

本学 元評議員・名誉分子生体膜研究所長 箱守仙一郎先生におかれましては、2020年11月10日、米国シアトルにて逝去されました。享年91歳。現地との時差など細かいことを除けば、奇しくも2017年のこの日、先生の米寿をお祝いして当研究所において開催された「箱守仙一郎糖鎖科学シンポジウム」および記念祝賀会から、ちょうど3年を経て旅立たれたこととなります。その前年、定例の生化学特別講義では、100分超の口演を起立のまま全うされていたことを思えば、ややお元気がなくなった印象はありましたが、それでも50名を超える内外のお弟子さん達に囲まれ、皆様からの祝福を和やかな笑顔で受けておられました。先生は帰国後体調を崩されたものの、ご令室光子さまをはじめご家族の献身的な介護により小康を得ていると伺っておりました。筆者としても何とか理由をつくってシアトルへお見舞いに行かねばと思案しているうちに今般のコロナ禍が顕著となり、結局渡航の機会を見いだせないまま先生とお別れせねばならなくなりました。まことに痛恨の極みであります。

私事で恐縮ですが、1980年代半ば、大学院生であった筆者が箱守先生の生化学特別講義を拝聴してまず驚いたのは、先生が「細胞」を”サイホウ”と発音されていたことです。同胞や胞子を読むときにはホウと発音するにもかかわらず、細胞は当たり前のようにサイボウと読んでいた。もちろん以前からそう教わっていたからに相違ないのですが、その一点に加え、ある学生が質問に起立して「愚問かもしれませんが」と前置きしたとたん、「あーたちが質問しようとするときに、愚問などというものはありません！」（だから、遠慮せずにお聞きなさい）と一喝されたこと。その2点をもって箱守先生に「他の先生とはちがう」スケールの大きさを感じ、魅了されてしまいました。恥ずかしながら、そのときの講義の内容はほとんど記憶しておりませんが、確か当時筆者らが勉強した「コーン・スタンプの生化学」ではほんの数行しか触れられていなかった糖脂質および糖タンパク質に関するお話であり、その後毎年の講義を拝聴するなかで、如何に先生が当時から最先端の知識を披露して下さっていたか、次第に分かるようになりました。

箱守先生ご逝去の報せがネットワーク間を広がるにつれ(発信源はおそらく Dr. Laine?)、なかば自然発生的に”Hakomori Lab. Alumni”という字句が生まれ、次第に箱守研ゆかりの研究者に寄稿を呼び掛けて memorial e-book をつくろうという話が進みました。ムコ多糖(こんにちのグリコサミノグリカン)の生化学的研究で世界的に知られた正宗一先生門下の箱守先生は、1959年(昭和34年)に当研究所の前身である東北薬科大学附属癌研究所第一部を立ち上げられてから、実に60年という年月を常に第一線で先導してこられ、しかも本拠地は米国シアトルです。その間に箱守先生とリサーチの面に関わった方がいったいどのくらいおられるのか、我々には調べようもありません。そんなとき、箱守先生の高弟である Dr. Roger Laine の後押しに加え、箱守先生のもとで長く秘書兼ライターをしておられた Dr. Stephen Anderson がお持ちの膨大なメーリングリストをもとに全面的に協力して下さるとのお話があって、前所長井ノ口仁一先生を中心に昨年末から本格的にプロジェクトが動きはじめ、先ごろデジタル追悼文集”Fond Memories of Professor Sen-itiroh Hakomori”を

完成いたしました。Dr. Laine は同時に、箱守先生の広範な業績リストを作成し、送っていただきました。これは（例えばタンパク質・核酸・酵素のような）邦文雑誌に掲載された論文も含む詳細なもので、1952年の第一報（*J. Biochem.*）<sup>1)</sup> から直近の第737報（2019年、*Glycoconj. J.*）<sup>2)</sup> まで記載されています（うち peer-reviewed original paper は585報）。論文の種類を問わずに単純計算すると、実に68年間にわたっておしなべて毎月一報論文を発表されていたことになります。報数の多さにも圧倒されますが、もちろん掲載誌の質についても Nature と Science 合わせて10報をはじめ、*Cell*、*PNAS*、*JBC*、*Cancer Res* など、目もくらむような内容であります。このような箱守先生のご業績については、既に多く活字（テキスト）になっており今更感がございますが、筆者なりの視点で以下いくつかのエポックを点描風に記したいと思います。

科学史をひもといてみれば明らかですが、前世紀半ば、近代生化学を牽引してきた多くの研究者は、内外を問わず基本的に”Chemical biologist”でした。医学部出身の先生方の中にも医師免許を取得しつつ、「医化学」という分野において chemistry を基盤とした研究を強力に推進された方が多くおられますが、箱守先生もそのお一人です。世代が異なるとはいえ、薬学部出身にもかかわらず「生物系」というエクスキューズに隠れて化学を疎かにしてきた筆者などにとっては、まさに汗顔の至りと下を向くばかりです。曰く、「あーたたち、ほんとにケミストリーが分かってるの？」。

もともと「がんと正常細胞（組織）の違い」に注目されていた先生は、1961年、癌研在職中にがんの糖鎖変化に関する報告をいきなり *Nature* 誌に Letter として発表します（実際には2連報）。<sup>3)</sup> 同時にその違いを知る術として、先ずは化学で糖鎖構造を明らかにする戦術をとられ、1964年、*J. Biochem* 誌<sup>4)</sup> に糖の完全メチル化法に関する論文を発表。後に箱守のメチル化法と呼ばれるようになったこの方法は、ジメチルスルホキシドと水素化ナトリウムにより生じたメチルスルフィニルカルボアニオンが糖と反応してできるナトリウムアルコキシド中間体をヨウ化メチルによってメチル化するもので、特殊な装置を必要とせず、一回の反応で難反応性の酸性糖も含め高収率で完全メチル化が可能な画期的方法であり、糖鎖構造分析に広く応用されました。次いで、1968年に *PNAS*、*BBRC* 誌<sup>5,6)</sup> に糖脂質におけるがんの糖鎖不全現象（悪性転換細胞における長鎖糖脂質の減少とその前駆物質の蓄積）が報告されます。これは、その後木幡博士らによって拓かれた糖タンパク質糖鎖のがん性変化（多分枝性）と相俟って、来るべきがん特異抗原や腫瘍マーカー全盛期の礎となるお仕事であったと思います。一方で先生は、ガラクトースオキシダーゼによって非還元末端のガラクトースあるいはガラクトサミンを酸化しつつ、トリチウムホウ素ナトリウムによって還元すると同時に放射ラベルする細胞表面標識法を開発されました（1975年、*JBC* 誌）<sup>7)</sup>。この手法は悪性細胞におけるバラグロボシドや Forssman 抗原などの糖脂質含量の増加や、さらには（発表年は前後するが）細胞のがん化により発現が低下する細胞表面タンパク質フィブロネクチンの発見（1973年、*PNAS* 誌、ガラクトプロテイン a と称された）<sup>8)</sup> に繋がったのです。1970年代後半頃から、箱守先生は当時知られるようになって間もないモノクロ

ーナル抗体 (MoAb) に着目し、がん性変化の見られる (すなわち腫瘍マーカーの候補となる) 糖脂質をターゲットに、種々の MoAb を樹立しました。なかでも FH6 (1984 年、*JBC* 誌)<sup>9)</sup> は、主に肺腺がんなどのマーカーである SLX (シアリル LeX-i) を認識する MoAb で、**抗体によるがんの診断**に広く応用されました。前述したような悪性化細胞に特異的に発現する糖鎖抗原は、がん特異的糖鎖抗原 (シアリル Tn、GM2、GD2、globo-H など) と呼ばれますが、これらを標的として、診断のみにとどまらず治療まで行おうとする試みは当時から行われ、分子標的薬を用いる現代の薬物治療戦略の基盤となりました。箱守先生は、並行して細胞表面構造のクラシカルな代表格である血液型にも精力的に関われ、血液型研究における金字塔ともいふべき **ABO 式血液型システムの分子遺伝学的解明**に関する論文が 1990 年に発表されました (*Nature* 誌)<sup>10)</sup>。おりしも糖転移酵素遺伝子のクローニングが急激に進んだ (日本人研究者の貢献が最も大きい) 時代の先駆けとなるお仕事ですが、A 型を規定する A 遺伝子 ( $\alpha$ 1-3GalNAc 転移酵素をコード) の単離を端緒に、B 型の Gal 転移酵素との違いがたった 4 個のアミノ酸残基に集約されることを見だし、結果として長いあいだ不明であった *cis*AB 型発生のメカニズムが解明されたのです。筆者は、しばしば大学の仕事として周辺の高校に出向き、いわゆる出前講義を行っておりますが、テーマとしていつもこの話題を取り上げ、箱守先生のご紹介をしながら ABO 式血液型の不思議についてお話ししています。

紙面も限られていますので、ここからは駆け足になります。後にも述べますが、箱守先生は一貫して”膜成分としての糖脂質および糖タンパク質糖鎖の構造と機能”を研究テーマとされ、そのエンドポイントは、「細胞間相互作用の詳細」および「細胞のがん化メカニズム」を明らかにすることだったと思われまふ。これには“細胞認識”や“細胞接着”および“シグナル伝達”というキーワードがよくあてはまります。細胞表面上のいわゆるネオラクト系の II 型糖鎖 (SSEA-1=Le<sup>x</sup> など) を中心とした研究が継続して行われる中で、1990 年、リンパ球ホーミング現象における E-セレクトインの白血球側の糖鎖リガンドが、シアリル Le<sup>x</sup> であることが明らかにされました (*Science* 誌)<sup>11)</sup>。言うまでもありませんが、セレクトインは I 型の膜貫通タンパク質で、細胞外の N 末端に糖結合能をもつ C 型レクチンドメインをもっています。すなわちこれは、細胞同士が carbohydrate-protein interaction (CPI) によって結合する細胞間相互作用のひとつに他なりません。3 種ある**セレクトインのリガンド糖鎖**の同定には多くの研究者が参入し、一部で紆余曲折もあったようですが、この相互作用はがんの転移機構にも直接関係することから非常に注目を集めるテーマとなりました。タンパク質が糖鎖を直接認識し、細胞機能に影響を与える CPI の事例については、この他にもガレクチンやシグレックなどのレクチンが関与するものや、インテグリンあるいは**成長因子受容体と糖脂質との結合**など、多くのエビデンスが報告されています (箱守研では EGFR と GM3、2006 年、*PNAS* 誌)<sup>12)</sup>。一方、細胞と細胞の結合には上記のほか糖鎖-糖鎖間のホモフィリック (Le<sup>x</sup> と Le<sup>x</sup> など) あるいはヘテロフィリック (GM3 と Gg3 など) な相互作用によるものがあり、その後のシグナル伝達において重要であることも示されました (1989 年、

JBC誌)<sup>13)</sup>。「carbohydrate-carbohydrate interaction (CCI)」は少し前まで箱守先生の口癖のようになっていたと記憶しています。そして晩年、先生が最も力を入れておられたテーマは、何といたっても細胞膜マイクロドメインに関するものだったと思います。1997年に Dr. Kai Simons らによって提唱された”脂質ラフト”という細胞膜モデルは、シグナルプラットフォームとしての形態機能として注目され、すでに定説となっていた Singer-Nicolson の流動膜モザイクモデルにうまくフィットした形で、脂質の海に漂う「**動く筏**」として世界的な広がりを見せました。それに対して先生は、早くから細胞膜における糖脂質成分の集合状態（組織化）に着目され（1991年、*Glycobiology*誌）<sup>14)</sup>、脂質マイクロドメインという概念を思考しておられた中で、上述した CPI や CCI の事象などを含む様々な事実（特に細胞接着に関わる）を統合され、「**動かない**マイクロドメインがある」と結論づけたのです。既に廃刊となって久しい邦文雑誌“蛋白質 核酸 酵素”（2002年）に、五十嵐靖之先生が司会をされた座談会記録「マイクロドメイン研究の流れと将来」が掲載されています<sup>15)</sup>。その中で箱守先生は、Simons 先生の Lipid raft の不十分さを指摘し、「ラフトは、カベオラというテーゼに対するアンチテーゼです。私たちは、新しいテーゼを求めるべきです。」と言い切っておられます。そしてここでの発言通り、同時に *PNAS*誌（2002年）<sup>16)</sup>に”The glycosynapse”というエレガントなタイトルの単著論文を発表されました。このグライコシナプスこそ、箱守先生が長年にわたり成されてきたお仕事から得られた膨大なエビデンスをもとに構築された、まさに集大成ともいえるべき細胞膜機能形態の概念であろうと思います。すなわちラフトとは異なり、「**動かずに**、細胞接着や運動・成長などをコントロールするシグナルプラットフォーム」としての細胞膜マイクロドメイン。「新しいテーゼ」です。

冒頭でも述べた箱守先生の 2016 年の生化学特別講義の終盤は、“epithelial-to-mesenchymal transition (EMT)”と”cancer stem cell”に関するお話しでした。もちろんこれらのテーマにも先生は早くから取り組んでおられます（前者は 2009 年、後者は 2013 年、いずれも *PNAS* 誌）<sup>17,18)</sup>。EMT における糖脂質発現変化（例えば Gg4、GM2）を知ること、これまで知られていなかった細胞のがん化プロセスへの糖鎖の関与を明らかにすること、また乳がん幹細胞における糖脂質の発現が対応する正常組織幹細胞と異なることを見いだされましたが、特に正常幹細胞が分裂を経てがん幹細胞に変化するのには、幹細胞とその周辺に存在する niche 細胞との接触状態（CPI、CCI）が大きく影響している可能性がある、とのことでした。

繰り返しになりますが、箱守先生は「細胞間相互作用」というものを、膜の複合糖質の組織化・シグナル伝達へのかかわりと細胞機能のコントロールという点で掘り下げられた。そして研究の基盤として、一貫して鍵を握る個々の分子の構造を正確に知ることを大切に考えてこられました。もちろん、同時にその時代の”最先端の知見や技術“をいち早く取り入れ、活用するという点においても非常に巧みであられた。さらに言えば、ご自分の研究を世に知らしめる能力、とりわけ文章力とプレゼン力がずば抜けておられました。それは例えば、研究から一歩はずれた学会の懇親会における洒落なパフォーマンスを含めて、のお話でもあ

ります。

ここに、レクチンの大家である大沢利昭先生が編まれ、1982年に講談社から出版された「細胞認識と動物レクチン」という成書があります。この第一章は箱守先生が執筆され、糖脂質と糖タンパク質の細胞認識への関わりについて書かれていますが、その末尾に、当時筆者がとても魅了された文章があります。先生は、“New Yorkerの世界地図”という戯画（「マンハッタン島が中央に大きく描かれ、ほかのアメリカ大陸もヨーロッパも、アジアも片隅に寄せられて描かれた」もの、とかかれています、残念ながら筆者は実物を知りません）を引き合いに出され、さらにご自分のことを堂々と「糖屋」を称しながら、（自分たちが成そうとしているサイエンスが）『もしかすると、“New Yorkerの世界地図”に等しい「糖屋」の戯画であることを恐れる』と語られました。先生が最もエネルギッシュであったご壮年期、いかにも気宇壮大、かつ科学者として真摯であろうとするお姿が見えるようです。この部分、ときどき読み返しながら筆者は先生の声を聴きます。筆者の拙い解釈ではありますが、つまり一言でいえば、「視野を広くおもちなさい」ということなのだろうな、と。

#### 追記

本来ならば、本文中でご紹介したそれぞれの研究に貢献された先生方のお名前も併せて記載するべきところですが、紙面の関係上ここでは省略させていただきました。失礼の段、お許し下さい。

#### 引用文献

- 1) Masamune H, Hakomori S (1952). Paper partition chromatography of lipid components. J Biochem 39: 5.
- 2) Nakamura Y, Miyata Y, Matsuo T, Shida Y, Hakariya T, Ohba K, Taima T, Ito A, Suda T, Hakomori S, Saito S, Sakai H (2019). Stage-specific embryonic antigen-4 is a histological marker reflecting the malignant behavior of prostate cancer. Glycoconj J 36(5): 409-418.
- 3) Hakomori S, Kawauchi H, Ishimoda T (1961). Changes of hexose and hexosamine ratio, and the degree of branching in rat urine glycoprotein during cancer development. Nature 190: 265-266.
- 4) Hakomori S (1964). A rapid permethylation of glycolipid and polysaccharide as catalyzed by methylsulfinylcarbanion in dimethyl sulfoxide. J Biochem 55: 205-208.
- 5) Hakomori S, Murakami WT (1968). Glycolipids of hamster fibroblasts and derived malignant-transformed cell lines. Proc Natl Acad Sci USA 59: 254-261.
- 6) Hakomori S, Teather C, Andrews H (1968). Organizational difference of cell surface "hematoside" in normal and virally transformed cells. Biochem Biophys Res Comm 33: 563-568.

- 7) Gahmberg CG, Hakomori S (1975). Surface carbohydrates of hamster fibroblasts. I. Chemical characterization of surface-labeled glycosphingolipids and a specific ceramide tetrasaccharide for transformants. *J Biol Chem* 250: 2438-2446.
- 8) Gahmberg CG, Hakomori S (1973). Altered growth behavior of malignant cells associated with changes in externally labeled glycoprotein and glycolipid. *Proc Natl Acad Sci USA* 70: 3329-3333.
- 9) Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma: II. Selective isolation of hybridoma antibodies that differentially recognize mono-, di-, and trifucosylated type 2 chain. *J Biol Chem* 259: 4681-4685.
- 10) Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S (1990). Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 345: 229-233.
- 11) Phillips ML, Nudelman E, Gaeta FCA, Perez M, Singhal AK, Hakomori S, Paulson JC (1990). ELAM-1 mediates cell adhesion by recognition of a carbohydrate ligand, sialyl-Lex. *Science* 250: 1130-1132.
- 12) Yoon S, Nakayama K, Hikita T, Handa K, Hakomori S (2006). Epidermal growth factor receptortyrosine kinase is modulated by GM3 interaction with N-linked GlcNAc termini of the receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(50): 18987-18991.
- 13) Eggens I, Fenderson B, Toyokuni T, Dean B, Stroud M, Hakomori S (1989). Specific interaction between Lex and Lex determinants: A possible basis for cell recognition in preimplantation embryos and in embryonal carcinoma cells. *J Biol Chem* 264: 9476-9484.
- 14) Kojima N, Hakomori S (1991). Synergistic effect of two cell recognition systems: Glycosphingolipidglycosphingolipid interaction and integrin receptor interaction with pericellular matrix protein. *Glycobiology* 1: 623-630.
- 15) 箱守仙一郎、永井克孝、鈴木明身、平林義雄、小堤保則、五十嵐靖之 (2002) マイクロドメイン研究の流れと将来 (座談会)、蛋白質 核酸 酵素、47, 299-314.
- 16) Hakomori S (2002). The glycosynapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(1): 225-232.
- 17) Guan F, Handa K, Hakomori S (2009). Specific glycosphingolipids mediate epithelial-to-mesenchymal transition of human and mouse epithelial cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 106(18): 7461-7466.
- 18) Liang YJ, Ding Y, Lavery SB, Lobaton M, Handa K, Hakomori S (2013). Differential expression profiles of glycosphingolipids in human breast cancer stem cells vs. cancer non-stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(13): 4968-4973.



#### ご略歴

- 昭和 4 年(1929 年)2 月 13 日 仙台にて誕生
- 昭和 25 年(1950 年)3 月 東北大学医学専門部卒業
- 昭和 27 年(1952 年)3 月 東北大学医学部 助手 (医化学)
- 昭和 31 年(1956 年)6 月 フルブライト留学生 (ハーバード大学留学)
- 昭和 32 年(1957 年)12 月 東北大学医学部 助教授 (医化学)
- 昭和 34 年(1959 年)10 月 東北薬科大学薬学部 教授 (癌研究所第一部)  
(～昭和 38 年(1963 年)8 月 31 日まで)
- 昭和 38 年(1963 年)7 月 米国ハーバード大学準教授
- 昭和 41 年(1966 年)7 月 米国ブランダイス大学生化学部教授
- 昭和 41 年(1966 年)12 月 米国ワシントン大学公衆衛生学部教授
- 昭和 45 年(1970 年)8 月 米国ワシントン大学医学部 終身制教授
- 昭和 50 年(1975 年)6 月 フレッド・ハッチンソン癌研究所生化学部・部長 兼任
- 昭和 51 年(1976 年)4 月 東北薬科大学附属癌研究所指導教授
- 昭和 61 年(1986 年)9 月 バイオメンブレン研究所所長 兼任
- 平成 8 年 (1996 年) パシフィック・ノースウエスト研究所 生体膜研究部門長 兼任
- 平成 12 年(2000 年) 米国科学アカデミー 正会員
- 平成 17 年(2005 年) 米国ワシントン大学 名誉教授
- 平成 18 年(2006 年)4 月 東北薬科大学附属分子生体膜研究所顧問及び指導教授
- 平成 26 年(2014 年)1 月 東北薬科大学附属分子生体膜研究所 名誉所長

#### 受賞歴

- 昭和 59 年(1984 年)3 月 米国病理学会 フィリップ・レヴィン賞

昭和 61 年(1986 年)7 月 国立医学・衛生研究所 (NIH) より  
Outstanding Investigator Award  
昭和 61 年(1986 年)9 月 米国・公衆衛生 National Merit Award  
平成 2 年 (1990 年)5 月 フィンランド科学学士院名誉会員  
平成 3 年 (1991 年)1 月 朝日賞  
平成 3 年 (1991 年)5 月 イギリス・生化学会 モルトン賞 (Morton Award)  
平成 4 年 (1992 年)1 月 日本癌学会 名誉会員  
平成 5 年 (1993 年)2 月 第 2 回 Outstanding Investigator Award  
平成 6 年 (1994 年)6 月 ヘルシンキ大学名誉博士  
平成 7 年 (1995 年)8 月 カール・マイヤー賞  
平成 23 年 (2011 年) ロザリンド・コーンフェルド賞

文責 分子認識学部門 細野雅祐