



糖鎖を外してがんを抑える： p53 標的 FUCA1 による脱フコシル化機構

大木 理恵子

国立がん研究センター研究所 基礎腫瘍学ユニット

がんは世界的に発症率・死亡率が高く、薬剤耐性や再発により依然として治療が困難な疾患である。糖鎖修飾は生体分子に広く見られる翻訳後修飾の一つであり、細胞機能の制御や発がんへの関与が知られている。多様な糖鎖構造や修飾様式は分子機能を調節し、がん研究や治療標的として注目されている。近年、糖鎖と発がんの関連の一つとして、p53 標的遺伝子でありフコシル化に関与する α -L-フコシダーゼ FUCA1 の役割が注目されている。

p53 は特定の標的遺伝子群の転写を誘導することでがん抑制作用を発揮する。我々は FUCA1 を新規 p53 標的遺伝子として同定した。機能解析の結果、

FUCA1 の過剰発現は酵素活性欠損変異体ではなく野生型においてのみ、がん細胞増殖を抑制し細胞死を誘導した。また、FUCA1 は EGFR のフコシル化と活性化を低下させ、下流のシグナル経路を抑制した。さらに、FUCA1 の機能喪失型変異は複数のがん種において低発現と予後不良との相関が確認された¹⁾。

これらの結果は、FUCA1 によるタンパク質の脱フコシル化が p53 依存的ながん抑制機構の一端を担い、がん治療の新たな分子標的となり得ることを示している²⁾。

Defucosylation as a Tumor Suppression Mechanism: Role of p53 Target FUCA1

Rieko Ohki, Laboratory of Fundamental Oncology, National Cancer Center Research Institute

Cancer remains a major health challenge due to high incidence, mortality, drug resistance, and relapse. Glycosylation is a common post-translational modification that regulates cellular functions and contributes to carcinogenesis. We identified *FUCA1*, encoding α -L-fucosidase, as a novel p53 target gene involved in fucosylation. Although previously reported as a lysosomal protein, *FUCA1* functions outside lysosomes, showing highest activity at physiological pH. Overexpression of wild-type *FUCA1*, but not an inactive mutant, suppressed cancer cell growth and induced cell death. *FUCA1* reduced fucosylation and activation of epidermal growth factor receptor (EGFR), thereby inhibiting downstream signaling. Loss-of-function mutations and reduced expression of *FUCA1* occur in multiple cancers, with low expression correlating with poor prognosis. These results indicate that *FUCA1*-mediated protein defucosylation is a component of p53-dependent tumor suppression and represents a potential therapeutic target.

References

- 1) Ezawa, I., et al., *Cancer Science*, 107(6):734-45 (2016)
- 2) Hu, D., et al, *Cancers*, 16 (15), 2753 (2024)