimeric chimera binds to MAdCAM-1 on high endothelial venules in gut-associated lymphoid tissue. *J Histochem Cytochem* 59, 572-583, 2011. (査読有)
DOI:10.1369/0022155411404416

⑦ Kobayashi M, Mitoma J, Hoshino H, Yu SY, Shimojo Y, Suzawa K, Khoo KH, Fukuda M, Nakayama J: O-Glycans carrying non-sulfated sialyl Lewis X appearing on HEV-like vessels in gastric MALT lymphoma function as L-selectin ligands. *J Pathol* 224, 67-77, 2011. (査読有)
DOI:10.1002/path.2851

⑧ Fujita M, Tsuchida A, Hirata A, Kobayashi N, Goto K, Osumi K, Hirose Y, Nakayama J, Yamanoi T, Ashida H, Mizuno K: Glycoside hydrolase family 89 α -N-acetylglucosaminidase from *Clostridium perfringens* specifically acts on GlcNAc α 1,4Gal β 1R at the non-reducing terminus of O-glycans in gastric mucin. *J Biol Chem* 286, 6479-6489, 2011. (査読有)
DOI:10.1074/jbc.M110.206722

⑨ Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, Kashima Y, Usui F, Morimoto H, Izawa A, Takahashi Y, Masumoto J, Koyama J, Hongo M, Noda T, Nakayama J, Sagara J, Taniguchi S, Ikeda U: Inflammation activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 123, 594-604, 2011. (査読有)
DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.982777

⑩ Shimojo H, Kobayashi M, Kamigaito T, Shimojo Y, Fukuda M, Nakayama J: Reduced glycosylation of α -dystroglycans on carcinoma cells contributes to formation of highly infiltrative histological patterns in prostate cancer. *Prostate* 71, 1151-1157, 2011. (査読有)
DOI:10.1002/pros.21330

⑪ Hoshino H, Tsuchida A, Kametani K, Mori M, Nishizawa T, Suzuki T, Nakamura H, Lee H, Ito Y, Kobayashi M, Masumoto J, Fujita M, Fukuda M, Nakayama J: Membrane-associated activation of cholesterol α -glucosyltransferase, an enzyme responsible for biosynthesis of cholesteryl- α -D-glucopyranoside in *Helicobacter pylori* critical for its survival. *J Histochem Cytochem* 59, 98-105, 2011. (査読有)
DOI:10.1369/jhc.2010.957092

⑫ Shimizu K, Okamoto N, Miyake N, Taira K, Sato Y, Matsuda K, Akimaru N, Ohashi H, Wakui K, Fukushima Y, Matsumoto N, Kosho T: Delineation of dermatan 4-O-sulfotransferase 1 deficient Ehlers-Danlos syndrome: observation of two additional patients and comprehensive review of 20 reported patients. *Am J Med Genet A* 155A, 949-1958, 2011. (査読有)
DOI:10.1002/ajmg.a.34115

⑬ Akamatsu T, Ichikawa S, Okudaira S, Yokosawa S, Iwaya Y, Suga T, Ota H, Tanaka E: Introduction of an examination and treatment for *Helicobacter pylori* infection in high school health screening. *J Gastroenterol* 46, 353-1360, 2011. (査読有)
DOI:10.1007/s00535-011-0450-6

⑭ Lee SH, Yu SY, Nakayama J, Khoo KH, Stone EL, Fukuda M, Marth JD, Fukuda M: Core2 O-glycan structure functions in gastrointestinal cell differentiation by regulating cell surface expression of sucrase isomaltase and dipeptidyl peptidase-IV. *J Biol Chem* 285, 37683-37692, 2010. (査読有)
DOI:10.1074/jbc.M110.162735

⑮ Akamatsu T, Kaneko Y, Ota H, Miyabayashi H, Arakura N, Tanaka E: Usefulness of double balloon enteroscopy and video capsule endoscopy for the diagnosis and management of primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract in its early stages. *Dig Endosc* 22, 33-38, 2010. (査読有)
DOI:10.1111/j.1443-1661.2009.00915.x

⑯ Bao X, Kobayashi M, Hatakeyama S, Angata K, Gullberg D, Nakayama J, Fukuda MN, Fukuda M: Tumor suppressor function of laminin-binding α -dystroglycan requires

a distinct β 3-N-acetylglucosaminyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 12109-12114, 2009. (査読有)
DOI:10.1073/pnas.0904515106

⑰ Masumoto J, Yamazaki T, Ohta K, Nakayama J, Agematsu K: Interleukin-1 β suppression in Blau syndrome: comment on the article by Martin et al. (letter) *Arthritis Rheum* 60, 2544-2545, 2009. (査読有)
DOI:10.1002/art.24691

⑱ Nagate T, Kawai J, Nakayama J: Therapeutic and preventive effects of methotrexate on zymosan-induced arthritis in SKG mice. *J Vet Med Sci* 71, 713-717, 2009. (査読有)
DOI:http://dx.doi.org/10.1292/jvms.71.713

⑲ Hatakeyama S, Sugihara K, Nakayama J, Akama TO, Wong SA, Kawashima H, Zhang J, Smith DF, Ohyama C, Fukuda M, Fukuda MN: Identification of mRNA splicing factor as the endothelial receptor for carbohydrate-dependent lung colonization of cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 3095-3100, 2009. (査読有)
DOI:10.1073/pnas.0810110106

⑳ Benoit BN, Kobayashi M, Kawakubo M, Takeoka M, Sano K, Zou J, Itano N, Tsutsui H, Noda T, Fukuda M, Nakayama J, Taniguchi S: Role of ASC in the mouse model of Helicobacter pylori Infection. *J Histochem Cytochem* 57, 327-338, 2009. (査読有)
DOI:10.1369/jhc.2008.952366

㉑ Kobayashi M, Hoshino H, Masumoto J, Fukushima M, Suzawa K, Kageyama S, Suzuki M, Ohtani H, Fukuda M, Nakayama J: GlcNAc6ST-1-mediated decoration of MAdCAM-1 protein with L-selectin ligand carbohydrates directs disease activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15, 697-706, 2009. (査読有)
DOI:10.1002/ibd.20827

[学会発表] (計 8 件)

① Nakayama J: Dual roles of gastric gland mucin-specific O-glycan on prevention of gastric cancer. The 21st Hiroshima Cancer Seminar-The 5th Three Universities' Consortium International Symposium "Recent Progress in Carcinogenesis,

Progression and Management of Upper GI Cancers". Hiroshima, Japan, 2011年11月6日.

② Nakayama J: Interaction of Helicobacter pylori and O-glycans in stomach. Glycobiology Japan-Netherland Joint Seminar 2011. Nagoya, Japan, 2011年10月11日.

③ 中山 淳: 防御因子としての胃腺粘液糖鎖の役割. 第100回日本病理学会総会, 横浜市, 2011年4月29日.

④ 中山 淳: 胃腺粘液の機能 - 糖鎖研究からのアプローチ. 第29回Cytoprotection研究会, 京都市, 2011年3月11日.

⑤ 中山 淳: 糖鎖研究の新展開. 第37回日本臓器保存生物医学会定期学術集会, 新潟市, 2010年11月20日.

[図書] (計 1 件)

① 中山 淳. ピロリ菌と戦う糖鎖. 第3の生命鎖 糖鎖の謎が今、解る(文部科学省特定領域研究 踏査によるタンパク質と分子複合体の機能調節 Functional Glycomics 研究成果公開シンポジウム (領域代表 古川鋼一) 編集), pp110-117, 2009, クバプロ, 東京.

[その他]

ホームページ等

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・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 10221459

(2) 研究分担者

福島義光 (FUKUSHIMA YOSHIMITSU)

信州大学・医学部・教授
研究者番号: 70273084

赤松泰次 (AKAMATSU TAIJI)

信州大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 80212413

(3) 連携研究者

()

研究者番号: