

令和5年12月13日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学  
国立大学法人広島大学

## L-フコース経口摂取による神経炎症抑制効果とその機序の解明

—糖鎖による精神疾患の予防や治療法の開発—

### 論文掲載

#### 【発表のポイント】

- ・ コアフコース糖鎖が減少すると脳の免疫系を担うミクログリアの過剰な活性化が引き起こされるが、L-フコースの経口投与により脳内のコアフコース糖鎖が増加し、ミクログリアの活性化が抑制された。
- ・ コアフコース糖鎖が減少すると IL-6 受容体の複合体形成が促進し、炎症反応が活性化する。しかし、L-フコースの投与により複合体形成が抑制された。
- ・ L-フコースによる神経炎症の抑制は、精神疾患等に対する予防・治療法の分子基盤となる可能性がある。

#### 【概要】

東北医科薬科大学 薬学部の顧建国 教授、山口芳樹 教授、医学部の森口尚 教授、広島大学大学院 統合生命科学研究科 中ノ三弥子 准教授らの研究グループは、糖転移酵素のひとつである Fut8 による神経炎症抑制とその仕組みを明らかにしました。また、広く生物界に分布している糖の一種である L-フコースが神経炎症抑制化合物であることを明らかにしました。

糖鎖修飾は最も一般的な翻訳後修飾で、複雑で多様な構造をとる糖鎖<sup>1</sup>はさまざまな受容体の機能調節に働いていることが知られています。その中で、コアフコース糖鎖<sup>2</sup>は糖転移酵素 Fut8 によってフコースが N-結合型糖鎖<sup>1</sup>の根元に付加される構造です。脳は Fut8 が最も高発現する組織です。本研究では、図1のように脳内の

免疫を担当するミクログリア<sup>3</sup>の活性化がL-フコースの投与によって抑制されることと、その制御メカニズムを解明しました。さらに、コアフコース糖鎖を生体に負荷をかけずに増加させることが出来ることを明らかにしました。この研究結果は、神経炎症が関連した疾患の新しい予防・治療戦略につながることで期待されます。なお、この研究成果は米国の科学雑誌 *The Journal of Biological Chemistry* (JBC) に2023年11月30日付で公開されました。

## 【研究背景と内容】

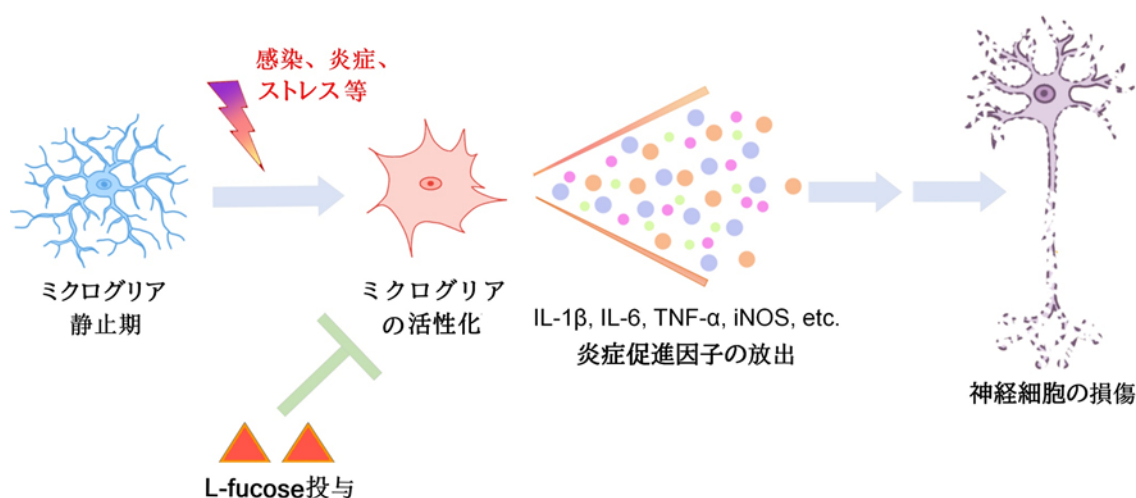


図1. L-フコースによるミクログリア活性化の抑制

神経炎症は、精神疾患に共通して見られる病態基盤の一つで、炎症性サイトカインによって引き起こされます。我々は Fut8 欠損マウスの解析から、コアフコース糖鎖が減少すると脳の免疫系を担うミクログリアの過剰な活性化が引き起こされることを見出しました (Lu, et al., BBA GEN SUB. 2019)。さらに、Fut8 ヘテロ欠損マウス<sup>4</sup>は野生型マウスとの中間の表現型であったことから、コアフコース糖鎖の減少が炎症反応に対する脆弱性をもたらすのであれば、コアフコース糖鎖を増加させることにより脳内の神経炎症を抑制できると仮説をたて、その可能性と分子機序の検討を行いました。

Fut8 は酵素ですので、そのドナー基質(GDP-フコース)<sup>5</sup>を増加させることで、Fut8の活性が上昇すると考えられます。実際、L-フコースを Fut8 ヘテロ欠損マウスに経口投与し、糖鎖構造の変化をレクチンブロットおよび質量分析により検討したところ、脳内のコアフコース糖鎖の増加が確認出来ました。炎症性サイトカインである IL-6<sup>6</sup>の発現をホタルルシフェラーゼによりモニターできるレポーターマウスと Fut8 ヘテロ欠損マウスを交配し、細菌内毒素であるリポ多糖 (LPS) 腹腔内投与により誘導される脳内炎症の病勢を In vivo イメージングシステムを用いて検討しました。その結

果、Fut8 ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスと比較してより強い脳内炎症が観察され、これはL-フコース経口投与により改善されることがわかりました（図2）。

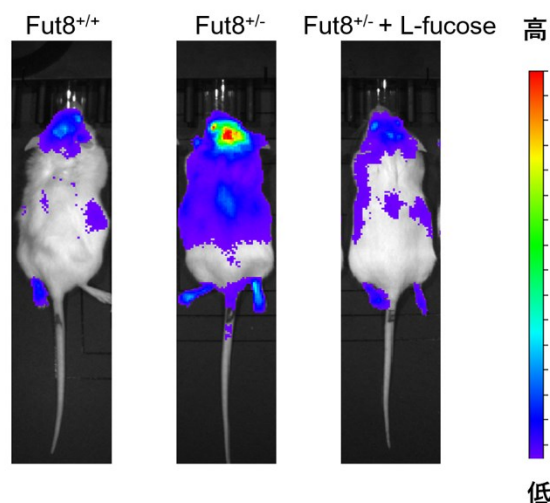


図2. 炎症反応のin vivoイメージング

IL-6の発現をモニターできるマウスとFut8ヘテロ変異マウスを交配させ、LPSにより誘発した炎症に対して、Fut8ヘテロ変異マウス(中央)では野生型マウス(左)と比較して脳内炎症反応が増強するが、L-フコース投与されたマウス(右)は改善された。

L-フコースを経口投与した Fut8 ヘテロ欠損マウスの脳組織をミクログリアマーカーである抗 Iba1 抗体で染色したところ、L-フコース非投与群と比較してサイズ・数ともに有意に低下していて、ミクログリアの活性が抑制されていました。さらに、JAK2/STAT3、AKT など IL-6 下流のシグナル伝達が抑制されていました。シグナル伝達の抑制機序を明らかにするため、IL-6 受容体複合体を構成する gp130<sup>6</sup> のコアフコース糖鎖に焦点をあてて検討したところ、Fut8 ヘテロ欠損マウスでは gp130 に付加されたコアフコース糖鎖が減少しており、これは L-フコース投与により有意に増加しました。さらに、Fut8 ヘテロ欠損マウスでは IL-6 受容体複合体の形成が促進され、L-フコース投与により有意に抑制されました。重要な事に、Fut8 完全欠損細胞(コアフコース糖鎖を作ることが出来ない)ではL-フコースの効果を得られないことから、gp130 のコアフコース糖鎖は IL-6 受容体複合体の形成を抑制的に制御し、炎症反応を抑制することがわかりました。これらのことは、L-フコースの経口投与で脳内のコアフコース糖鎖を増加させることが可能であり、これにより脳内炎症を抑制できる可能性があることを示します。

## 【成果の意義】

感染やストレスにさらされた時や加齢によっても炎症反応が起こることが知られて

おり、さまざまな精神疾患においてミクログリアの過活性が報告されています。今回明らかにした L-フコースによる脳内神経炎症抑制効果は、精神疾患の新しい予防法や治療戦略につながることで期待されます。

本研究は、JSPS 科研費 23H02440, 22K19443, 22K06615, 21K06547 および共同利用・共同研究拠点として文部科学大臣認定を受けた糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点 (J-GlycoNet) における戦略的融合研究として、ヒューマングライコームプロジェクト (Human Glycome Atlas Project (HGA)) を推進する共同研究として実施されました。

## 【用語説明】

- \*1. 糖鎖・N-結合型糖鎖：単糖が鎖のようにつながったもので、たんぱく質や脂質と結合して細胞の表面細胞の表面を覆っています。糖鎖がタンパク質に結合する様式は 2 通りありますが、アスパラギンの側鎖に結合するのが N-結合型糖鎖です。N-結合型糖鎖は様々な膜受容体の機能を調節しています。
- \*2. Fut8・コアフコース糖鎖：コアフコース糖鎖はさまざまな N-結合型糖鎖の還元末端にフコースを持つ糖鎖です。哺乳動物においては、コアフコース糖鎖は  $\alpha$ 1,6 フコースだけを指し、付加できるのはフコース転移酵素の中でも Fut8 だけです。コアフコース糖鎖には様々な生理活性がありますが、がん・炎症と最も関係が深い糖鎖修飾の 1 つです。
- \*3. ミクログリア：グリア細胞の一つで、免疫を担当する細胞です。正常状態では点在していますが、炎症が生じると、細胞体の肥大化や細胞増殖を伴い活性化状態となり、炎症性サイトカインの産生放出を引き起こします。
- \*4. Fut8 ヘテロ欠損マウス：ヒトやマウスは各遺伝子を 2 つ持っています。ある遺伝子の片方を欠いた状態のものをヘテロ欠損マウスと呼びます。Fut8 ヘテロ欠損マウスは Fut8 遺伝子が片方だけのマウスで、体内でコアフコース糖鎖をつくる活性が大きく減少しています。
- \*5. ドナー基質 (GDP-フコース)：糖転移酵素は糖ヌクレオチドであるドナー基質から単糖を切り離し、アクセプター基質の糖鎖に転移します。フコース転移酵素はドナー基質である GDP-フコースを利用します。
- \*6. IL-6, gp130：IL-6 は、IL-6 結合サブユニット (IL-6R) およびシグナル伝達エレメント (gp130) からなる受容体複合体を介して細胞膜の近傍にあるチロシンキナーゼ JAK/STAT3 などのシグナル経路を活性化します。

## 【論文名】

タイトル : Exogenous L-fucose attenuates neuroinflammation induced by lipopolysaccharide

著 者 : Xing Xu<sup>1</sup>; Tomohiko Fukuda<sup>1</sup>; Jun Takai<sup>2</sup>; Sayaka Morii<sup>3</sup>; Yuhan Sun<sup>1</sup>; Jianwei Liu<sup>1</sup>; Shiho Ohno<sup>4</sup>; Tomoya Isaji<sup>1</sup>; Yoshiki Yamaguchi<sup>4</sup>; Miyako Nakano<sup>3</sup>; Takashi Moriguchi<sup>2</sup>; Jianguo Gu<sup>1</sup>

著者所属 : <sup>1</sup>東北医薬大・分生研・細胞制御; <sup>2</sup>東北医薬大・医・医化学;  
<sup>3</sup>広大院・統合生命科学; <sup>4</sup>東北医薬大・分生研・糖鎖構造生物学

D O I : 10.1016/j.jbc.2023.105513

<b>【本件に関するお問い合わせ先】</b>	(取材に関すること)
東北医科薬科大学 薬学研究科 細胞制御学教室 教授 顧 建国 (グ チェゴ) TEL : 022-727-0216 (直通) E-mail : jgu@tohoku-mpu.ac.jp	東北医科薬科大学 広報室 担当 : 片岡 (かたおか) TEL : 022-727-0363 (直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp
広島大学大学院 統合生命科学研究科 生物工学プログラム 准教授 中ノ 三弥子 (ナカノ ミヤコ) TEL : 082-424-4539 (直通) E-mail : minakano@hiroshima-u.ac.jp	広島大学 広報室 TEL : 082-424-6762 (直通) E-mail : koho@office.hiroshima-u.ac.jp 大学 HP : <a href="https://www.hiroshima-u.ac.jp/">https://www.hiroshima-u.ac.jp/</a>