

医学博士谷口直之氏の「糖鎖生物学、とくにN-結合型糖鎖の病気での重要性について」の先駆的業績」に対する授賞審査要旨

数年前、ヒトの遺伝子配列が一通り解明され、生物学は所謂ポストゲノム時代に入った。遺伝子は生物体の構成・機能の青写真と言つて良いものであるが、それを元に合成されるタンパク質は多くの場合、そのままでは機能を持たず、各種の修飾を受ける必要がある。その最も重要なものの一つが糖鎖による修飾である。合成されたタンパク質の六〇%以上が糖鎖による修飾を受けると言われ、多くが糖鎖を得て初めて機能的に活性化される。谷口氏などの努力により、付いている糖鎖の極僅かな違いが同じタンパク質に正反対の機能を与えることも解ってきている。例えば、がんの転移を促進したり、抑制したりする、或いは抗体の活性が一〇〇倍にも増進するなどがその良い例である。糖鎖科学は現在急速に発展している分野であり、近い将来に基礎生物学、医学に及ぼす影響は誰にも推測できないほどに大きい。谷口氏は糖タンパク質の生合成に関与する多く

の糖転移酵素を一つ一つ、独自の方法で分離精製し、その基質特異性や酵素学的性質などの基礎的な生化学的性状を明らかにするとともに、これらをコードする多くの重要な遺伝子（糖鎖遺伝子）のクローニングに成功した。そして、これらの糖鎖遺伝子を用いた細胞生物学的な研究を精力的に行い、糖鎖の新たな機能を次々と見出し、これらの糖鎖遺伝子によって変化する特定の糖鎖が、疾患の発症機構に直接かわり、また癌、肺気腫などの診断、治療にも貢献できることを明らかにした。同氏の業績は以下の三つの研究テーマに集約される。

1. 癌に特異的な糖鎖の発見を契機に、五つの糖転移酵素の精製、生化学的性状の解明とその糖鎖遺伝子のクローニング

グルタチオンは生体の酸化ストレスなどの防御に重要な役割を果たす。グルタチオンを分解する酵素のγグルタミルトランスペプチダーゼ（γGTP）は糖タンパク質であるが肝臓癌で著しく活性化されることから、その機構を明らかにするため、数多くの正常組織や腫瘍組織から本酵素を分離精製した。その結果、正常肝から得たγGTPにはなく、肝癌細胞から精製したγGTPの中にのみ特異的な糖鎖（バイセクティン グ GlcNAc）があることを発見した。この糖鎖を合成する糖転移酵素 GalT-III を同定し、その基質類似体を不溶

化させた親和性クロマトグラフィーを用いて、ラット腎臓組織から分離精製に成功し、生化学的な性状を明らかにするとともに、精製した酵素の部分アミノ酸配列をもとに遺伝子クローニングに成功した。続いて、GnT-IV、GnT-V、GnT-VI、Fut8などの酵素を次々と発見、分離精製し、cDNAクローニングにも成功し、世界に先駆け糖タンパク質のN-結合型糖鎖の生成に関する最も重要な五つの糖転移酵素をコードする糖鎖遺伝子のクローニングに成功した。

2. 糖鎖遺伝子を利用した糖鎖機能の解明

上記の糖鎖遺伝子を用いて、糖鎖の機能解析の研究を行った。癌の転移巣に強く発現するGnT-Vは転写因子Ets-1より制御され、GnT-Vがタンパク質分解酵素であり、癌の転移を促進するマトリプターゼに糖鎖を付加し、酵素を安定化させ、恒常的に活性化させることを発見した。また、GnT-Vはγ-セクレターゼにより切断され、分泌型となるが、GnT-Vタンパク質の塩基性領域が本来の糖転移酵素の機能とは別に血管新生作用を示すことも明らかにした。また、高転移性癌細胞にGnT-III遺伝子を導入すると、同系のマウスにおける肺転移をほぼ完全に抑制できた。この癌転移の抑制は、GnT-IIIがE-CadherinとIntegrinに糖鎖を付加することにより、癌細胞同士の接着や細胞の移動に重要な役割を果たすためであることを

解明した。このように、GnT-IIIは善玉として、GnT-Vは悪玉としてE-CadherinやIntegrinの糖鎖を修飾して、作用することを示した。また、増殖因子EGFやNGF等の受容体を介したシグナル伝達に糖鎖が重要な役割を果たすことも明らかにした。

3. 糖鎖機能の解明による病気の発症機構、診断、治療への役割の解明

Fut8のノックアウトマウスが生後三日以内に七割が死亡し、生存例でも成長が著明に遅延し肺気腫を発症することを見出した。このマウスは細胞膜受容体TGF-βレセプターにFut8の産物であるコアフコースがないためにTGF-βの抑制的なシグナルがなくなり、肺でマトリックスメタプロテアーゼ(MMP)1, 9, 12, 13などが過剰に発現する結果、肺胞の細胞外マトリックスのコラーゲン、エラスチンなどが分解されて肺胞壁が破壊され、肺気腫になることを明らかにした。ヒトでは肺気腫は現在COPD(慢性閉塞性肺疾患)と呼ばれており、喫煙がリスクファクターであるが、その発症機構は不明であり、我が国では潜在患者が五二〇万人いるが、その治療法は対症療法しかなく、インフルエンザなどの感染症で死亡する原因の二〜三割を占める。Fut8のヘテロKOマウスが三ヶ月間の喫煙暴露により、正常のマウスの半分の期間で肺気腫を発症することも明

らかにした。ヒトの COPD の重症例では Fut8 の活性低下がみられることからヒトの COPD の発症にも Fut8 がかわることも明らかにした。

Fut8 遺伝子の研究成果は臨床面でも期待されている。癌や喘息の抗治療法の作用機構の一つに抗体依存性細胞障害活性がある。この活性は抗体の Fc γ 部分が NK 細胞にある Fc γ IIIa レセプターと結合し、その結果、腫瘍細胞などが破壊される。抗体 IgG1 には Asn293 に糖鎖が付加されているが、Fut8 が作るコアフコースを除くと、活性が一〇〇倍にも上昇することから抗体治療にとって大きなブレークスルーとなっている。既に ATL (成人 T 細胞性白血病) や喘息の治療にそれぞれ CCR4 や IL-5 受容体の抗体が極少量で効果を示すことが報告されている。また、フコシル化ハプトグロビンが脾臓癌の腫瘍マーカーとして有効であることを明らかにした。フコシル化ハプトグロビンは脾臓患者の六割で陽性となり、早期癌でも三〇パーセントが陽性である。フコースの一部はコアフコースであることが質量分析の結果から明らかになった。

谷口氏は数十年に亘って糖鎖科学の先頭に立って、この歴史的な流れをリードして来た日本のチャンピオンである。彼は今も現役であり、今後の貢献にも大いに期待が持てる。その業績により、谷口

氏は糖鎖生物学で最も国際的に権威のある IGO (International Glycoconjugate Organization) Award (国際複合糖質連合賞) (二〇〇二)を受賞したただ一人の日本人である。また国際生化学分子生物学連合 (IUBMB:International Union of Biochemistry and Molecular Biology) から IUBMB メダル (二〇〇八) を授与され、HUPPO (ビトプロテーム国際機構) から長年の糖鎖研究とその貢献に対し HUPPO Award (二〇〇九) を受賞した。国内でも、日本医師会医学賞 (二〇〇一)、武田医学賞 (二〇〇二)、紫綬褒章 (二〇〇五) などを受賞し、更に多くの国際誌の Editor も務めている。以上の理由から、谷口氏は学士院賞を受けるに相応しい研究者である。

主要論文の目録 (五〇〇篇以上の抜粋)

1. Taniuchi N, Tsukada Y, Mukuo K and Hirai H. Effect of hepatocarcinogenic azodyes on glutathione and related enzymes in rat liver. *Gann*, 65, 381-387, 1974.
2. Yokosawa N, Taniuchi N, Tsukada Y and Makita A. Physicochemical and immunochemical characterization of γ -glutamyl transpeptidase from yolk sac tumor and ascites hepatoma (AH-66) cells. *Oncoder. Biol. & Med.*, 2, 165-177, 1981.
3. Yamashita K, Hitoi A, Taniuchi N, Yokosawa N, Tsukada Y and Kobata A. Comparative study of the sugar chains of γ -glutamyltranspeptidase purified from rat liver and rat AH-66 hepatoma cells. *Cancer Res.*, 43, 5059-5063, 1983.

4. Nishikawa A, Ihara Y, Hakeyama M, Kangawa K and Taniguchi N. Purification, cDNA cloning, and expression of UDP-N-acetylglucosamine: β -D-mannoside β -1, 4 N-acetylglucosaminyltransferase III from rat kidney. *J. Biol. Chem.*, 267, 18199–18204, 1992.
5. Miyoshi E, Nishikawa A, Ihara Y, Gu J, Segiyama T, Hayashi N, Fusamoto H, Kamada T and Taniguchi N. N-Acetylglucosaminyltransferase III and V messenger RNA levels in LEC rats during hepatocarcinogenesis. *Cancer Res.*, 53, 3899–3902, 1993.
6. Yoshimura M, Nishikawa A, Ihara Y, Taniguchi S and Taniguchi N. Suppression of lung metastasis of B16 mouse melanoma by N-acetylglucosaminyltransferase III gene transfection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 8754–8758, 1995.
7. Uozumi N, Yanagidani S, Miyoshi E, Ihara Y, Sakuma T, Gao C X, Teshima T, Fujii S, Shiba T and Taniguchi N. Purification and cDNA cloning of porcine brain GDP-L-fuc: N-acetyl- β -D-glucosaminide: α 1–6 fucosyltransferase. *J. Biol. Chem.*, 271, 27810–27817, 1996.
8. Taniguchi N and Ikeda Y. γ -Glutamyltranspeptidase: catalytic mechanism and gene expression. *Adv. Enzymol.*, 239–278, 1998. (review)
9. Ihara Y, Yoshimura M, Miyoshi E, Nishikawa A, Sultan A S, Toyosawa S, Ohnishi A, Suzuki M, Yamamura K, Ijuin N and Taniguchi N. Ectopic expression of N-acetylglucosaminyltransferase III in transgenic hepatocytes disrupts apolipoprotein B secretion and induces aberrant cellular morphology with lipid storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 2526–2530, 1998.
10. Ko J H, Miyoshi E, Noda K, Ekuni A, Kang R, Ikeda Y and Taniguchi N. Regulation of the Gnt-V promoter by transcription factor ets-1 in various cancer cell lines. *J. Biol. Chem.*, 274, 22941–22948, 1999.
11. Tsuda T, Ikeda Y and Taniguchi N. The Asn-470-linked sugar chain in human epidermal growth factor receptor suppresses ligand-independent spontaneous oligomerization: Possible role of a specific sugar chain in controllable receptor activation. *J. Biol. Chem.*, 275, 21988–21994, 2000.
12. Teguchi T, Ogawa T, Kitajima K, Inoue S, Inoue Y, Sakamoto Y, Korekane H and Taniguchi N. Purification and characterization of UDP-GlcNAc: GlcNAc β 1–6 (GlcNAc β 1–2) Man α 1-R [GlcNAc to Man] β 1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase VI from hen oviduct. *J. Biol. Chem.*, 275, 32598–32602, 2000.
13. Saito T, Miyoshi E, Sasaki K, Nakano N, Eguuchi H, Honke K and Taniguchi N. A secreted type of β 1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase V (Gnt-V) induces tumor angiogenesis without mediation of glycosylation. A novel function of Gnt-V distinct from the original glycosyltransferase activity. *J. Biol. Chem.*, 277, 17002–17008, 2002.
14. Ihara S, Miyoshi E, Ko J H, Murata K, Nakahara S, Honke K, Dickson R B, Lin C Y and Taniguchi N. Prometastatic effect of N-acetylglucosaminyltransferase V is due to modification and stabilization of active matrix by adding β 1–6 GlcNAc branching. *J. Biol. Chem.*, 277, 16960–16967, 2002.
15. Honke K, Hirahara Y, Dupree J, Suzuki K, Popko B, Fukushima K, Fukushima J, Nagasawa T, Yoshida N, Wada Y and Taniguchi N. Paramodal junction formation and spermatogenesis require sulfoglycolipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 4227–4232, 2002.
16. Inanori K, Endo T, Ide Y, Fujii S, Gu J, Honke K and Taniguchi N. Molecular cloning and characterization of human Gnt-IX, a novel β 1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase that is specifically expressed in the brain. *J. Biol. Chem.*, 278, 43102–43109, 2003.
17. Taniguchi N, Gu J, Takahashi M and Miyoshi E. Functional glycomics and evidence for gain- and loss-of-functions of target proteins for glycosyltransferases involved in N-glycan biosynthesis: their pivotal roles in growth and development, cancer metastasis and antibody therapy against cancer. *Proc.*

- Jpn. Acad. Ser. B*, 80, 82–91, 2004. (review)
18. 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, Kiwaki T, Okabe M, Honke K and Taniuchi N. Dysregulation of TGF- β 1 receptor activation leads to abnormal lung development and emphysema-like phenotype in core fucose-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 15791–15796, 2005.
 19. Kotani N, Gu J, Isaji T, Udaka K, Taniuchi N and Honke K. Biochemical visualization of cell surface molecular clustering in living cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 7405–7409, 2008.
 20. Taniuchi N. From the gamma-Glutamyl cycle to the glycine cycle: A road with many turns and pleasant surprises. *J. Biol. Chem. REFLECTION*, 284, 34469–34478, 2009.