

神澤医学賞受賞講演

β 1,4-ガラクトース転移酵素の細胞内局在および臨床的有用性

青木 大輔

慶應義塾大学医学部産婦人科学 講師

糖転移酵素の一つである β 1,4-ガラクトース転移酵素 (GalT) は非還元末端の N-acetylglucosamine に galactose 残基を β 1,4 結合で転移する酵素である。細胞内では、糖蛋白質の糖鎖は小胞体にて合成された蛋白質が Golgi 装置内を輸送される過程で一連の糖転移酵素によって構築される。GalT の細胞内局在を免疫組織化学的に検索してみると卵巣癌細胞では核上部の細胞質に陽性反応が検出され、電顕レベルでは Golgi 層板の中でもトランス面に陽性であった。Golgi 層板における糖鎖のプロセッシングの機能的分化にしたがって糖鎖構造が秩序正しく構築されるためには各種糖転移酵素の細胞内局在が重要な意味を持っていると考えられる。そこで GalT を構成するいかなるアミノ酸が Golgi 局在化のために必要なのかを検索した。本酵素は膜結合型の蛋白質であることから膜貫通部分には GalT を Golgi に局在保持するために必要なアミノ酸配列が存在すると考え、20個のアミノ酸から構成される膜貫通部分の cDNA に変異を導入し、変異 GalT 蛋白の細胞内における局在の変化を蛍光抗体法で検索したところ、システイン・アラニン・ロイシン・ヒスチジン・ロイシンの配列が GalT の Golgi 局在化機構にとって重要な役割を担っていることが判明した。このような機構は糖転移酵素が細胞内における各々の局在を維持して複雑な糖鎖構造を秩序正しく構築する上で極めて重要であると考えられる。

一方、本酵素は血清中などの体液中に可溶性酵素として放出され、その可溶性分画の一つである GAT (癌関連ガラクトース転移酵素) が卵巣癌患者の血清中で上昇することから、卵巣癌に対する腫瘍マーカーとして実用化されるに至っている。GAT の構造は健常人血清中に見出される可溶性 GalT である normal GalT と大部分共通であり、ともに細胞内の膜結合型 GalT に由来することが知られているが、COS 細胞に GalT cDNA を導入すると、培養上清中に GAT と normal GalT の両者が出現すること、その際、無血清培地を使用すると GAT が増加すること、さらに卵巣癌患者血清中の normal GalT は腫瘍の消長と無関係に増減するが GAT はその消長に応じて増減することから、血清中には GAT を減少させる作用があり卵巣癌ではこれを抑制する機構があることが示唆されている。

実際、健常女性の血清 GAT 値の mean+2SD をカットオフ値 (16U/ml) として、各種卵巣疾患の GAT の陽性率を見てみると、卵巣癌患者では 52.9% であったのに対し、良性卵巣腫瘍、子宮内膜症患者ではそれぞれ 5.7、6.7% にとどまり、偽陽性率はきわめて低値で卵巣の良性・悪性を鑑別するうえで有用な腫瘍マーカーであることが判明している。

参考文献

1. Aoki D, Appert H, Johnson D, Wong SS, and Fukuda MN: Analysis of the substrate binding sites of human galactosyltransferase by protein engineering. *EMBO J* 9:3171-3178, 1990
2. Susumu N, Kotaro Itoh, Aoki D, Ohta H, Nozawa S, Kawakami H, and Hirano H: Immunoelectron microscopic studies of ovarian epithelial carcinoma and endometrial adenocarcinomas using a monoclonal antibody against GAT (galactosyltransferase associated with tumor). *J Clin Electron Microscopy* 24:781-782, 1991
3. Aoki D, Lee N, Yamaguchi N, Dubois C, and Fukuda MN: Golgi retention of a trans-Golgi membrane protein, galactosyltransferase, requires cysteine and histidine residues within the membrane-anchoring domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:4319-4323, 1992
4. Aoki D, Susumu N, Kawakami H, Hirano H, and Nozawa S: Phenotypic alteration of carbohydrate antigens in gynecological malignancy. *Acta Histochem Cytochem* 28:197-201, 1995
5. Udagawa Y, Aoki D, Ito K, Uejima T, Uemura M, and Nozawa S: Clinical characteristics of a newly developed ovarian tumour marker, galactosyltransferase associated with tumour (GAT). *Eur J Cancer* 34:489-495, 1998
6. Aoki D, Saitoh E, Matsumoto Y, Tominaga E, Hirasawa A, Susumu N, Udagawa Y, and Nozawa S: Two soluble forms of β 1,4-galactosyltransferase released from ovarian cancer cells and from COS-1 cells transfected with its cDNA. *Acta Histochem Cytochem* 32:209-214, 1999