

第 70 回関西実験動物研究会
バイオメディカルサイエンスにおける遺伝子改変動物等を用いた
新規アプローチの紹介

2. 糖転移酵素遺伝子ノックアウトマウスを用いた糖鎖機能の解析

浅野雅秀 (金沢大学医学部附属動物実験施設)

糖鎖は核酸、タンパク質に続く三番目の生体情報高分子であり、細胞と細胞あるいは分子と分子の相互認識に関わる重要な暗号(グライココード)を担っている。複雑な糖鎖構造で表現されるグライココードは、遺伝暗号では一義的に決まらないので、ヒトゲノム配列の解読がほぼ終了したといえども、その全容の解明はまさにこれからの課題となってきた。糖鎖を遺伝的にリモデリングして、ある特定の糖鎖構造を欠損したモデルマウスを作製するには、糖転移酵素遺伝子のノックアウトマウスを作製することが有効な方法である。我々は、ガラクトース糖鎖に注目して、 β -1.4-ガラクトース転移酵素-I (GalT-I) 遺伝子 KO マウスを作製して研究を行ってきたので、本研究会ではこのマウスの解析からわかってきた糖鎖機能について報告する。

GalT-I が合成する糖鎖は発生過程にも重要な働きをしていると考えられていたが、予想に反して 129xB6 背景の GalT-I KO マウスは正常に出生した。しかし、哺乳中に成長遅延を示し、約半数が離乳前に死亡した。皮膚や小腸の上皮細胞の増殖が亢進しており、小腸絨毛細胞の分化も異常が見られ、GalT-I が合成する糖鎖は上皮系の細胞の増殖と分化を制御していることがわかった。また、GalT-I は、血球細胞と血管内皮細胞の接着に関与するセレクチンのリガンド糖鎖の合成も担う可能性があるが、GalT-I KO マウスはセレクチンを介した細胞接着が異常なために、接触過敏反応などの炎症反応が抑制されていることがわかった。このマウスを C57BL/6 や BALB/c に戻し交配すると驚いたことに、前者は出生直後に死亡し、後者は胎生後期に致死となった。両者は死亡時期が異なるが、どちらも死亡する数日前から胎仔の成長遅延が認められ、特に胎盤の形成不全が示唆された。GalT-I KO マウスは遺伝的背景によってその致死性が大きく変化し、発生過程、特に胎盤の形成にも重要な役割を果たしていることが明らかとなった。