

## 細胞膜脂質ラフトにおけるスフィンゴ糖脂質の分子ダイナミクスとシグナル調節メカニズム

古川 鋼一

スフィンゴ糖脂質は脊椎動物の全身、特に脳神経系に多く発現して、その発生・分化に伴って糖鎖構造がダイナミックに変化することから、神経系の構築と機能維持に重要な分子群と考えられてきた。一方、種々のがん細胞・組織において発現し正常細胞や組織には認められない“がん関連抗原”の多くが、スフィンゴ糖脂質の糖鎖であることが判明し、それらを標的にした診断・治療応用が進められてきた。この間の細胞および個体における糖鎖リモデリング実験の結果、スフィンゴ糖脂質が細胞膜マイクロドメイン（脂質ラフト）で他の膜タンパク質と会合して、細胞形質や運命に重要なシグナルを生成することが示された。さまざまな糖脂質の構造が制御するシグナル生成の詳細と今後の研究の展望に関して、自験例を中心に概説した。

スフィンゴ糖脂質は糖鎖とセラミド脂質からなる両親媒性のユニークな分子群である。糖鎖部位は一定の規則性がありつつも、多様性に富んでおり、鎖の長さも構成もさまざまである。脊椎動物では、おおむね9種の単糖が構成成分となって、多くの場合は一本鎖の糖鎖構造を形成する。約20数年前までの多くの研究は、生物種、臓器・器官、あるいは成長・発達時期による発現スフィンゴ糖脂質の構造的特徴と変化の解析を中心に行われてきた。すなわち、その細胞や個体における役割に関して研究者の強い関心を集めてきたにも関わらず、有効な機能解析の手法がなかったため、基本的な存在意義の理解が進まなかった。1992年に我々が初めてスフィンゴ糖脂質の合成に関わる代表的な糖鎖合成酵素、 $\beta$ 1,4-*N*-アセチルグルコサミン（GalNAc）転移酵素（GM2/GD2合成酵素）のcDNAを単離して以来、遺伝子解析やその操作によるスフィンゴ糖脂質の機能解析が可能となり、培養細胞レベル、個体レベルでの糖鎖リモデリング実験が広範に展開されてきた。本稿では、これらの研究の経緯の概要と、明らかにされてきたスフィンゴ糖

脂質の、特にがんおよび神経系における役割を中心に概説する。さらに、最近特に注目されている、糖鎖の炎症反応における役割につき自験例を中心に知見をまとめた。最後に、スフィンゴ糖脂質の分子構造の特性に基づく動態および作用機構の特徴につきまとめ、今後の研究の発展方向と課題を提示した。

スフィンゴ糖脂質の記述は、イギリスの眼科医ウオーレン・テイによって初めて報告された。その後、Klenkによって、Tay-Sachs病という名の蓄積症患者の脳に蓄積する異常糖脂質としてGM2が報告され<sup>1)</sup> ガングリオシドの名称が登場することになる。その後、特にがん化における糖鎖変異に注目したHakomoriらの長年の研究から<sup>2)</sup>、スフィンゴ糖脂質に関しても多くのがん関連糖脂質が同定されてきた。一方、Yamakawaらは、動物の赤血球に発現するスフィンゴ糖脂質の構造を次々に決定して<sup>3)</sup>、ヘマトシド、グロボシド等の命名は今日も脈々と受け継がれている。その後の数十年間のスフィンゴ糖脂質の研究は、Svennerholm, Wiegandt, Yu, Ledeen, Li, Nagai, Sandhoff, Watanabe, その他多くの生化学を専門とする研究者により、主に脳神経系を対象に展開されてきた。

後述するように、スフィンゴ糖脂質に限らず複合糖質の糖鎖機能に関して、その構造多様性と発現パターンの比較解析結果に基づいて、示唆的な報告が数多くなされてきたが、直接に糖鎖機能を証明するには至らない事態がしばらく持続した。しかし分子生物学の進展がその閉塞状況を打開する道を開いた。1986年には $\beta$ 1,4-ガラクトース転移酵素（B4GalT）のcDNA<sup>4)</sup> が、1987年にはシアル

中部大学生命健康科学部（〒487-8501 愛知県春日井市松本町1200）

**Molecular dynamics and regulatory mechanisms for signals of glycosphingolipids in membrane lipid rafts**

**Koichi Furukawa** (Department of Biomedical Sciences, Chubu University College of Life and Health Sciences, 1200 Matsumoto, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880369

© 2016 公益社団法人日本生化学会



が特徴的に発現することが報告された<sup>23, 24)</sup>。

さらにメラノーマ患者を中心としたがん患者の末梢血Bリンパ球から抗体産生細胞をクローン化して、産生される抗体の特異性解析を行い、がん特異抗原を同定する試みが展開された。その中から、ヒト抗GD3抗体、抗GM3抗体、抗GM2/GD2抗体等が樹立された<sup>25-27)</sup>。すなわち、これらのガングリオシドがメラノーマ患者の免疫系に認識されて抗体産生を誘導することが示唆された。

一方、これらの「自己抗体」の中には、異種糖鎖抗原を認識するものがあることが明らかになってきた。異種抗原に対する抗体でHD (Hanganutziu-Deicher) 抗体とも称され、もともと毒素等に対する治療用血清 (ウマ) などを複数回投与したヒトに生成される「異好抗体」として知られていた。このような異好抗体が認識する「異好抗原」がいくつかのがん細胞にも発現するとの報告が相次いでなされていた<sup>28)</sup>。メラノーマ患者Bリンパ球が産生するヒト抗体に、ウシ胎仔血清の存在下で培養した細胞にのみ反応する抗体が存在することがわかり、その正体に興味を持ったが、結局、ウシ胎仔血清に含まれるN-グリコリルノイラミン酸 (NeuGc) 型GM3が直接に培養細胞膜に取り込まれて再発現したNeuGc-GM3に反応する抗体、および、NeuGc型GM3がいったんメラノーマ細胞に取り込まれた後、GD3に鎖長伸長反応を受けたNeuAc-NeuGc-GD3が再発現した抗原に反応する抗体であることが明らかにされた<sup>29)</sup>。これらは、後にNeuAcを水酸化してNeuGcを合成する酵素 (実際にはCMP-NeuAcからCMP-NeuGc) のcDNA単離に基づくヒト酵素遺伝子の変異と不活化の事実<sup>30)</sup>により裏づけられることとなった。

#### 4. 糖脂質糖鎖によるがん悪性形質の制御

##### 1) ジシアル化糖脂質とモノシアル化糖脂質との対照的な制御機能

スフィンゴ糖脂質は脊椎動物のおおむねすべての細胞や組織に発現する普遍的分子群であるが、細胞や組織の分化、老化、がん化等の状態変化に伴ってダイナミックな変化を示すことが知られてきた。中でも、がん化に伴う特徴的ながん性糖鎖発現に関して、Hakomoriらから多くの報告がなされてきた<sup>31)</sup>。上記の腫瘍免疫学的な立場からも、多くのがん関連糖鎖の報告がなされ<sup>32, 33)</sup>、糖鎖発現の変化のメカニズム<sup>34)</sup>が解析されてきた。また、その中のいくつかはがんの免疫治療の標的と考えられてきた<sup>35)</sup>。しかしそれらのがん細胞における役割に関しては、糖鎖合成系の遺伝子が利用可能になってから、ようやく多くの説得力ある報告がなされてきた。

ガングリオシドはいくつかの神経外胚葉由来のがんや白血病のマーカーとして考えられてきたが<sup>36-39)</sup>、特にメラノーマにおけるGD3<sup>20, 23, 24)</sup>、神経芽細胞腫<sup>40, 41)</sup>、小細胞肺癌<sup>42, 43)</sup>、骨肉腫<sup>44)</sup>、乳がん<sup>45)</sup>そして転移性メラノーマ<sup>46)</sup>におけるGD2が、がんの悪性形質を増強することが

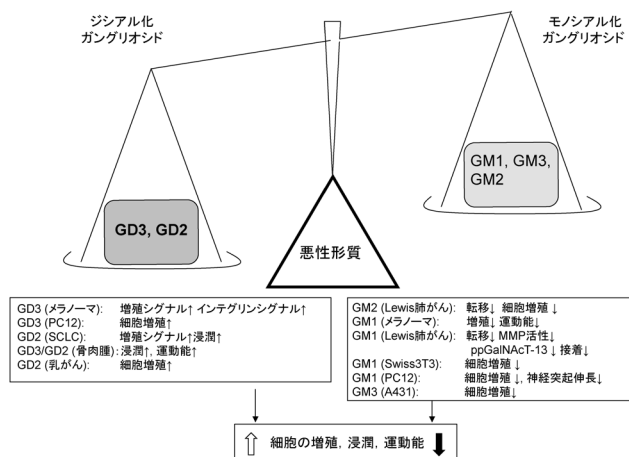


図2 ジシアル化糖脂質とモノシアル化糖脂質のがん形質制御様式

ジシアル化糖脂質は、シアル酸が連結して結合する構造を含む。

示されてきた。一方、GM3やGM1等のモノシアル化ガングリオシドはがんの悪性形質の抑制に働くことが<sup>47)</sup>報告されてきた (図2)。この、シアル酸の2個と1個の対照的な作用の違いのメカニズムはまだ明らかでないが、脂質ラフトまたはglycolipid-enriched microdomain (GEM)/ラフトにおけるスフィンゴ糖脂質の機能にシアル酸の数が大きく関わっていることが想定される<sup>48)</sup>。

##### 2) PC12細胞の増殖, 分化に対する対照的な役割

ラットの褐色細胞腫由来PC12細胞に対して糖鎖リモデリングを行い、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) に対する反応の変化を解析した。PC12はNGF刺激に対してRas/Raf/MEK/MAPKシグナルを介して神経突起の伸長を示す<sup>49)</sup>ため、神経分化のシグナル解析によく利用されてきた<sup>50)</sup>。また、血清除去によってPC12細胞がアポトーシスを起こすときにGM1を添加すると細胞死を防止できることから、その神経栄養因子様の活性が期待されてきた<sup>51)</sup>。また、NGFによる分化反応を促進することも報告された<sup>52)</sup>。これらの外来性ガングリオシドの効果に対して、我々はcDNA導入による内因性糖脂質の増殖・分化調節機能を解析した。結果として、GM1/GD1b/GA1合成酵素遺伝子<sup>11)</sup>の導入では、NGFに不応性となり<sup>53)</sup>、NGF受容体チロシンキナーゼであるTrkAおよび下流分子の活性化を認めなかった。さらにTrkAおよび他の関連シグナル分子が脂質ラフトから外方に移行した。おそらく、GM1レベルが過剰に亢進したことが、前報<sup>51, 52)</sup>との違いの要因と考えられた。すなわち、GM1の発現レベルが重要と考えられる。一方、GD3合成酵素cDNA<sup>9)</sup>の導入では、TrkAおよびErk1/2の恒常的活性化とNGF不応性が示され<sup>54)</sup>、異常増殖も認められた。これらの結果は、GD3が優位に発現する神経幹細胞の状態を反映しているのかもしれない<sup>55)</sup>。さらに、ガングリオシドが細胞のシグナルを制御して分化・増殖等の細胞運命をコントロールすることを示した。



### 3) ジシアル化ガングリオシドはさまざまながん細胞の悪性形質を増強する

GD3やGD2（またはGM2）はメラノーマ関連抗原と考えられてきた<sup>56)</sup>。これらに対してマウスモノクローナル抗体のみならず<sup>20, 57)</sup>、ヒト由来抗体も<sup>25, 58)</sup>作製された。さらに、上述した糖転移酵素cDNAを用いたガングリオシドの機能解析が展開され<sup>59)</sup>たが、最初のGD3発現によるシグナル活性化の報告は、2005年に発表された<sup>60)</sup>。GD3欠損メラノーマ株SK-MEL-28にGD3合成酵素cDNAを導入することにより作製したトランスフェクタントを用いて、GD3発現下でチロシンリン酸化を受ける分子を探索した。その結果、アダプター分子、p130Casおよびpaxillinが同定された<sup>60)</sup>。さらに、focal adhesion kinase (FAK)もGD3発現下で活性化される重要分子として報告された<sup>61)</sup>。一方、SrcファミリーキナーゼYesがGD3発現下で恒常的に活性化されることが判明し<sup>62)</sup>、これらの分子が細胞膜上で分子複合体を形成することも明らかにされた<sup>63)</sup>。よって、これらの分子がメラノーマ治療の分子標的となりうることを示されている<sup>64)</sup>。これらの増殖因子／受容体を介するシグナルに加えて、細胞接着を介するシグナルもGD3発現下で増強するとともに<sup>65)</sup>、p130Cas、FAKおよびpaxillinの活性化が接着シグナル存在下でのみ誘導されることが示された<sup>66)</sup>。また、血清刺激時に、GD3発現下でのみインテグリンが脂質ラフトに移行しうることを示され、GD3とインテグリン、その他のシグナル分子が脂質ラフトで協調して悪性形質を増強するシグナルの生成に働くことが明らかになった。興味深いことに、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor : HGF) 受容体cMETは脂質ラフトに局在しないけれども、接着シグナルと協調してAktの活性化に働くことが示され<sup>67)</sup>、ラフト内外のシグナルの収斂が悪性形質の増強に働くことも明らかにされた。これらの概要を図3に示す。

次にガングリオシドGD2に関して、いくつかの悪性腫瘍における機能解析の結果を列記する。まず、小細胞肺

がん (SCLC) では、細胞株および患者の肺がん組織においてGD2の発現を認める。非小細胞肺がん (NSCLC) 細胞では主にGM2が発現することはすでに報告があったが<sup>68, 69)</sup>、SCLCの場合、GD3合成酵素が特徴的に発現することで、GD2の発現がみられた<sup>42)</sup>。興味深い点は、抗GD2抗体の反応によってFAKのチロシンリン酸化が減少して、アノイクシ (anoikis, 細胞が足場を失ったことで誘導される細胞死のこと) に基づくアポトーシスが誘導されることであった<sup>70)</sup>。この結果は、単なる抗体の結合のみでがん細胞の死を誘発できることを示し、抗GD2抗体のSCLCの治療応用に大きな期待を抱かせるものである。この抗体と化学療法剤の併用療法も良好な効果を示し、有望であることがわかった<sup>71)</sup>。

また、GD2は乳がんが発現すると増殖度や浸潤度が亢進することが示された<sup>72)</sup>。最近、GD2が乳がんの幹細胞のマーカーとなりうることが報告された<sup>73)</sup>。GD2の作用機構として、HGF受容体cMETの活性化が示された<sup>72)</sup>。一方メラノーマではGD3の発現がcMETを活性化することはなかった<sup>67)</sup>。よって、ジシアル化糖脂質の作用機構は、細胞株の種類によって異なることが示唆される。メラノーマにおけるGD2発現の影響に関しては、現在検討中である。

骨肉腫においては、さらにガングリオシド発現の効果に違いがあることがわかった。以前に報告されたように<sup>44)</sup>、多くの骨肉腫細胞株がGD2を発現する。骨肉腫細胞におけるジシアル化糖脂質の発現の影響を検討した結果、GD2/GD3の発現が細胞の浸潤性と移動度を増強し、またFAK、Lynの活性化を惹起して共通のターゲットであるpaxillinの活性化に至った。FAKとLynを同時にノックダウンすると、paxillinのリン酸化と細胞の浸潤性および移動性が完全に抑制された。これらのことから、骨肉腫では二つのシグナル系が同時に併行して活性化されることが示され、メラノーマのGD3のように細胞増殖がジシアル化糖脂質によって亢進することは示されなかった<sup>60)</sup>。

これらの差異に加えて、GD3/GD2発現が腫瘍形質に及

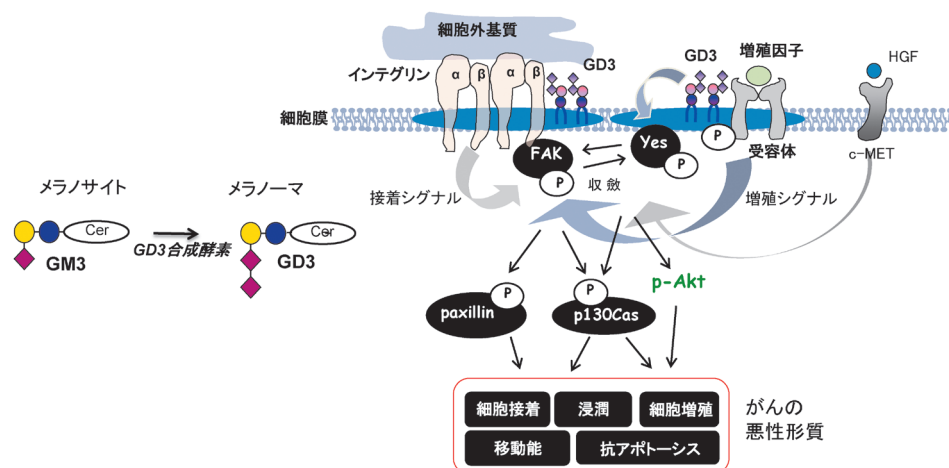


図3 メラノーマにおけるGD3ガングリオシドのシグナル制御機構の概要

増殖因子／受容体からのシグナルと接着受容体からのシグナルが収斂してがん形質を増強する。凡例は図1参照。

ばす効果における興味深い違いが、RT-CES (real-time cell electronic sensing, 金の電極上に細胞が接地することで起こる電気抵抗を経時的に測定することで、細胞接着度や進展度をリアルタイムに観察する装置、方法) にて測定した細胞接着において観察された。ある骨肉腫細胞株の四つの糖鎖発現タイプ (GD3+, GD2+, GD3+/GD2+, GD2-/GD3-) に関して、表現型とシグナル解析の結果を照合すると、GD3+/GD2+細胞はまったく細胞接着を示さなかったのに対して、「接着実験」中の細胞抽出液を用いたイムノプロットで、paxillinの最も強いリン酸化が認められた。つまり、paxillinのリン酸化の強さと細胞接着度が正反対の関係を示したことは、メラノーマの場合と対照的で<sup>66)</sup> 興味深い。今のところ説明が困難である<sup>74)</sup>。

神経芽細胞腫においては、GD2に対する抗体治療が広く試みられてきた。もっぱらヒト/マウスのキメラ抗体あるいはマウス抗体3F8が使用されてきたが、最近、サイトカイン<sup>75)</sup> あるいは放射線との併用<sup>76)</sup> も試みられている。主に寛解時に応用されて、5年生存率や疾患非再発期間延長の効果が報告されている<sup>77, 78)</sup>。

#### 4) がんの悪性形質に対するモノシアル化ガングリオシドの抑制作用

最初にGM1によるがん形質の抑制機能を観察したのは、マウスSwiss3T3細胞である。GM1合成酵素cDNA導入細胞は血小板由来増殖因子 (platelet-derived growth factor: PDGF) に対する増殖反応が低下しており<sup>79)</sup>、PDGF受容体の脂質ラフトからラフト外への移行が認められた。同時に、PDGF受容体のチロシンリン酸化レベルの低下も認められ、GM1によるシグナル抑制と考えられた。

ヒトの細胞においては、メラノーマ細胞株BDを用いた解析が詳細に報告された<sup>80)</sup>。GM1合成酵素の過剰発現細胞では、細胞増殖と浸潤性の低下がみられた。GM1、GD1bの新規発現に伴って、脂質ラフトに大部分局在していたGD3が非ラフト画分に分散する傾向を認めた。興味深いことに、GM1合成酵素cDNA導入株においては、脂質ラフトにおける飽和脂肪酸含有ガングリオシドの比率が低下した。GM1と同様に脂質ラフトのマーカーとして頻用されているcaveolin-1のcDNA導入メラノーマ細胞株でも、GD3の細胞内局在に変化が認められたこと<sup>81)</sup> は大変興味深い。さらに、不飽和脂肪酸を含むGD3の比率が、非ラフト画分で増加した。すなわち、GM1とcaveolin-1はともに、脂質ラフトを介して伝達されるシグナルの抑制に働くと同時に、糖脂質の脂肪酸の飽和/不飽和の比を変化させて細胞内の局在パターンを調節しているように思われる。これらの調節の詳細なメカニズムの解明が待たれる。

#### 5) モノシアル化ガングリオシドによるマウスLewis肺がんの転移性抑制

がんの転移はがん治療における最大の難問となっている。転移の克服が可能になれば、がんの治療成績は飛躍的

に上昇するであろう<sup>82, 83)</sup>。スフィンゴ糖脂質が直接あるいは間接的にがんの転移に関わるとの報告が以前よりなされているが、そのメカニズムは不明である。がんの転移は多くのステップからなっており<sup>84)</sup>、単純な*in vitro*の実験系では解析が困難である。我々は糖脂質モデリングを行ったマウス肺がんモデル<sup>85)</sup>を用いて、糖鎖の転移への関与を検討してきた。まず、GM2/GD2合成酵素遺伝子導入細胞では、肺がん転移が抑制されることがわかった<sup>86)</sup>。FAKのリン酸化レベルの低下が認められ、GM1による接着シグナルの抑制機能が示された。

そこで、低転移性Lewis肺がん亜株を用いて、繰り返し注射 (静注、皮下注) による実験的高転移性亜株をいくつか樹立し、低転移性株と比較することで転移関連遺伝子の同定を試みた。まず、主な細胞膜発現分子の中で唯一明らかな変化が認められたのは、高転移株におけるガングリオシドGM1の発現低下であった<sup>87)</sup>。この事実から、GM1ががん転移を抑制することが示唆された。実際にGM1合成酵素を発現抑制すると、GM1低発現Lewis亜株は高転移性を示すことがわかった。すなわち、GM1発現の減少によりMMP-9やインテグリンが脂質ラフトに移行して、MMP-9の分泌と活性化を促進することが示された<sup>87)</sup>。

これらの結果より、GM1およびGM1合成酵素が主な膜受容体の局在を変化させ脂質ラフトにおけるその機能を修飾することでがん形質を抑制することが明らかになった<sup>88)</sup>。しかし、GM1の作用メカニズムはよくわかっていない。

さらに、Lewis肺がん細胞の高転移、低転移亜株を用いたDNAアレイ解析から、我々は転移に関わる糖転移酵素、ppGalAc-T13 (T13) を見つけ出した。このアレイ解析においては、GM1高発現 (低転移) 亜株と低発現 (高転移) 亜株との遺伝子発現プロファイル比較にも部分的に基づいたシステムでなされたので、GM1発現により制御される遺伝子群が含まれた<sup>89)</sup>。さらに、他の基準で高転移、低転移亜株の間の比較を行って、双方で重複して同じ挙動を示す遺伝子をピックアップした。その中で、T13がGM1合成酵素発現抑制細胞、リンパ節高転移細胞亜株に共通して発現が亢進する遺伝子として選択された (図4)。T13はO型糖鎖の合成開始点でGalNAc転移に働くppGalNAc-Tのファミリーメンバーである<sup>90)</sup>。20メンバーのうち16遺伝子に酵素機能が確認されている<sup>91)</sup>。T13は正常組織では脳に選択的に発現していた<sup>90)</sup>。T13は三量体Tn抗原構造を合成することが大きな特徴である。Tn抗原自身は最も有名な腫瘍関連糖鎖であるが<sup>92, 93)</sup>、その具体的な作用機構はよくわかっておらず、またがん転移における役割も不明であった。

三量体Tn構造は1989年に大腸がん細胞株で発見され<sup>94)</sup>、大腸がんの悪性形質に関わることが報告された<sup>95)</sup>。さらに我々は代表的な三量体Tnのキャリアー分子としてシンデカン1を同定した<sup>96)</sup>。T13 cDNA導入細胞で、インテグリン依存性にファイブロネクチンへの細胞接着が著

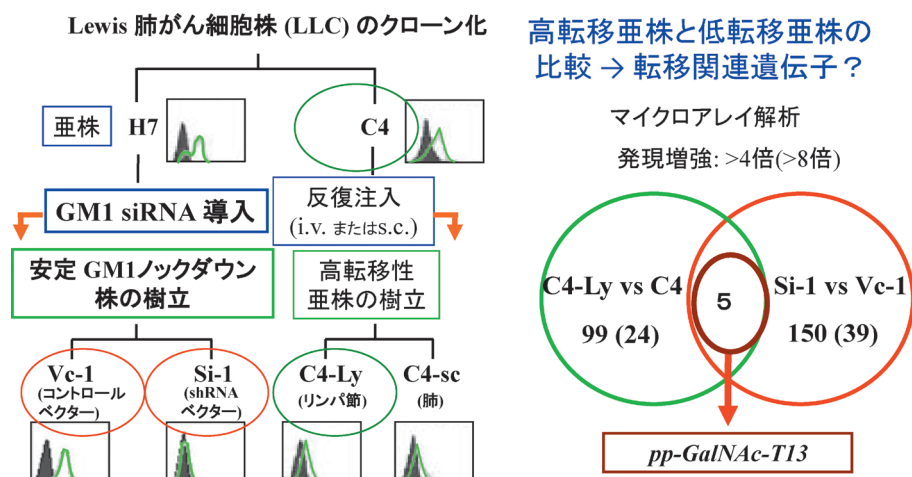


図4 DNAマイクロアレイによるがん転移関連遺伝子の探索  
複数の高転移/低転移性細胞の比較結果を融合して、共通の転移関連分子を探索した。

明に亢進した<sup>96)</sup>ことから、三量体Tnを介するシンデカン1の結合によってインテグリンの機能が大きく増強されることが示唆された。さらに、高転移株においては、三量体Tn結合シンデカン1, MMP-9, インテグリン $\beta 1/\alpha 5$ の三者の複合体が脂質ラフトで形成され、強い細胞接着による転移の促進が起こることが判明した。インテグリンを介するシグナル伝達に関しては多くの報告がある<sup>97-100)</sup>。細胞外基質に細胞が接着したときに、FAKやSrcファミリーの活性化とp130Casやpaxillinの活性化が続いて起こる<sup>97)</sup>。Lewis肺がんの場合、T13の発現下でFAKのリン酸化と引き続きpaxillinのリン酸化が観察された。

結局、GM1合成酵素遺伝子のノックダウンでT13の発現亢進が誘導されたことから、GM1を介するシグナルがT13遺伝子の発現制御に働くことが示唆されたが、その機構はまだわかっていない。また、その他のヒトがんにおけるT13の役割に関しては、神経芽細胞腫の骨髄転移における高発現の報告<sup>101)</sup>以外には報告がない。

## 5. 脳神経系におけるガングリオシドの機能解析——ノックアウトマウスが示したもの

冒頭で述べたように、スフィンゴ糖脂質は主に脳神経系を対象にして研究されてきた。多くの場合、神経組織に発現する糖脂質の生化学的プロファイリング、あるいは培養神経系細胞に対する糖脂質添加の効果を観察することが主な手法となっていた<sup>102)</sup>。スフィンゴ糖脂質の糖鎖合成系酵素のcDNAが操作可能となって、遺伝子的糖鎖機能解析が大々的に展開されてきたが、中でも酵素遺伝子のノックアウト(KO)に基づく一群の糖脂質欠損マウスの表現型の解析が、脳神経系に限らず生体内の役割を端的に示した<sup>15)</sup>。しかし多くの場合、これらのKOマウスの表現型は期待されたよりも異常が軽度なことが多く、真に生体内の機能を反映しているのかは疑問が残ったままである<sup>16)</sup>。ここでは、我々が解析してきたいくつかのKOマウスの

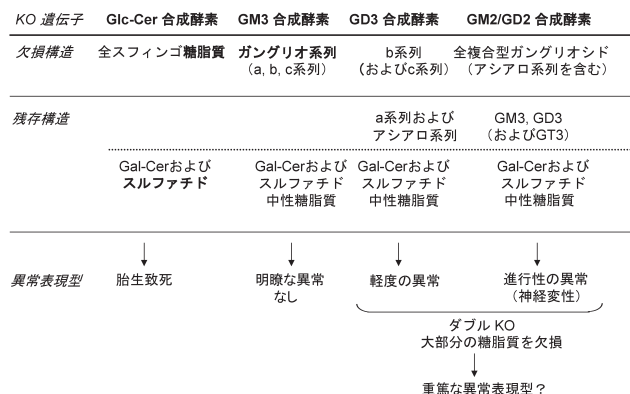


図5 ノックアウトマウスにおける欠損糖脂質と残存構造による機能代償  
ノックアウトマウスで欠損する糖脂質と残存する糖脂質の分子種の概要。

中、個々の単一遺伝子の表現型についてはまたの機会に譲ることにして、GM3のみを発現する複合(ダブル)KOマウスにみられた神経系の異常を中心にガングリオシドの生体内機能とその作用機構についてまとめた。

### 1) ダブルノックアウトが示したガングリオシドの抗炎症機能

図5に示すように、個々のKOマウスにおいて、残存糖脂質が欠損糖脂質の機能を代償することで、異常表現型がより軽減されている可能性が強く疑われた。そこで、残存糖脂質を極力削減するために、複合型KOマウスを作製して解析した。GD3合成酵素, GM2/GD2合成酵素の両遺伝子を欠損するダブルKO(DKO)マウスは、実際にGM3のみを発現した<sup>103)</sup>が、出生時には特別の異常は認めなかった。しかし生後12週後から原因不明の突然死を示すとともに、顔面や頸部に難治性の皮膚損傷を呈した。機械刺激に対する知覚低下が皮膚損傷の引きがねになり、また、比較的若年期から始まる神経変性が知覚異常に反映されると考えられた<sup>103)</sup>。しかし外国のグループが報告したよ



うな聴覚性けいれんと突然死は認められなかった<sup>104)</sup>。これらの解析結果から、GM3の存在のみでほとんど正常の神経系組織形成と出生、そしてある時点までの発達が可能であるが、正常の形態と機能の維持には正しいガングリオシドの構成が必要なが示唆された。DKOにおける神経変性の原因究明の結果、健全な神経組織の維持のためには、適切なガングリオシド組成を有する脂質ラフトが重要であることが示された<sup>105, 106)</sup>。

DKOマウスの神経変性に対する生体反応を明らかにするために、DKOマウスと野生型マウスの神経組織における遺伝子発現プロファイル比較を行った結果、DKOにおける炎症・免疫関連遺伝子の発現亢進が認められた。特に、補体系成分の遺伝子が系統的に発現上昇しており、神経変性の要因としての炎症反応がクローズアップされた。この点は、DKOマウスとC3欠損マウスの交配によって、炎症反応および神経変性が大きく減弱したことから裏づけられた<sup>105)</sup>。

## 2) ガングリオシドによる中枢神経系の健全性維持のメカニズム

DKOマウスの重篤な神経変性メカニズムの解析から、ガングリオシドによる補体系の制御機能が示され<sup>103, 105)</sup>、細胞膜ミクロドメインに主に存在するガングリオシドが、補体活性を制御して炎症と神経変性を抑制することが判明した<sup>107)</sup>。ガングリオシド欠損が補体関連遺伝子の発現を亢進させるとともに、アストロサイトの増殖とミクログリアの集簇を誘導することも示された。これらの炎症・変性の重症度は、欠損するガングリオシド構造の規模におおまかに相関することがわかった。さて、ミクロドメイン局在分子の中で、GPI (glycosylphosphatidylinositol)-アンカー分子であるDAFやCD59, NCAMがガングリオシド欠損の程度に比例した形で脂質ラフトから離散する傾向を示すことがわかったとともに、脂質ラフトマーカである flotillin-1 さえもラフト画分から離散することが判明した。すなわち、ガングリオシド欠損により脂質ラフトの構造が崩壊すること、そしてガングリオシド欠損の程度に併行してその崩壊度が決まることが示された (図6)<sup>106, 108)</sup>。

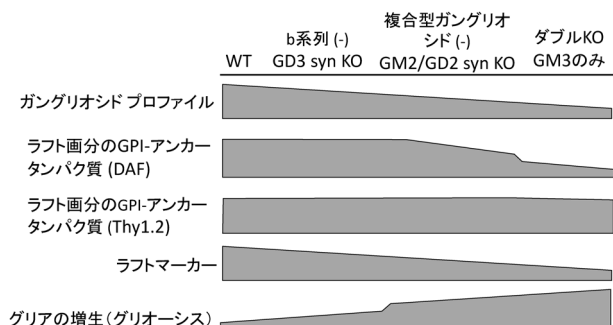


図6 各ノックアウトによる欠損糖鎖構造とラフトおよび神経系異常の相関

ノックアウトで欠損する構造体の範囲が大きいくほどラフトの異常が著明になり、神経系の異常も重篤になる。

## 3) スフィンゴ糖脂質の脂質ラフトの構造・機能の維持機能とヒトの神経変性

DKOマウスでみられた神経炎症性反応は、アルツハイマー病やパーキンソン病等のヒト神経変性症にみられる現象によく似ている<sup>109, 110)</sup>。これらの疾患にみられる神経変性はしばしば自己免疫反応に関連するが、トリプルKOマウスの解析から示唆されるように、補体成分の抑制等免疫抑制による治療的試みが行われている<sup>111, 112)</sup>。さらに、これらの疾患の原因と思われる分子に対する抗体投与やワクチン治療が病理像や症状の改善につながるとの報告<sup>113, 114)</sup>もみられる。

これまでの脂質ラフトの解析のほとんどは培養細胞を用いて行われてきて<sup>115, 116)</sup>おり、実験動物での例はきわめてまれである<sup>117)</sup>。ここで述べた脂質ラフトの性状や機能解析は実験動物の組織を用いて行われて、新発見が得られており<sup>105-108)</sup>、生体内の脂質ラフトの詳細な解析がより重要な知見を提供しうることを示した。結論としては、KOマウスが示した異常表現型の多くは、スフィンゴ糖脂質の異常に基づく脂質ラフトの構築と機能の異常によるものと考えてさしつかえないであろう。

## 6. 結論と今後の展開

### 1) スフィンゴ糖脂質の分子構造の特性と動態および作用機構

いくつかのスフィンゴ糖脂質合成酵素遺伝子KOマウスの解析結果から、その機能は予想したよりも複雑で、かつ多様な機能を発揮しているものと考えられる。スフィンゴ糖脂質糖鎖の脂質ラフトにおける神経組織の維持機能として、大別して2種類の役割があると考えられる。一つ目は、細胞膜環境の基礎的な基盤維持の役割であり、他の糖脂質で代償が可能である。二つ目は、他の糖鎖化合物では肩代わりが不可能な固有の機能である。たとえば、GM3合成酵素KOマウスでは、おそらくアシアロ系ガングリオシドの代償作用によって、形態的にも機能的にもほとんど異常表現型が認められなかった<sup>118)</sup>。すなわち、いくつかの糖脂質機能は他の糖脂質でも機能の肩代わりが可能であるが、ある糖脂質の機能は代償が不能であり、その欠損によって、KOマウス群の異常表現型が検出されることになると考えられる。このような場合に、各々の糖脂質に特異的なリガンド分子が存在して、その相互作用が固有の機能を生成することが想定される<sup>115, 119)</sup>。

### 2) 脂質ラフトにおける局在と脂質ラフトの実体

がん細胞や神経細胞における脂質ラフトの重要性の認識はますます高まってきた<sup>114, 115, 119, 120)</sup>。脂質ラフトの機能の中でも、シグナル伝達の制御機能が最もよく検討されてきた。特に脂質ラフトにおけるタンパク質間やタンパク質と脂質との相互作用の分子機構は、がんおよび神経系の生物学・医学研究においてきわめて興味深くまた重要な問題で

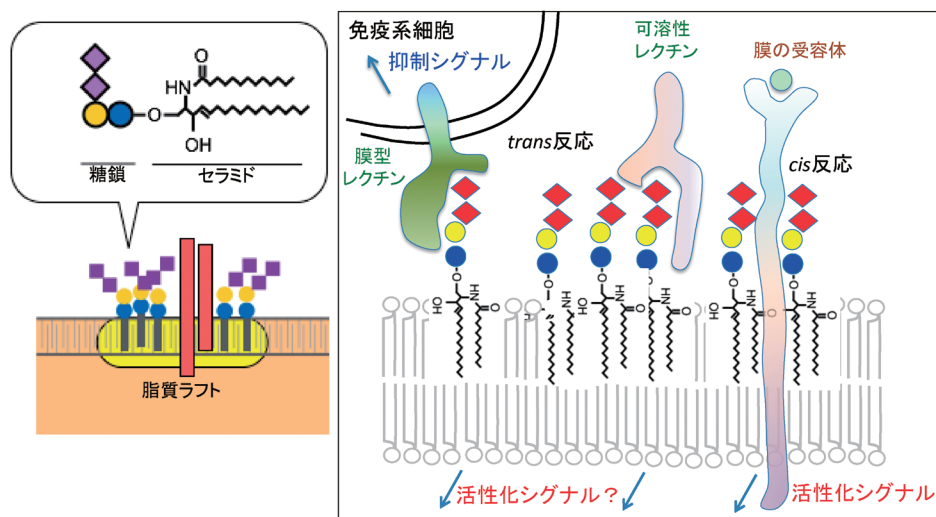


図7 スフィンゴ糖脂質と相互作用分子とのさまざまな反応様式

細胞膜上で糖脂質に側方に相互作用する (*cis*) 受容体分子群と、対側から反応する (*trans*) 分子群が、さまざまな様式で機能修飾を受ける。凡例は図1参照。

ある<sup>121, 122)</sup>。現在、細胞膜上でガングリオシドが受容体タンパク質と相互作用する詳細を、高感度の単分子イメージングで観察できるようになっており<sup>123, 124)</sup>、今後のガングリオシド糖鎖による脂質ラフトの機能制御のメカニズムを明らかにする上できわめて有効な解析手法となりつつある<sup>125)</sup>。

さらに、スフィンゴ糖脂質と微小環境におけるニッチェとの相互作用に関しても、ガングリオシドの関与が明らかになりつつある<sup>126)</sup>。また、微小ベジクル<sup>127)</sup>によるガングリオシドの細胞間輸送も想定されており、悪性転化した細胞や変性細胞の周囲の環境要因を考える中でも、糖鎖発現の変化について注目しつつ解析を進める必要がある。一方、同じ細胞膜上で *cis* 反応としてガングリオシドが会合して機能修飾を受ける分子群とともに、可溶性あるいは他の細胞膜上に発現する糖鎖認識分子との *trans* 反応の解析もダイナミックな展開を見せており<sup>128)</sup>、微小環境との相互作用の包括的な理解の進展が期待される (図7)。

今回の総説では、中性糖脂質等、ガングリオシド以外のスフィンゴ糖脂質に関して述べなかったが、これまで知られていなかった独自の機能、特に炎症の制御における役割が明らかになってきた<sup>129)</sup>。さらに、ヒトのガングリオシド合成酵素の遺伝子変異に基づく疾患が報告されつつあり<sup>130)</sup>、これらも含めて、スフィンゴ糖脂質の縦横無尽の活躍ぶりを精緻に観察して、その実体を明らかにするために、あらたな挑戦の可能性が開けていると感じるこのごろである。

## 謝辞

この総説で紹介しました我々のグループの結果は、多くの共同研究者、研究協力者、研究補助、事務補助の皆様の努力とご協力の賜物です。心より感謝申し上げます。また、長年、研究を支えていただいた、文部科学省、経産省

(NEDO)、厚労省および諸財団のご援助に深謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Klenk, E., Vater, W., & Bartsch, G. (1957) *J. Neurochem.*, **1**, 203–206.
- 2) Hakomori, S. (1985) *Cancer Res.*, **45**, 2405–2414.
- 3) Handa, S. & Yamakawa, T. (1964) *Jpn. J. Exp. Med.*, **34**, 293–304.
- 4) Narimatsu, H., Sinha, S., Brew, K., Okayama, H., & Qasba, P.K. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4720–4724.
- 5) Weinstein, J., Lee, E.U., McEntee, K., Lai, P.H., & Paulson, J.C. (1987) *J. Biol. Chem.*, **262**, 17735–17743.
- 6) Kukowska-Latallo, J.F., Larsen, R.D., Nair, R.P., & Lowe, J.B. (1990) *Genes Dev.*, **4**, 1288–1303.
- 7) Nishikawa, A., Ihara, Y., Hatakeyama, M., Kangawa, K., & Taniguchi, N. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 18199–18204.
- 8) Nagata, Y., Yamashiro, S., Yodoi, J., Lloyd, K.O., Shiku, H., & Furukawa, K. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 12082–12089.
- 9) Haraguchi, M., Yamashiro, S., Yamamoto, A., Furukawa, K., Takamiya, K., Lloyd, K.O., Shiku, H., & Furukawa, K. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 10455–10459.
- 10) Fukumoto, S., Miyazaki, H., Urano, T., Furukawa, K., & Furukawa, K. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 9271–9276.
- 11) Miyazaki, H., Fukumoto, S., Okada, M., Hasegawa, T., Furukawa, K., & Furukawa, K. (1997) *J. Biol. Chem.*, **272**, 24794–24799.
- 12) Kojima, Y., Fukumoto, S., Furukawa, K., Okajima, T., Wiels, J., Yokoyama, K., Suzuki, Y., Ohta, M., & Furukawa, K. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 15152–15156.
- 13) Takamiya, K., Yamamoto, A., Furukawa, K., Yamashiro, S., Shin, M., Okada, M., Fukumoto, S., Haraguchi, M., Takedam, N., Fujimura, K., Sakae, M., Kishikawa, M., Shiku, H., Furukawa, K., & Aizawa, S. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 10662–10667.
- 14) Takamiya, K., Yamamoto, A., Furukawa, K., Zhao, J., Fukumoto, S., Yamashiro, S., Okada, M., Haraguchi, M., Shin, M., Kishikawa, M., Shiku, H., Aizawa, S., & Furukawa, K. (1998)



- Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 12147–12152.
- 15) Furukawa, K., Takamiya, K., Okada, M., Inoue, M., Fukumoto, S., & Furukawa, K. (2001) *Biochim. Biophys. Acta*, **1525**, 1–12.
  - 16) Furukawa, K., Tokuda, N., Okuda, T., Tajima, O., & Furukawa, K. (2004) *Semin. Cell Dev. Biol.*, **15**, 389–396.
  - 17) Watanabe, T., Pukel, C.S., Takeyama, H., Lloyd, K.O., Shiku, H., Li, L.T., Travassos, L.R., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1982) *J. Exp. Med.*, **156**, 1884–1889.
  - 18) Tai, T., Cahan, L.D., Paulson, J.C., Saxton, R.E., & Irie, R.F. (1984) *J. Natl. Cancer Inst.*, **73**, 627–633.
  - 19) Dippold, W.G., Lloyd, K.O., Li, L.T., Ikeda, H., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **77**, 6114–6118.
  - 20) Pukel, C.S., Lloyd, K.O., Travassos, L.R., Dippold, W.G., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1982) *J. Exp. Med.*, **155**, 1133–1147.
  - 21) Saarinen, U.M., Coccia, P.F., Gerson, S.L., Pelley, R., & Cheung, N.K. (1985) *Cancer Res.*, **45**, 5969–5975.
  - 22) Natoli, E.J. Jr., Livingston, P.O., Pukel, C.S., Lloyd, K.O., Wiegandt, H., Szalay, J., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 4116–4120.
  - 23) Portoukalian, J., Zwingelstein, G., & Doré, J.F. (1979) *Eur. J. Biochem.*, **94**, 19–23.
  - 24) Calbia, J.M., Yu, R.K., Macaela, L.J., Kirkwood, J.M., & Varga, J.M. (1984) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **120**, 500–504.
  - 25) Yamaguchi, H., Furukawa, K., Fortunato, S.R., Livingston, P.O., Lloyd, K.O., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 2416–2420.
  - 26) Furukawa, K., Yamaguchi, H., Oettgen, H.F., Old, L.J., & Lloyd, K.O. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 18507–18512.
  - 27) Yamaguchi, H., Furukawa, K., Fortunato, S.R., Livingston, P.O., Lloyd, K.O., Oettgen, H.F., & Old, L.J. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 3333–3337.
  - 28) Kobayashi, T., Yokoyama, I., Suzuki, A., Abe, M., Hayashi, S., Matsuda, H., Morozumi, K., Breimer, M.E., Rydberg, L., Groth, C.G., Tibell, A., Korsgren, O., Takagi, H., & Nakao, A. (2000) *Xenotransplantation*, **7**, 177–180.
  - 29) Furukawa, K., Thampoe, I.J., Yamaguchi, H., & Lloyd, K.O. (1989) *J. Immunol.*, **142**, 848–854.
  - 30) Kawano, T., Koyama, S., Takematsu, H., Kozutsumi, Y., Kawasaki, H., Kawashima, S., Kawasaki, T., & Suzuki, A. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 16458–16463.
  - 31) Hakomori, S. & Handa, K. (2002) *FEBS Lett.*, **531**, 88–92.
  - 32) Aksoy, N. & Akinci, O.F. (2004) *Macromol. Biosci.*, **4**, 483–496.
  - 33) Brockhausen, I. (1999) *Biochim. Biophys. Acta*, **1473**, 67–95.
  - 34) Dall'Olio, F., Malagolini, N., Trinchera, M., & Chiricolo, M. (2012) *Front. Biosci.*, **17**, 670–699.
  - 35) Durrant, L.G., Noble, P., & Spendlove, I. (2012) *Clin. Exp. Immunol.*, **167**, 206–215.
  - 36) Old, L.J. (1981) *Cancer Res.*, **41**, 361–375.
  - 37) Merritt, W.D., Casper, J.T., Lauer, S.J., & Reaman, G.H. (1987) *Cancer Res.*, **47**, 1724–1730.
  - 38) Siddiqui, B., Buehler, J., DeGregorio, M.W., & Macher, B.A. (1984) *Cancer Res.*, **44**, 5262–5265.
  - 39) Furukawa, K., Akagi, T., Nagata, Y., Yamada, Y., Shimotohno, K., Cheung, N.K., Shiku, H., & Furukawa, K. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 1972–1976.
  - 40) Saito, M., Yu, R.K., & Cheung, N.K. (1985) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **127**, 1–7.
  - 41) Heiner, J.P., Miraldi, F., Kallick, S., Makley, J., Neely, J., Smith-Mensah, W.H., & Cheung, N.K. (1987) *Cancer Res.*, **47**, 5377–5381.
  - 42) Yoshida, S., Fukumoto, S., Kawaguchi, H., Sato, S., Ueda, R., & Furukawa, K. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 4244–4252.
  - 43) Cheresch, D.A., Rosenberg, J., Mujoo, K., Hirschowitz, L., & Reisfeld, R.A. (1986) *Cancer Res.*, **46**, 5112–5118.
  - 44) Shibuya, H., Hamamura, K., Hotta, H., Matsumoto, Y., Nishida, Y., Hattori, H., Furukawa, K., Ueda, M., & Furukawa, K. (2012) *Cancer Sci.*, **103**, 1656–1664.
  - 45) Cazet, A., Lefebvre, J., Adriaenssens, E., Julien, S., Bobowski, M., Grigoriadis, A., Tutt, A., Tulasne, D., Le Bourhis, X., & Delannoy, P. (2010) *Mol. Cancer Res.*, **8**, 1526–1535.
  - 46) Thurin, J., Thurin, M., Herlyn, M., Elder, D.E., Steplewski, Z., Clark, W.H. Jr., & Koprowski, H. (1986) *FEBS Lett.*, **208**, 17–22.
  - 47) Furukawa, K., Ohkawa, Y., Yamauchi, Y., Hamamura, K., Ohmi, Y., & Furukawa, K. (2011) *J. Biochem.*, **151**, 573–578.
  - 48) Hakomori, S., Yamamura, S., & Handa, A.K. (1998) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **845**, 1–10.
  - 49) Vaudry, D., Stork, P.J., Lazarovici, P., & Eiden, L.E. (2002) *Science*, **296**, 1648–1649.
  - 50) Greene, L.A. & Tischler, A.S. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 2424–2428.
  - 51) Ferrari, G., Anderson, B.L., Stephens, R.M., Kaplan, D.R., & Greene, L.A. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 3074–3080.
  - 52) Mutoh, T., Tokuda, A., Miyadaï, T., Hamaguchi, M., & Fujiki, N. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 5087–5091.
  - 53) Nishio, M., Fukumoto, S., Furukawa, K., Ichimura, A., Miyazaki, H., Kusunoki, S., Urano, T., & Furukawa, K. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 33368–33378.
  - 54) Fukumoto, S., Mutoh, T., Hasegawa, T., Miyazaki, H., Okada, M., Goto, G., Furukawa, K., Urano, T., & Furukawa, K. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 5832–5838.
  - 55) Yanagisawa, M., Taga, T., Nakamura, K., Ariga, T., & Yu, R.K. (2005) *J. Neurochem.*, **95**, 1311–1320.
  - 56) Lloyd, K.O. & Old, L.J. (1989) *Cancer Res.*, **49**, 3445–3451.
  - 57) Ravindranath, M.H., Tsuchida, T., Morton, D.L., Irie, R.F., & Ravindranas, G.G. (1999) *Cancer*, **67**, 3029–3035.
  - 58) Furukawa, K. & Lloyd, K.O. (1990) Human Melanoma: From Basic Research to Clinical Application (Ferrone, S., ed.), pp. 15–30, Springer, Heidelberg.
  - 59) Daniotti, J.L., Vilcaes, A.A., Torres Demichelis, V., Ruggiero, F.M., & Rodriguez-Walker, M. (2013) *Front. Oncol.*, **3**, 306.
  - 60) Hamamura, K., Furukawa, K., Hayashi, T., Hattori, T., Nakano, J., Nakashima, H., Okuda, T., Mizutani, H., Hattori, H., Ueda, M., Urano, T., Lloyd, K.O., & Furukawa, K. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 11041–11046.
  - 61) Hamamura, K., Tsuji, M., Ohkawa, Y., Nakashima, H., Miyazaki, S., Urano, T., Yamamoto, N., Ueda, M., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1780**, 513–519.
  - 62) Hamamura, K., Tsuji, M., Hotta, H., Ohkawa, Y., Takahashi, M., Shibuya, H., Nakashima, H., Yamauchi, Y., Hashimoto, N., Hattori, H., Ueda, M., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 18526–18537.
  - 63) Furukawa, K., Hamamura, K., Aixinjueluo, W., & Furukawa, K. (2006) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1086**, 185–198.
  - 64) Furukawa, K., Hamamura, K., Nakashima, H., & Furukawa, K. (2008) *Proteomics*, **8**, 3312–3316.
  - 65) Ohkawa, Y., Miyazaki, S., Miyata, M., Hamamura, K., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2008) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **373**, 14–19.
  - 66) Ohkawa, Y., Miyazaki, S., Hamamura, K., Kambe, M., Miyata, M., Tajima, O., Ohmi, Y., Yamauchi, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 27213–27223.

- 67) Furukawa, K., Kambe, M., Miyata, M., Ohkawa, Y., Tajima, O., & Furukawa, K. (2014) *Cancer Sci.*, **105**, 52–63.
- 68) Hanibuchi, M., Yano, S., Nishioka, Y., Yanagawa, H., & Sone, S. (1996) *Jpn. J. Cancer Res.*, **87**, 497–504.
- 69) Hanibuchi, M., Yano, S., Nishioka, Y., Yanagawa, H., & Sone, S. (1996) *Jpn. J. Cancer Res.*, **87**, 497–504.
- 70) Aixinjueluo, W., Furukawa, K., Zhang, Q., Hamamura, K., Tokuda, N., Yoshida, S., Ueda, R., & Furukawa, K. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 29828–29836.
- 71) Yoshida, S., Kawaguchi, H., Sato, S., Ueda, R., & Furukawa, K. (2002) *Jpn. J. Cancer Res.*, **93**, 816–824.
- 72) Sarkar, T.R., Battula, V.L., Werden, S.J., Vijay, G.V., Ramirez-Peña, E.Q., Taube, J.H., Chang, J.T., Miura, N., Porter, W., Sphyrin, N., Andreeff, M., & Mani, S.A. (2015) *Oncogene*, **34**, 2958–2967.
- 73) Battula, V.L., Shi, Y., Evans, K.W., Wang, R.Y., Spaeth, E.L., Jacamo, R.O., Guerra, R., Sahin, A.A., Marini, F.C., Hortobagyi, G., Mani, S.A., & Andreeff, M. (2012) *J. Clin. Invest.*, **122**, 2066–2078.
- 74) Furukawa, K., Hamamura, K., Ohkawa, Y., Ohmi, Y., & Furukawa, K. (2012) *Glycoconj. J.*, **29**, 579–584.
- 75) Fukuda, M., Horibe, K., & Furukawa, K. (1998) *Int. J. Mol. Med.*, **2**, 471–475.
- 76) Matthay, K.K., George, R.E., & Yu, A.L. (2012) *Clin. Cancer Res.*, **18**, 2740–2753.
- 77) Raffaghello, L., Marimpietri, D., Pagnan, G., Pastorino, F., Cosimo, E., Brignole, C., Ponzoni, M., & Montaldo, P.G. (2003) *Cancer Lett.*, **197**, 205–209.
- 78) Parsons, K., Bernhardt, B., & Strickland, B. (2013) *Ann. Pharmacother.*, **47**, 210–218.
- 79) Mitsuda, T., Furukawa, K., Fukumoto, S., Miyazaki, H., Urano, T., & Furukawa, K. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 11239–11246.
- 80) Dong, Y., Ikeda, K., Hamamura, K., Zhang, Q., Kondo, Y., Matsumoto, Y., Ohmi, Y., Yamauchi, Y., Furukawa, K., Taguchi, R., & Furukawa, K. (2010) *Cancer Sci.*, **101**, 2039–2047.
- 81) Nakashima, H., Hamamura, K., Houjou, T., Taguchi, R., Yamamoto, N., Mitsudo, K., Tohnai, I., Ueda, M., Urano, T., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2007) *Cancer Sci.*, **98**, 512–520.
- 82) Yilmaz, Y.E., Lawless, J.F., Andrulis, I.L., & Bull, S.B. (2013) *J. Clin. Oncol.*, **31**, 2047–2054.
- 83) Wang, J., Chen, J., Chen, X., Wang, B., Li, K., & Bi, J. (2011) *PLoS ONE*, **6**, e28844.
- 84) Meng, X., Zhong, J., Liu, S., Murray, M., & Gonzalez-Angulo, A.M. (2012) *Cancer Metastasis Rev.*, **31**, 247–268.
- 85) Takenaga, K. (1986) *Cancer Metastasis Rev.*, **5**, 67–75.
- 86) Chen, H.H., Fukumoto, S., Furukawa, K., Nakao, A., Akiyama, S., Urano, T., & Furukawa, K. (2003) *Int. J. Cancer*, **103**, 169–176.
- 87) Zhang, Q., Furukawa, K., Chen, H.H., Sakakibara, T., Urano, T., & Furukawa, K. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 18145–18155.
- 88) Furukawa, K., Matsumoto, Y., Zhang, Q., & Furukawa, K. (2015) *Sugar Chains—Decoding the Functions of Glycans* (Suzuki, T., Ohtsubo, K., Taniguchi, N., eds.), pp. 55–70, Springer, Tokyo.
- 89) Matsumoto, Y., Zhang, Q., Akita, K., Nakada, H., Hamamura, K., Tokuda, N., Tsuchida, A., Matsubara, T., Hori, T., Okajima, T., Furukawa, K., Urano, T., & Furukawa, K. (2012) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **419**, 7–13.
- 90) Zhang, Y., Iwasaki, H., Wang, H., Kudo, T., Kalka, T.B., Hennen, T., Kubota, T., Cheng, L., Inaba, N., Gotoh, M., Togayachi, A., Guo, J., Hisatomi, H., Nakajima, K., Nishihara, S., Nakamura, M., Marth, J.D., & Narimatsu, H. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 573–584.
- 91) Brooks, S.A., Carter, T.M., Bennett, E.P., Clausen, H., & Mandel, U. (2007) *Acta Histochem.*, **109**, 273–284.
- 92) Ju, T., Otto, V.I., & Cummings, R.D. (2011) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **50**, 1770–1791.
- 93) Ju, T., Wang, Y., Aryal, R.P., Lehoux, S.D., Ding, X., Kudelka, M.R., Cutler, C., Zeng, J., Wang, J., Sun, X., Heimbürg-Molinari, J., Smith, D.F., & Cummings, R.D. (2013) *Proteomics Clin. Appl.*, **7**, 618–631.
- 94) Matsumoto-Takasaki, A., Hanashima, S., Aoki, A., Yuasa, N., Ogawa, H., Sato, R., Kawakami, H., Mizuno, M., Nakada, H., Yamaguchi, Y., & Fujita-Yamaguchi, Y. (2012) *J. Biochem.*, **151**, 273–282.
- 95) Morita, N., Yajima, Y., Asanuma, H., Nakada, H., & Fujita-Yamaguchi, Y. (2009) *Biosci. Trends.*, **3**, 32–37.
- 96) Matsumoto, Y., Zhang, Q., Akita, K., Nakada, H., Hamamura, K., Tsuchida, A., Okajima, T., Furukawa, K., Urano, T., & Furukawa, K. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 24264–24276.
- 97) Margadant, C., Monsuur, H.N., Norman, J.C., & Sonnenberg, A. (2011) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **23**, 607–614.
- 98) Cabodi, S., del Pilar Camacho-Leal, M., Di Stefano, P., & DeFilippi, P. (2010) *Nat. Rev. Cancer*, **10**, 858–870.
- 99) Tringali, C., Lupo, B., Silvestri, I., Papini, N., Anastasia, L., Tettamanti, G., & Venerando, B. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 42835–42845.
- 100) Todeschini, A.R., Dos Santos, J.N., Handa, K., & Hakomori, S.I. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 8123–8133.
- 101) Berois, N., Blanc, E., Ripoché, H., Mergui, X., Trajtenberg, F., Cantais, S., Barrois, M., Dessen, P., Kågedal, B., Bénard, J., Osinaga, E., & Raguénez, G. (2006) *Clin. Chem.*, **52**, 1701–1712.
- 102) Schengrund, C.L. (1990) *Brain Res. Bull.*, **24**, 131–141.
- 103) Inoue, M., Fujii, Y., Furukawa, K., Okada, M., Okumura, K., Hayakawa, T., Furukawa, K., & Sugiura, Y. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 29881–29888.
- 104) Kawai, H., Allende, M.L., Wada, R., Kono, M., Sango, K., Deng, C., Miyakawa, T., Crawley, J.N., Werth, N., Bierfreund, U., Sandhoff, K., & Proia, R.L. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 6885–6888.
- 105) Ohmi, Y., Tajima, O., Ohkawa, Y., Mori, A., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 22405–22410.
- 106) Ohmi, Y., Tajima, O., Ohkawa, Y., Yamauchi, Y., Sugiura, Y., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2011) *J. Neurochem.*, **116**, 926–935.
- 107) Ohmi, Y., Ohkawa, Y., Yamauchi, Y., Tajima, O., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2012) *Neurochem. Res.*, **37**, 1185–1191.
- 108) Furukawa, K., Ohmi, Y., Ohkawa, Y., Tokuda, N., Kondo, Y., Tajima, O., & Furukawa, K. (2011) *Neurochem. Res.*, **36**, 1578–1586.
- 109) Rogers, J., Cooper, N.R., Webster, S., Schultz, J., McGeer, P.L., Styren, S.D., Civin, W.H., Brachova, L., Bradt, B., Ward, P., & Lieberburg, I. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 10016–10020.
- 110) Shen, Y., Lue, L., Yang, L., Roher, A., Kuo, Y., Strohmeyer, R., Goux, W.J., Lee, V., Johnson, G.V., Webster, S.D., Cooper, N.R., Bradt, B., & Rogers, J. (2001) *Neurosci. Lett.*, **305**, 165–168.
- 111) Sardi, F., Fassina, L., Venturini, L., Inguscio, M., Guerriero, F., Rolfo, E., & Ricevuti, G. (2011) *Autoimmun. Rev.*, **11**, 149–153.
- 112) Shen, Y. & Meri, S. (2003) *Prog. Neurobiol.*, **70**, 463–472.

- 113) Delrieu, J., Ousset, P.J., Caillaud, C., & Vellas, B. (2012) *J. Neurochem.*, **120**(Suppl 1), 186–193.
- 114) Shah, S. & Federoff, H.J. (2011) *Immunotherapy*, **3**, 287–298.
- 115) Patra, S.K. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1785**, 182–206.
- 116) Simons, K. & Gerl, M.J. (2010) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **11**, 688–699.
- 117) Furukawa, K., Tajima, O., Okuda, T., Tokuda, N., & Furukawa, K. (2007) *Comprehensive Glycoscience from Chemistry to Systems Biology* (Kamerling, J.P., Boons, G.J., Lee, Y.C., Suzuki, A., Taniguchi, N., & Voragen, A.G.J., eds.), pp. 149–157, Elsevier, Oxford, UK.
- 118) Yamashita, T., Hashiramoto, A., Haluzik, M., Mizukami, H., Beck, S., Norton, A., Kono, M., Tsuji, S., Daniotti, J.L., Werth, N., Sandhoff, R., Sandhoff, K., & Proia, R.L. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 3445–3449.
- 119) Furukawa, K., Ohmi, Y., Ohkawa, Y., Tajima, O., & Furukawa, K. (2014) *Adv. Neurobiol.*, **9**, 307–320.
- 120) Simons, K. & Ikonen, E. (1997) *Nature*, **387**, 569–572.
- 121) Hashimoto, N., Hamamura, K., Kotani, N., Furukawa, K., Kaneko, K., Honke, K., & Furukawa, K. (2012) *Proteomics*, **12**, 3154–3163.
- 122) Simons, K. & Ikonen, E. (1997) *Nature*, **387**, 569–572.
- 123) Suzuki, K.G., Kasai, R.S., Fujiwara, T.K., & Kusumi, A. (2013) *Methods Cell Biol.*, **117**, 373–390.
- 124) Suzuki, K.G., Kasai, R.S., Hirosawa, K.M., Nemoto, Y.L., Ishibashi, M., Miwa, Y., Fujiwara, T.K., & Kusumi, A. (2012) *Nat. Chem. Biol.*, **8**, 774–783.
- 125) Komura, N., Suzuki, K.G.N., Ando, H., Konishi, M., Koike-da, M., Imamura, A., Chadda, R., Fujiwara, T.K., Tsuboi, H., Sheng, R., Cho, W., Furukawa, K., Furukawa, K., Yamauchi, Y., Ishida, H., Kusumi, A., & Kiso, M. (2016). *Nat. Chem. Biol.*, in press.
- 126) Miyata, M., Ichihara, M., Tajima, O., Sobue, S., Kambe, M., Sugiura, K., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2014) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **445**, 504–510.
- 127) Peinado, H., Alečković, M., Lavotshkin, S., Matei, I., Costa-Silva, B., Moreno-Bueno, G., Hergueta-Redondo, M., Williams, C., García-Santos, G., Ghajar, C., Ntadori-Hoshino, A., Hoffman, C., Badal, K., Garcia, B.A., Callahan, M.K., Yuan, J., Martins, V.R., Skog, J., Kaplan, R.N., Brady, M.S., Wolchok, J.D., Chapman, P.B., Kang, Y., Bromberg, J., & Lyden, D. (2012) *Nat. Med.*, **18**, 883–891.
- 128) Ilhamjan, S., Hashimoto, N., Matsumoto, Y., Yamaji, T., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 35417–35427.
- 129) Kondo, Y., Tokuda, N., Nishitani, C., Ohto, U., Akashi-Takamura, S., Ito, Y., Uchikawa, M., Kuroki, Y., Miyake, K., Zhang, Q., Furukawa, K., & Furukawa, K. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 4714–4719.
- 130) Simpson, M.A., Cross, H., Proukakis, C., Priestman, D.A., Neville, D.C., Reinkensmeier, G., Wang, H., Wiznitzer, M., Gurtz, K., Verganelaki, A., Pryde, A., Patton, M.A., Dwek, R.A., Butters, T.D., Platt, F.M., & Crosby, A.H. (2004) *Nat. Genet.*, **36**, 1225–1229.

## 著者寸描

### ●古川 鋼一 (ふるかわ こういち)



中部大学生命健康科学部教授。医学博士。

■略歴 1975年名古屋大学医学部卒業。同年名古屋市立東市民病院で卒後研修。76年国立名古屋病院内科レジデント。80年名古屋大学内科学第一講座医員。84年スローンケッタリング癌研究所(NY)留学。89年長崎大学医学部腫瘍医学講座助手、講師、助教授。97年名古屋大学医学部生化学代に講座教授。15年より現職。

学部生化学代に講座教授。15年より現職。

■研究テーマと抱負 スフィンゴ糖脂質の分子全体の化学構造に基づく分子動態と生体機能の解明を目指すとともに、糖鎖科学の研究成果を存分に活用して、がんを克服するための斬新な治療法の開発を実現したい。

■ウェブサイト <http://koichichubu.webcrow.jp/index.html>

■趣味 バッハ鑑賞、フェルメール鑑賞。