

Life Science Key Notes

— 基礎研究から臨床に向けて —

糖鎖を標的にした肺がん およびその前がん病変の診断・治療法の開発をめざして

大川 祐樹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 糖鎖オンコロジー部

谷口 直之

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所 研究所長、
糖鎖オンコロジー部長

はじめに：がんにおける N 型糖鎖

糖鎖はグルコースやマンノース、ガラクトースなどの単糖が鎖状に連なったもので、全ての哺乳類細胞の細胞表面に存在している。細胞表面の糖鎖は細胞膜タンパク質や脂質に結合しており、長いものでは、数百個の単糖が鎖状になっている。これら糖鎖はその構造の特徴から、N 型糖鎖、O 型糖鎖、プロテオグリカン、糖脂質、GPI (Glycosylphosphatidylinositol, グリコシルホスファチジルイノシトール) 結合型糖鎖などに分類される。中でも、筆者の所属する研究グループは過去 40 年近くに渡り、N 型糖鎖の生合成を担う多数の糖鎖合成酵素 (糖転移酵素) の同定とそれら N 型糖鎖の生物学的機能および関連する疾患の解析を続けてきた。

糖鎖が付加したタンパク質は糖タンパク質であり、特に N 型糖鎖が付加したタンパク質は N 型糖鎖結合タンパク質と呼ぶ。N 型糖鎖結合タンパク質の生合成は、細胞の小胞体およびゴルジ体で行われる。まず小胞体で N 型糖鎖の前駆体であるドリコールオリゴ糖 (G3M9 糖鎖: 3つのグルコースと 9つのマンノースがドリコールリン酸に結合したもの) が生合成される。その後、ドリコールオリゴ糖の糖鎖部分が OST (Oligosaccharyltransferase) という転移酵素複合体によってタンパク質のアスパラギン残基 (Asn: N) に転移される。そして、タンパク質に結合した形でゴルジ体へ運ばれ、ゴルジ体で先端からグルコースおよびいくつかのマンノースが除去されたのち、ガラクトースやフコース、N-アセチルグルコサミ

ン (GlcNAc)、シアル酸などが再び結合し成熟する。この成熟過程を担う糖鎖合成酵素のいくつか、例えば GlcNAc 転移酵素である GnT-V (N-acetylglucosaminyltransferase V) や GnT-III (N-acetylglucosaminyltransferase III)、フコース転移酵素である FUT8 (α 1,6-fucosyltransferase) などを、我々の研究グループはこれまでに同定してきた (図 1)。

近年、これら糖鎖合成酵素およびその生成物である糖鎖の腫瘍悪性形質に与える機能が報告されている。例えば、GnT-V については、大腸癌や子宮内膜癌において、その発現レベルが予後の悪さと相関することが明らかになっている (1, 2)。また、GnT-V によって生合成される高分岐型 N 型糖鎖によって TGF- β (Transforming growth factor- β) シグナルが増強され (3)、細胞間接着の低下による細胞運動能や浸潤能が促進されることがわかっており (4)、最近では広くがんの上皮間葉転換 (EMT: Epithelial

mesenchymal transition) と関連することが認知されつつある (5, 6)。GnT-III については、Stanley P. らのグループが、GnT-III をコードする遺伝子である *Mgat3* のノックアウトマウスを用いた乳癌モデルで、その機能を報告している。GnT-III の欠損は、乳癌の悪性度を増強したことから、GnT-III によって生合成されるバイセクト型 N 型糖鎖は、がんの進展を抑制する機能があることが示唆されたが、マウスの系統により乳がんの悪性度に大きな違いがあったため、個体の遺伝的背景が強く寄与することが報告されている (7, 8)。また、Gu J. と我々のグループは GnT-III による細胞接着分子であるインテグリンや E-カドヘリンのバイセクト型 N 型糖鎖の付加が、がん細胞の細胞接着能や細胞運動能を抑制することを報告している (9, 10)。

また、FUT8 によって生合成されるコアフコース糖鎖についても、がんにおける機能が明らかになってきている。

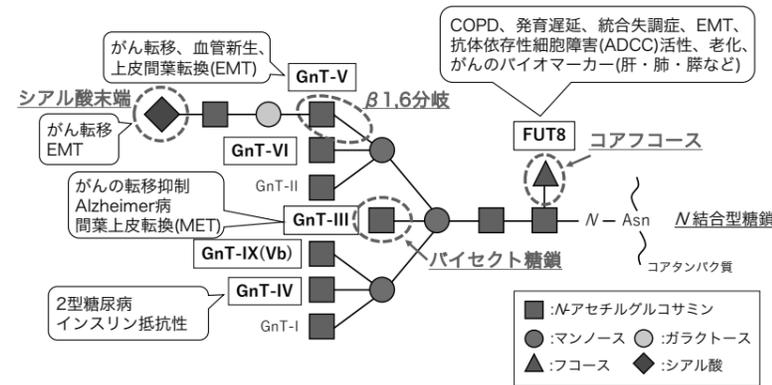


図 1. 一般的な N 結合糖鎖の構造と我々が同定した糖鎖合成酵素遺伝子および関連疾患 N 型糖鎖 (N 結合型糖鎖) は、コアタンパク質のアスパラギン残基 (Asn) に付加される。我々の研究グループはこれまでに、四角で示す複数の糖鎖合成酵素遺伝子 (糖鎖遺伝子) の同定を行った。またそれぞれの糖鎖構造が関連する疾病や生物現象を記載した。

FUT8 は糖ヌクレオチドの一つである GDP-フコースを基質とし、N 型糖鎖の最も根元の GlcNAc 残基にフコースを付加する (図 2)。FUT8 の発現がユビキタスであることから、コアフコース糖鎖の発現は多くの臓器や組織で見られるが、その発現レベルはがん化に伴って増加し、予後の悪さと相関することがわかっている。FUT8 およびコアフコース糖鎖の悪性形質に寄与する機能は、これまで、肺癌、肝癌、大腸癌、膵臓癌、皮膚癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、甲状腺癌などで報告されている。特に肺癌においては、上述のように、細胞間接着分子である E-カドヘリンにバイセクト型 N 型糖鎖が付加すると上皮間葉転換 (EMT) が抑制されるが、逆にコアフコース糖鎖が付加すると、上皮間葉転換 (EMT) を促進し、転移に寄与することが報告されている (11)。また EGFR (Epidermal growth factor receptor) のコアフコース糖鎖が EGFR のシグナル伝達を正に制御することが明らかにされ (12)、例えば肺癌組織に局在する線維芽細胞 (CAFs: Cancer-associated fibroblasts) における EGFR のコアフコース糖鎖が、肺癌の悪性度と相関することが報告されている (13)。皮膚癌においては、細胞接着分子の一つである LICAM (L1 cell adhesion molecule) のコアフコース糖鎖が、LICAM の細胞外領域の切断分解を阻害することで、細胞浸潤能を亢進し、皮膚癌の転移を促進することが明らかになっている (14)。また、抑制性免疫補助受容体である PD-1 (Programmed cell death 1) のコアフコース糖鎖を阻害すると、T 細胞の活性化を引き起こすことから、抗腫瘍活性に重要であることがわかっている (15)。これらの背景から、FUT8 およびコアフコース糖鎖は、がんの治療標的として有益であり、それら生物学的機能のより詳細な追及が求められている。

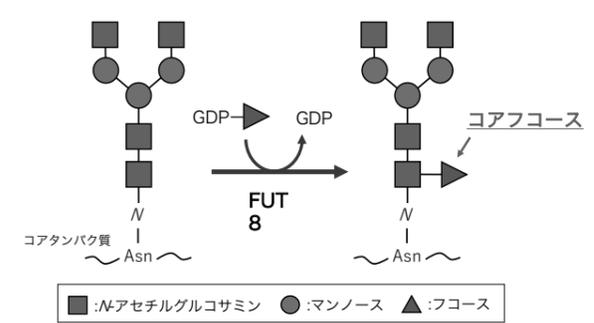


図 2. FUT8 によるコアフコース糖鎖の生合成 FUT8 は、糖ヌクレオチドの一つである GDP (Guanosine diphosphate) - フコースを基質とし、N 型糖鎖の最も根元にある N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) にフコースを転移する。

Fut8 遺伝子ノックアウトマウスは見かけ上、正常に胎児が発生し、妊娠期間にも大きな変化はみられなかった。しかし出生後、多くの新生マウスは数日のうちに死んでしまった。また、少数の延命したマウスにおいては、その後、重度の発育遅延が観察された。その原因を明らかにするために、*Fut8* 遺伝子ノックアウトマウスの各種臓器を組織学的に解析したところ、肺において、気管支や肺胞の破壊的構造変化が観察された。この変化が、マウスに重度の呼吸機能不全を引き起こし、そのことがマウスの死亡の原因であることが明らかになった。その後、より詳細な分子メカニズムを解析したところ、*Fut8* 遺伝子の欠損が、II 型 TGF- β (Transforming growth factor- β) 受容体を介した Smad2 へのシグナル伝達を減弱することを明らかにした。II 型 TGF- β 受容体は受容体型チロシナーゼの一つで、I 型 TGF- β 受容体とヘテロダイマーを形成することで、リガンドである TGF- β 1 と結合し、シグナルを伝達する。マウスの II 型 TGF- β 受容体はその細胞外領域に 3 つの N 型糖鎖を有しているが、*Fut8* 遺伝子のノックアウトによるそれら N 型糖鎖のコアフコースの欠損が、TGF- β 1 との結合親和性を大きく低下させた。その結果、下流の Smad2 のリン酸化レベルが変化し、Smad2 の標的遺伝子である *Mmp9* (Matrix metalloproteinase 9) 遺伝子および *Mmp12* (Matrix metalloproteinase 12) 遺伝子、*Mmp1* (Matrix metalloproteinase 1) 遺伝子の発現を上昇させることがわかった。Mmps は細胞外基質の分解酵素であり、その異常な高発現による過度な細胞外基質の分解が、気管支や肺胞の破壊的構造変化につながることを明らかにした (16) (図 3)。肺における FUT8 およびコアフコース糖鎖は、TGF- β 受

容体 /Smad シグナルの恒常性を維持することで、気管支や肺胞の呼吸機能を支持する働きがあることがわかった。

Fut8 遺伝子ノックアウトマウスの COPD/ 肺気腫マウスモデルとしての活用

COPD (Chronic obstructive pulmonary disease: 慢性閉塞性肺疾患) や肺気腫は、気管支や肺胞の不可逆的な変性による呼吸機能不全を主症状とする、難治性疾患である。喫煙や大気汚染などが発症の主原因であり、それらに含まれる有害物質によって引き起こされる肺での持続的な炎症病態が、一つの病因であると考えられている。1990 年から 2010 年にかけては、COPD は全世界で死因の第 3 位であり、2015 年では、アメリカにおいて約 1,600 万人、全世界で約 6,500 万人の患者がいたと推定されている。現在では、中程度および重度の COPD 患者に対しては、ステロイド剤・気管支拡張剤の投与や酸素療法が行われるが、対症療法・重症化予防が中心で未だ根治療法は存在していない。COPD の患者は、肺癌を発症するリスクが 5 倍程度に高まることから、COPD の病態は、前がん病変であると考えられ、肺がんの発症を予防する観点からも、COPD のより有効な治療法の開発が求められる。

興味深いことに、先に述べた *Fut8* 遺伝子ノックアウトマウスの肺気腫様症状発症のメカニズムと同様に、COPD 患者において TGF- β 受容体の発現低下に伴った、TGF- β 受容体 /Smad シグナルの減弱がみられることが報告されている (17, 18)。また、一部の COPD/ 肺気腫の患者において、*FUT8* 遺伝子の遺伝子多型 (Thr267Lys) がみられ、病態の悪化と関連することが明らかになって

Fut8 遺伝子ノックアウトマウスから明らかとなったコアフコース糖鎖の肺での機能

FUT8 およびコアフコース糖鎖の生物学的機能を明らかにするために、我々の研究グループは以前に、*Fut8* 遺伝子ノックアウトマウスを作製し解析した (16)。

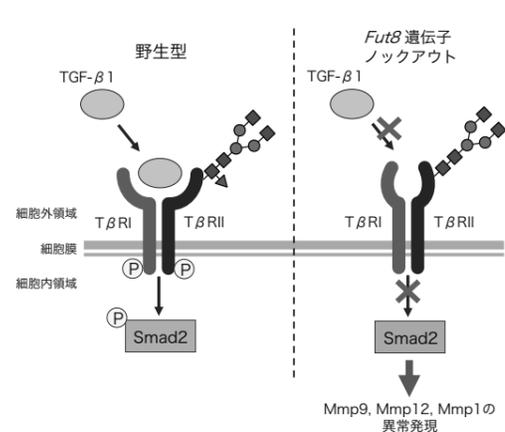


図3. コアフコース糖鎖の肺での機能
TGF β 受容体は、I型サブユニット (T β RI) とII型サブユニット (T β RII) が存在し、細胞膜上でヘテロ二量体を形成している。野生型マウスにおいては、生理的な TGF β 受容体からの Smad2 のリン酸化シグナルが入力されているが、*Fut8* 遺伝子ノックアウトマウスにおいては、TGF- β 1 の TGF β 受容体への結合親和性が低下しており、Smad2 のリン酸化レベルが低下している。その結果、Mmp9 や Mmp12、Mmp1 の異常な発現誘導が引き起こされ、気管支や肺胞の破壊的構造変化が起こる。

の二糖繰り返し構造が伸長される。また KS-II は、コアタンパク質のセリンまたはスレオニン残基 (S/T) にコア2型の O 型糖鎖骨格が形成されたのち、Gal-GlcNAc の二糖繰り返し構造が伸長される。KS-III は、コアタンパク質のセリンまたはスレオニン残基 (S/T) に α マンノシド結合を介して、Gal-GlcNAc の二糖繰り返し構造が伸長された構造をしている (23) (図4)。「硫酸」という名付けからも分かるように、その二糖繰り返し構造中の糖鎖は、高頻度に硫酸化されている。興味深いことに、タバコの煙に暴露されることにより、マウスの肺で、ケラタン硫酸の発現が著しく低下することがわかった。またヒトの COPD 患者の肺においても、ケラタン硫酸の発現低下が観察された。このことから、肺におけるケラタン硫酸の発現レベルは COPD/ 肺気腫の発症や病態と関連することが示唆され、ケラタン硫酸を補充することによって、予防効果や症状の緩和が期待された。そこで我々は、ケラタン硫酸のグリコサミノグリカンに含まれる Gal-GlcNAc の二糖をサメの軟骨より抽出・精製し、COPD/ 肺気腫に対する効果を検証した。

このケラタン硫酸型二糖 Gal-GlcNAc (Gal および GlcNAc はそれぞれ硫酸化されている) を L4 と呼ぶが、この L4 を経気道的に、エラスターゼで誘導した肺気腫モデルマウスおよびリポ多糖 (LPS) による増悪モデルマウスに投与すると、症状の著しい緩和が観察された (24)。特に、肺組織に対する好中球やマクロファージなどの免疫細胞群の浸潤が抑制され、また肺胞洗浄液 (BALF: Bronchoalveolar lavage fluid) において、炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子 (TNF α : Tumor necrosis factor α) の発現低下が観察された。同時に、細胞外基質分解酵素である Mmp9 (Matrix metalloproteinase 9) および Mmp12 (Matrix metalloproteinase 12) の発現抑制を認めた。L4 はその他にも、自己免疫疾患モデルマウスを用いた解析で、マクロファージからのインターロイキン-12 (IL-12: Interleukin-12) の発現分泌を抑制すること (25)、またヒト気管支上皮細胞において、Flagellin と Toll 様受容体 5 (TLR-5: Toll-like receptor 5) の相互作用を阻害することで細胞シグ

ナルを減弱させ、結果、インターロイキン-8 (IL-8) の発現を抑制することを報告している (26)。これらの知見から、L4 が抗炎症作用と抗プロテアーゼ作用を有しており、その作用により、肺気腫等の炎症病態の改善に寄与することが明らかになった。

ケラタン硫酸型二糖 L4 のランジェリンを介した作用メカニズム

上述の L4 の分子作用メカニズムを明らかにするために、我々は L4 と相互作用する分子を探索し、ランジェリン (Langerin) を同定した。ランジェリンは II 型一回膜貫通型タンパク質で、皮膚のランゲルハンス細胞に特異的に発現する C 型レクチン受容体の一つとして同定された。その後、その他の自然免疫細胞群の一部、例えばリンパ節に所属する樹状細胞やマクロファージに強く発現することがわかった。また、我々は肺に局在する樹状細胞においても、ランジェリンの発現を観察している。ランゲルハンス細胞においては、パーベック顆粒 (Birbeck granule) という特徴的な細胞小器官が存在し、ランゲルハンス細胞が T 細胞に抗原提示する際の抗原の細胞内輸送に関与することがわかっている。興味深いことに、ランジェリンの発現が、このパーベック顆粒の形成に必要であると報告されているが (27)、その詳しい分子機構はまだよくわかっていない。一方で、ランジェリンは C 型レクチン受容体として、主に N 型糖鎖に含まれるマンノースやフコース、硫酸化糖鎖など、幅広い糖鎖構造を認識することが報告されている。この糖鎖の認識により、ヒト免疫不全ウイルス (HIV: Human immunodeficiency virus) や A 型インフルエンザウイルス、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) を捕捉し、それら病原体の除去および抗原提示による獲得免疫に作用することがわかっている (28, 29)。

館野らは、以前に、糖鎖アレイを用いてランジェリンと結合する糖鎖構造を網羅的に解析し、ランジェリンが硫酸化したガラクトースに強く結合することを明らかにした (30)。上述のように、硫酸化ガラクトースは L4 の構成糖鎖であることから、ランジェリンが L4 の作

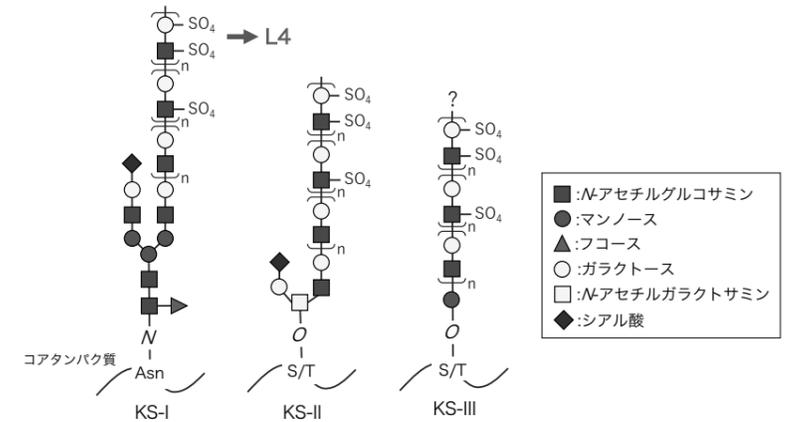


図4. ケラタン硫酸プロテオグリカンの糖鎖構造

KS-I、KS-II および KS-III の三種類が知られている。KS-I、KS-II、KS-III はそれぞれ、関節、角膜、脳での豊富な発現が特徴的である。L4 はガラクトース-N-アセチルグルコサミン (Gal-GlcNAc) の二糖構造を有している。ガラクトースと N-アセチルグルコサミンは、それぞれ硫酸化 (SO₄) されている。

用標的であることが示唆された。我々の研究グループは、実際に、ランジェリンと L4 が結合することを ELISA 法 (Enzyme-linked immunosorbent assay) で実証した (31)。さらに最近では、免疫細胞においてランジェリンの細胞内領域と相互作用する新規分子を同定している。この分子は L4 による炎症性サイトカインの発現抑制に寄与することが実験的に明らかになり、L4 によるランジェリンを介した抗炎症作用の分子作用メカニズムの大筋は、ほぼ解明されている。

ケラタン硫酸型糖鎖 L4 のグライコミメティクスとしての創薬開発をめざして

バイオミメティクス (生物模倣) とは、生物や自然の持つ構造や機能、生産プロセスなどを模倣・応用することで、新しい技術やモノの開発に活かす科学技術である。このバイオミメティクスについて、特に糖鎖を対象にしたものをグライコミメティクスと呼ぶ。我々の研究グループは現在、グライコミメティクスとして L4 の創薬開発をめざしている。

我々は、L4 の効果の増大を期待し、化学合成の技術を用いて、L4 の三量体 (トライアングル L4) およびポリマー体 (ペンダント L4) を作製した。これら誘導体とランジェリンの結合を競合

的 ELISA 法で解析したところ、L4 モノマー体に比較し、トライアングル L4 は約 1,000 倍、ペンダント L4 は約 10 万倍以上、強くランジェリンに結合することがわかった (31)。特にペンダント L4 については、ナノモラー (nM) スケールの、極めて少量での結合が検出された。このことから、L4 誘導体は L4 モノマー体に比較し、より少ない投与量で、より強い効果が発揮されると期待された (図5)。L4 および L4 誘導体は、化学合成によって比較的容易に大量合成が可能である。また化学構造的に安定であるため、室温で長期間の保管が可能である。加えて、L4 の分子量は 587 と小さいため、組織透過性が高いことが予測される。また、L4 および L4 誘導体は、元来、ヒトに存在するケラタン硫酸に由来する糖鎖構造であるため、その投与による副作用は、ほとんど起こらないと予測される。なお、L4 および L4 誘導体の抗炎症作用について、今回、我々は肺気腫マウスモデルでの予防・治療効果を実証したが、その他の炎症性疾患に対してもその効果が期待される。例えば、関節リウマチや潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患、アレルギー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎などに効果が期待される。また、肺癌や皮膚癌などで、炎症を伴っている病態に対して、その症状緩和効果や、投与による治療抵抗性の改善などがみられる可能性がある。これらの可能性に期待し、我々の研究グループは、

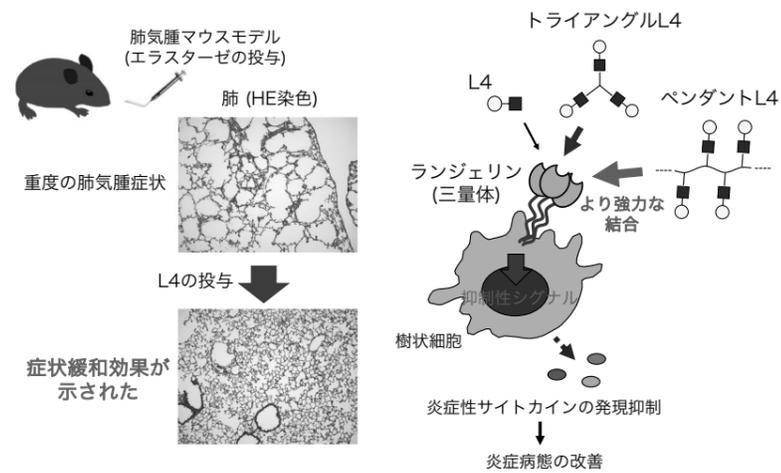


図 5. L4 および L4 誘導体の肺気腫に対する予防・治療効果

エラスターゼによって誘発する肺気腫マウスモデルで、L4 の投与が症状を改善した。樹状細胞において、L4 はランジェリンを介して、炎症性サイトカインの発現を抑制する。トライアングル L4 やペンダント L4 はより強力にランジェリンに結合するため、少量で大きな効果が期待される。

今後、より多くの疾患を対象に、L4 の作用を検証していく予定である。また、より作用効果の高い L4 誘導体の開発をめざしている。

おわりに

生体の半数以上のタンパク質は糖鎖で修飾されている。故に糖鎖の修飾は最も重要な翻訳後修飾の一つであるが、その構造の多様性や複雑さから生命現象にかかる機能の全容解明には、未だ至っていない。しかし、これまで糖鎖研究に携わった先生方および研究者の方々が成された糖鎖合成遺伝子群の同定およびその機能解析から、部分的ではあるが、がんや炎症に掛かる糖鎖の作用が明らかになっている。それら研究を背景に、近年では我々のグループを含め、グライコミメティクスへの注目が高まりつつある。今、正に、糖鎖研究は基礎から応用への昇華期を迎えていると思われる。今後、1 日でも早く、がんやその他疾病に苦しむ方々へ、我々の研究結果を届けられるよう、研究を推進する所存である。もし読者の中で、L4 や L4 誘導体にご興味がある方がおられましたら、是非お気軽にご連絡ください。

謝辞

トライアングル L4 およびペンダント L4 の化学合成による作製に尽力いただきました平山哲也様（生化学工業株式会社）に厚く御礼申し上げます。また本稿、L4 および L4 誘導体にかかる生物学実験に、助言、技術的指導等、サポートをいただきました吉田圭一様（理化学研究所）および大阪国際がんセンター研究所の皆様にご感謝申し上げます。

参考文献

- Murata, K., Miyoshi, E., Kameyama, M., Ishikawa, O., Kabuto, T., Sasaki, Y., Hiratsuka, M., Ohgashi, H., Ishiguro, S., Ito, S., Honda, H., Takemura, F., Taniguchi, N., and Imaoka, S. (2000) Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in colorectal cancer correlates with metastasis and poor prognosis. *Clin Cancer Res.* 6, 1772–1777
- Yamamoto, E., Ino, K., Miyoshi, E., Shibata, K., Takahashi, N., Kajiyama, H., Nawa, A., Nomura, S., Nagasaka, T., and Kikkawa, F. (2007) Expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in endometrial cancer correlates with poor prognosis. *Br J Cancer.* 97, 1538–1544
- Kamada, Y., Mori, K., Matsumoto, H., Kiso, S., Yoshida, Y., Shinzaki, S., Hiramatsu, N., Ishii, M., Moriwaki, K., Kawada, N., Takehara, T., and Miyoshi, E. (2012) N-Acetylglucosaminyltransferase V regulates TGF- β response in hepatic stellate cells and the

progression of steatohepatitis. *Glycobiology.* 22, 778–787

- Guo, H.-B., Lee, I., Kamar, M., and Pierce, M. (2003) N-acetylglucosaminyltransferase V expression levels regulate cadherin-associated homotypic cell-cell adhesion and intracellular signaling pathways. *J Biol Chem.* 278, 52412–52424
- Taniguchi, N., Ohkawa, Y., Maeda, K., Harada, Y., Nagae, M., Kizuka, Y., Ihara, H., and Ikeda, Y. (2021) True significance of N-acetylglucosaminyltransferases GnT-III, V and α 1,6 fucosyltransferase in epithelial-mesenchymal transition and cancer. *Mol Aspects Med.* 79, 100905
- Takahashi, M., Hasegawa, Y., Maeda, K., Kitano, M., and Taniguchi, N. (2022) Role of glycosyltransferases in carcinogenesis; growth factor signaling and EMT/MET programs. *Glycoconj J.* 39, 167–176
- Song, Y., Aglipay, J. A., Bernstein, J. D., Goswami, S., and Stanley, P. (2010) The bisecting GlcNAc on N-glycans inhibits growth factor signaling and retards mammary tumor progression. *Cancer Res.* 70, 3361–3371
- Miwa, H. E., Koba, W. R., Fine, E. J., Giricz, O., Kenny, P. A., and Stanley, P. (2013) Bisected, complex N-glycans and galectins in mouse mammary tumor progression and human breast cancer. *Glycobiology.* 23, 1477–1490
- Yoshimura, M., Nishikawa, A., Ihara, Y., Taniguchi, S., and Taniguchi, N. (1995) Suppression of lung metastasis of B16 mouse melanoma by N-acetylglucosaminyltransferase III gene transfection. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 92, 8754–8758
- Isaji, T., Gu, J., Nishiuchi, R., Zhao, Y., Takahashi, M., Miyoshi, E., Honke, K., Sekiguchi, K., and Taniguchi, N. (2004) Introduction of bisecting GlcNAc into integrin α 5 β 1 reduces ligand binding and down-regulates cell adhesion and cell migration. *J Biol Chem.* 279, 19747–19754
- Shao, K., Chen, Z. Y., Gautam, S., Deng, N. H., Zhou, Y., and Wu, X. Z. (2016) Posttranslational modification of E-cadherin by core fucosylation regulates Src activation and induces epithelial-mesenchymal transition-like process in lung cancer cells. *Glycobiology.* 26, 142–154
- Wang, X., Gu, J., Ihara, H., Miyoshi, E., Honke, K., and Taniguchi, N. (2006) Core fucosylation regulates epidermal growth factor receptor-mediated intracellular signaling. *J Biol Chem.* 281, 2572–2577
- Li, F., Zhao, S., Cui, Y., Guo, T., Qiang, J., Xie, Q., Yu, W., Guo, W., Deng, W., Gu, C., and Wu, T. (2020) α 1,6-Fucosyltransferase (FUT8) regulates the cancer-promoting capacity of cancer-associated fibroblasts (CAFs) by modifying EGFR core fucosylation (CF) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Am J Cancer Res.* 10, 816–837
- Agrawal, P., Fontanals-Cirera, B., Sokolova, E., Jacob, S., Vaiana, C. A., Argibay, D., Davalos, V., McDermott, M., Nayak, S., Darvishian, F., Castillo, M., Ueberheide, B., Osman, I., Fenyo, D., Mahal, L. K., and Hernandez, E. (2017) A Systems

Biology Approach Identifies FUT8 as a Driver of Melanoma Metastasis. *Cancer Cell.* 31, 804–819.e7

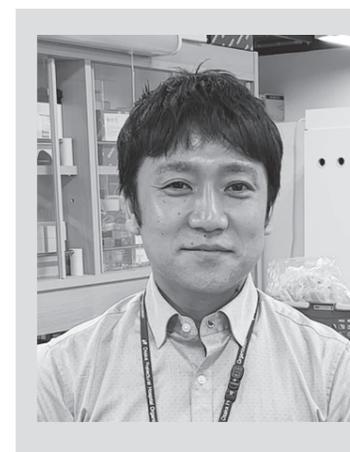
- Okada, M., Chikuma, S., Kondo, T., Hibino, S., Machiyama, H., Yokosuka, T., Nakano, M., and Yoshimura, A. (2017) Blockage of Core Fucosylation Reduces Cell-Surface Expression of PD-1 and Promotes Anti-tumor Immune Responses of T Cells. *Cell Reports.* 20, 1017–1028
- Wang, X., Inoue, S., Gu, J., Miyoshi, E., Noda, K., Li, W., Mizuno-Horikawa, Y., Nakano, M., Asahi, M., Takahashi, M., Uozumi, N., Ihara, S., Lee, S. H., Ikeda, Y., Yamaguchi, Y., Aze, Y., Tomiyama, Y., Fujii, J., Suzuki, K., Kondo, A., Shapiro, S. D., Lopez-Otin, C., Kuwaki, T., Okabe, M., Honke, K., and Taniguchi, N. (2005) Dysregulation of TGF- β 1 receptor activation leads to abnormal lung development and emphysema-like phenotype in core fucose-deficient mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 102, 15791–15796
- Baraldo, S., Bazzan, E., Turato, G., Calabrese, F., Beghé, B., Papi, A., Maestrelli, P., Fabbri, L. M., Zuin, R., and Saetta, M. (2005) Decreased expression of TGF- β type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD. *Thorax.* 60, 998–1002
- Zandvoort, A., Postma, D. S., Jonker, M. R., Noordhoek, J. A., Vos, J. T. W. M., Geld, Y. M. van der, and Timens, W. (2006) Altered expression of the Smad signalling pathway: implications for COPD pathogenesis. *European Respiratory Journal.* 28, 533–541
- Yamada, M., Ishii, T., Ikeda, S., Naka-Mieno, M., Tanaka, N., Arai, T., Kumasaka, T., Gemma, A., Kida, K., Muramatsu, M., and Sawabe, M. (2011) Association of fucosyltransferase 8 (FUT8) polymorphism Thr267Lys with pulmonary emphysema. *J Hum Genet.* 56, 857–860
- Ng, B. G., Xu, G., Chandy, N., Steyermark, J., Shinde, D. N., Radtke, K., Raymond, K., Lebrilla, C. B., AlAsmari, A., Suchy, S. F., Powis, Z., Faqeh, E. A., Berry, S. A., Kronn, D. F., and Freeze, H. H. (2018) Biallelic Mutations in FUT8 Cause a Congenital Disorder of Glycosylation with

Defective Fucosylation. *Am J Hum Genet.* 102, 188–195

- Gao, C., Maeno, T., Ota, F., Ueno, M., Korekane, H., Takamatsu, S., Shirato, K., Matsumoto, A., Kobayashi, S., Yoshida, K., Kitazume, S., Ohtsubo, K., Betsuyaku, T., and Taniguchi, N. (2012) Sensitivity of Heterozygous α 1,6-Fucosyltransferase Knock-out Mice to Cigarette Smoke-induced Emphysema: IMPLICATION OF ABERRANT TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β SIGNALING AND MATRIX METALLOPROTEINASE GENE EXPRESSION *. *Journal of Biological Chemistry.* 287, 16699–16708
- Kobayashi, S., Fujinawa, R., Ota, F., Kobayashi, S., Angata, T., Ueno, M., Maeno, T., Kitazume, S., Yoshida, K., Ishii, T., Gao, C., Ohtsubo, K., Yamaguchi, Y., Betsuyaku, T., Kida, K., and Taniguchi, N. (2013) A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 49, 971–977
- Caterson, B., and Melrose, J. (2018) Keratan sulfate, a complex glycosaminoglycan with unique functional capability. *Glycobiology.* 28, 182–206
- Gao, C., Fujinawa, R., Yoshida, T., Ueno, M., Ota, F., Kizuka, Y., Hirayama, T., Korekane, H., Kitazume, S., Maeno, T., Ohtsubo, K., Yoshida, K., Yamaguchi, Y., Lepenies, B., Aretz, J., Rademacher, C., Kabata, H., Hegab, A. E., Seeberger, P. H., Betsuyaku, T., Kida, K., and Taniguchi, N. (2017) A keratan sulfate disaccharide prevents inflammation and the progression of emphysema in murine models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 312, L268–L276
- Xu, H., Kurihara, H., Ito, T., Kikuchi, H., Yoshida, K., Yamanokuchi, H., and Asari, A. (2005) The keratan sulfate disaccharide Gal(6S03) β 1,4-GlcNAc(6S03) modulates interleukin 12 production by macrophages in murine Thy-1 type autoimmune disease. *J Biol Chem.* 280, 20879–20886
- Shirato, K., Gao, C., Ota, F., Angata, T., Shogomori, H., Ohtsubo, K., Yoshida, K., Lepenies, B., and

Taniguchi, N. (2013) Flagellin/Toll-like receptor 5 response was specifically attenuated by keratan sulfate disaccharide via decreased EGFR phosphorylation in normal human bronchial epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 435, 460–465

- Valladeau, J., Ravel, O., Dezutter-Dambuyant, C., Moore, K., Kleijmeer, M., Liu, Y., Duvert-Frances, V., Vincent, C., Schmitt, D., Davoust, J., Caux, C., Lebecque, S., and Saeland, S. (2000) Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity.* 12, 71–81
- Epaulard, O., Adam, L., Poux, C., Zurawski, G., Salabert, N., Rosenbaum, P., Dereuddre-Bosquet, N., Zurawski, S., Flamar, A.-L., Oh, S., Romain, G., Chapon, C., Bancheau, J., Lévy, Y., Le Grand, R., and Martinon, F. (2014) Macrophage- and neutrophil-derived TNF- α instructs skin langerhans cells to prime antiviral immune responses. *J Immunol.* 193, 2416–2426
- van Dalen, R., De La Cruz Diaz, J. S., Rumpret, M., Fuchsberger, F. F., van Teijlingen, N. H., Hanske, J., Rademacher, C., Geijtenbeek, T. B. H., van Strijp, J. A. G., Weidenmaier, C., Peschel, A., Kaplan, D. H., and van Sorge, N. M. Langerhans Cells Sense Staphylococcus aureus Wall Teichoic Acid through Langerin To Induce Inflammatory Responses. *mBio.* 10, e00330-19
- Tateno, H., Ohnishi, K., Yabe, R., Hayatsu, N., Sato, T., Takeya, M., Narimatsu, H., and Hirabayashi, J. (2010) Dual Specificity of Langerin to Sulfated and Mannosylated Glycans via a Single C-type Carbohydrate Recognition Domain. *Journal of Biological Chemistry.* 285, 6390–6400
- Ota, F., Hirayama, T., Kizuka, Y., Yamaguchi, Y., Fujinawa, R., Nagata, M., Ismanto, H. S., Lepenies, B., Aretz, J., Rademacher, C., Seeberger, P. H., Angata, T., Kitazume, S., Yoshida, K., Betsuyaku, T., Kida, K., Yamasaki, S., and Taniguchi, N. (2018) High affinity sugar ligands of C-type lectin receptor langerin. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 1862, 1592–1601



大川 祐樹

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター研究所
糖鎖オンコロジー部

2011年に名古屋大学大学院医学系研究科（日本学術振興会特別研究員 DC1）を修了。医学博士。その後、名古屋大学（日本学術振興会特別研究員 PD）、中部大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校での博士研究員を経て、2018年10月より現職。これまで一貫して、がん及び炎症病態における糖鎖の機能を、生化学・分子生物学的手法を用いて解析してきた。