

Sialylation shapes mucus architecture inhibiting bacterial invasion in the colon

Mucosal Immunology (2023) 16:624–641

Mugen Taniguchi, Ryu Okumura, Takahisa Matsuzaki, Ayaka Nakatani, Kei Sakaki, Shota Okamoto, Airi Ishibashi, Haruka Tani, Momoka Horikiri, Naritaka Kobayashi, Hiroshi Y. Yoshikawa, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Shota Nakamura, Toshiyuki Kida, Akihiko Kameyama and Kiyoshi Takeda

In the intestine, mucin 2 (Muc2) forms a network structure and prevents bacterial invasion. Glycans are indispensable for Muc2 barrier function. Among various glycosylation patterns of Muc2, sialylation inhibits bacteria-dependent Muc2 degradation. However, the mechanisms by which Muc2 creates the network structure and sialylation prevents mucin degradation remain unknown. Here, by focusing on two glycosyltransferases, St6 N-acetylgalactosaminide α -2,6-sialyltransferase 6 (St6galnac6) and β -1,3-galactosyltransferase 5 (B3galt5), mediating the generation of disialylated glycans, we show that sialylation forms the network structure of Muc2 by providing negative charge and hydrophilicity. The colonic mucus of mice lacking St6galnac6 and B3galt5 was less sialylated, thinner, and more permeable to microbiota, resulting in high susceptibility to intestinal inflammation. Mice with a B3galt5 mutation associated with inflammatory bowel disease (IBD) also showed the loss of disialylated glycans of mucus and the high susceptibility to intestinal inflammation, suggesting that the reduced sialylation of Muc2 is associated with the pathogenesis of IBD. In mucins of mice with reduced sialylation, negative charge was reduced, the network structure was disturbed, and many bacteria invaded. Thus, sialylation mediates the negative charging of Muc2 and facilitates the formation of the mucin network structure, thereby inhibiting bacterial invasion in the colon to maintain gut homeostasis.

Sialylation shapes mucus architecture inhibiting bacterial invasion in the colon

Mucosal Immunology (2023) 16:624–641

Mugen Taniguchi, Ryu Okumura, Takahisa Matsuzaki, Ayaka Nakatani, Kei Sakaki, Shota Okamoto, Airi Ishibashi, Haruka Tani, Momoka Horikiri, Naritaka Kobayashi, Hiroshi Y. Yoshikawa, Daisuke Motooka, Daisuke Okuzaki, Shota Nakamura, Toshiyuki Kida, Akihiko Kameyama and Kiyoshi Takeda

腸管において、ムチン Muc2 はネットワーク構造を形成し細菌の侵入を防いでおり、Muc2 のバリア機能には糖鎖が不可欠である。Muc2 に存在するさまざまな糖鎖修飾のうち、シアル化は腸内細菌依存的な Muc2 分解を抑制する。しかしながら、Muc2 がどのようにしてネットワーク構造を形成するのか、またシアル化がどのようにムチン分解を防ぐのか、その機構は未解明であった。本研究では、シアル化糖鎖の生成に関する 2 つの糖転移酵素、St6galnac6 および B3galt5 に着目し、シアル化が負電荷および親水性を付与することによって Muc2 のネットワーク構造を形成することを示した。これらの糖転移酵素を欠損したマウスでは、大腸粘液はシアル化が低下し、腸内細菌に対する透過性が亢進するとともに腸炎に対する感受性が高まることも明らかになった。さらに、炎症性腸疾患 (IBD) に関連する B3galt5 変異を有するマウスにおいても、粘液中の脱シアル化糖鎖の喪失と腸炎への高い感受性が認められ、Muc2 のシアル化低下が IBD の病態形成に関与している可能性が示唆された。シアル化が低下したマウスのムチンでは、負電荷が減少し、ネットワーク構造が破綻し、多数の細菌の侵入が認められた。シアル化は Muc2 に負電荷を付与し、ムチンのネットワーク構造の形成を促進することで、大腸における細菌侵入を抑制し、腸管恒常性の維持に寄与していることが明らかになった。

本研究の中で私は、IBD 患者が有する B3GALT5 変異が立体構造にどのような影響を及ぼすのかを構造生物学の側面から解析し、IBD 患者では B3GALT5 の中心構造を安定化させ、酵素活性を維持するのに重要な残基に変異をもつことを明らかにしました。

