

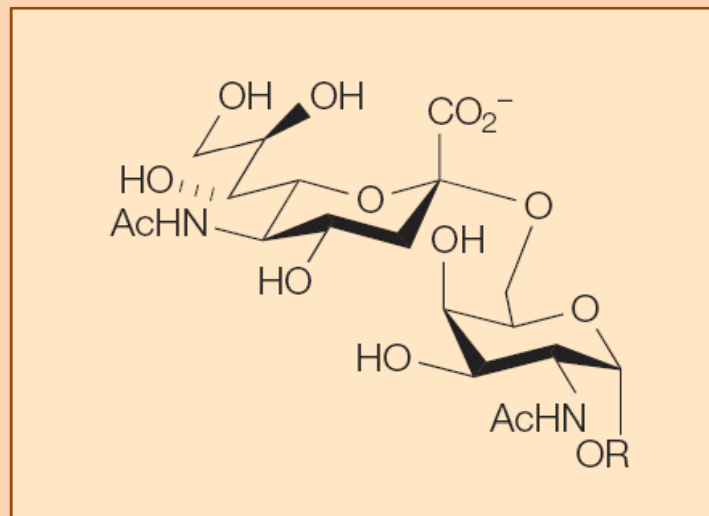
Cancer Glycobiology: A Focus on Translational Research



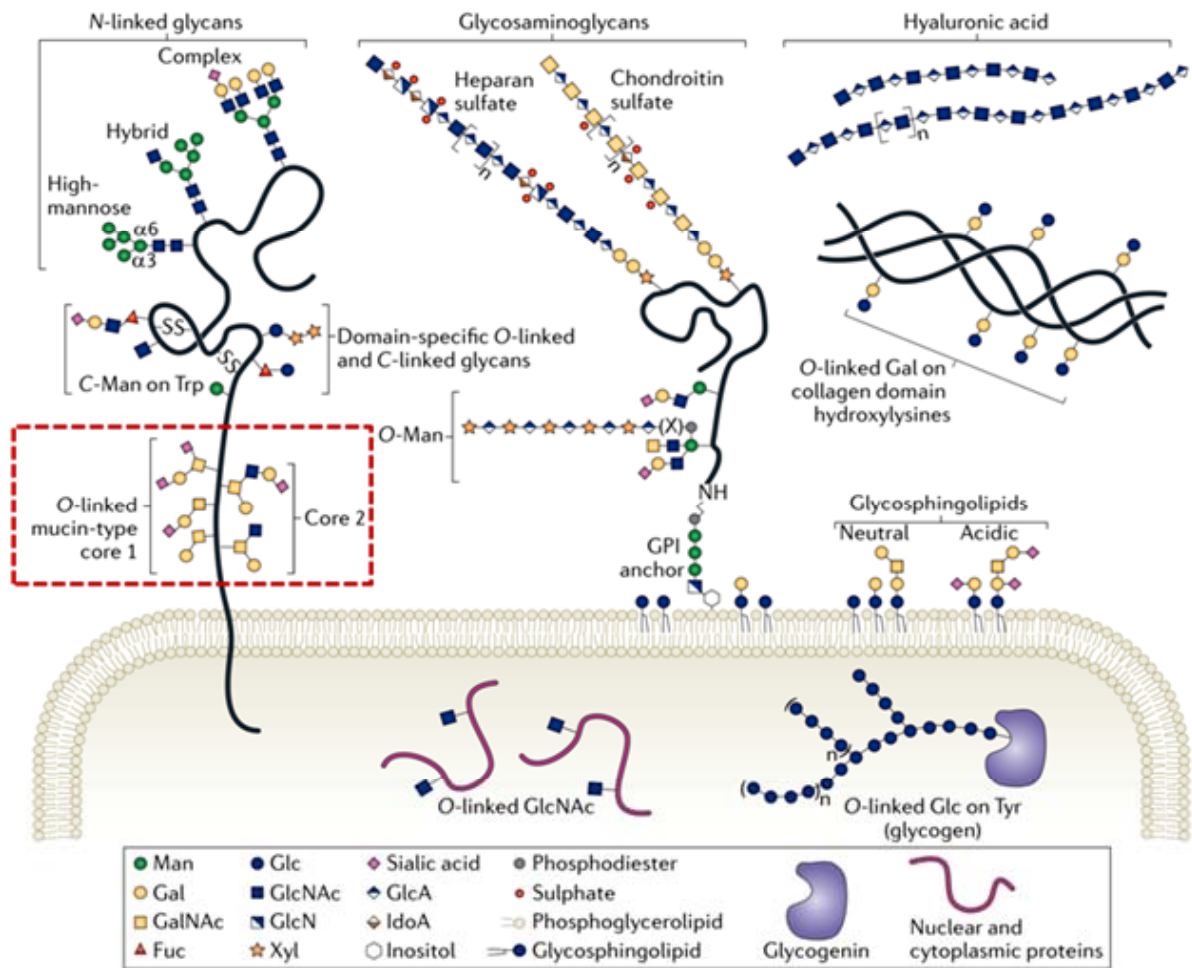
黃敏銓 教授
台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所

黃敏銓教授簡介：

2000年畢業於德國敏斯特大學(University of Münster)發炎分子生物中心(ZMBE)的細胞生物學研究所，主修：細胞生物學/遺傳學，第一副修：微生物學，第二副修：生物化學，獲得德國自然科學博士(Dr. rer. nat.)，主要研究方向為急性發炎反應。博士與博士後研究期間師事Dietmar Vestweber教授，Dietmar Vestweber於42歲時獲頒有德國諾貝爾獎之稱的萊布尼茲(Leibniz)獎，並於2009年獲選為EMBO member。黃敏銓於2003年任教於台大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，擔任助理教授，2007年升任副教授，2012年升任教授。在台大期間主要研究方向為蛋白質的醣化修飾在癌症的角色。

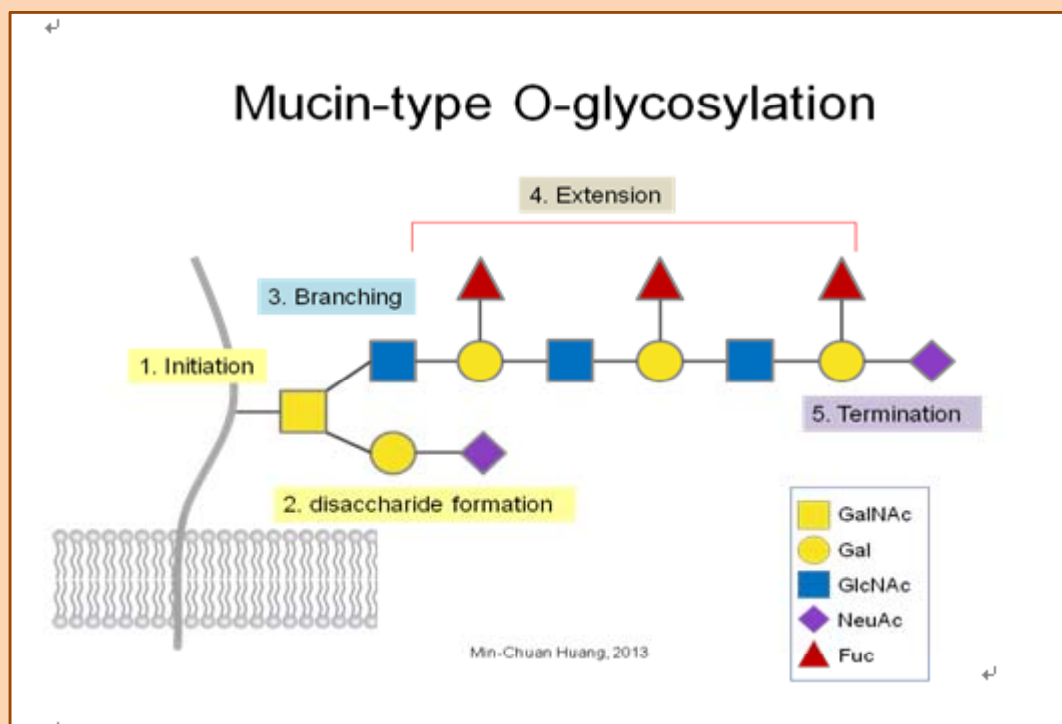


醣化(**glycosylation**)修飾是最普遍的蛋白質與脂質的修飾作用，細胞表面佈滿了醣類，這些醣類結構會隨著細胞生理的變化而變化。人類的基因體中約有**2%**的基因在調控醣化作用。目前已經發現有**65種**人類的先天性醣化異常疾病(**Congenital Disorder of Glycosylation, CDG**)，這些醣化相關基因的突變所造成的疾病症狀，從免疫系統、神經系統、肌肉系統的問題，乃至全身發育遲緩都有。由此可見，醣化作用在正常的生理與人類疾病中，扮演著重要的角色。醣化現象與細胞表面的醣類在免疫與感染方面的角色，是長期被關注的。然而，在其他領域的重要性，卻被嚴重的低估與忽略。近年來，由於細胞生物學、蛋白質體學，與質譜技術的進步，許多研究證實醣化現象可以調控人體中各種細胞的特性與行為，這讓各領域的科學家們開始注意醣質生物學(**glycobiology**)這個重要卻尚未被開發的領域。



Nat Rev Mol Cell Biol. 2012 Jun 22;13(7):448-62.

醣化作用可發生在原核和真核生物細胞中的蛋白質或脂質，一般估計在哺乳類細胞中有超過一百萬種醣類結構，其中約有一萬種是屬於可與蛋白質結合且與人類疾病有關的結構。細胞中所有的醣類結構稱為醣質體(glycome)，研究醣類的學問稱為醣質體學(glycomics)，蛋白質上的糖化主要分為N-glycosylation和O-glycosylation，目前發現至少有13種單醣，可與8種氨基酸結合，而使得醣化第一個步驟的鍵結方式就有41種以上，所以若將醣化作用視為”一種”蛋白質上的修飾作用是錯誤的觀念，應該要視為”很多種”。醣類連接在Asn稱為N-glycosylation，連接在Ser或Thr則稱為O-glycosylation。最普遍的O-glycosylation是mucin-type O-glycosylation，此種醣化的第一個單醣是GalNAc，之後再逐一加上各種單醣，而形成更複雜的結構。由於無法預測此種醣化作用在蛋白質中的氨基酸序列為何，以及此種結構的變異性很大，因此其功能為何並不清楚。近年來，我們的研究重心就是在這種mucin-type O-glycosylation。

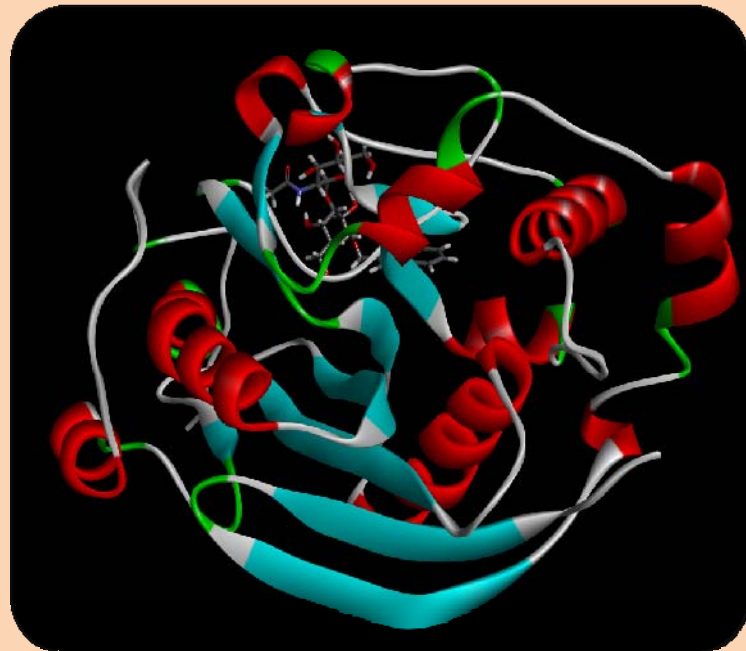


在癌症方面，腫瘤上經常可發現一些特殊的醣類結構。例如：**GD2, Globo H, SLe^x, sLe^a, T, Tn, sTn**等結構。這些結構經常與腫瘤的臨床特性以及病人的預後有關，也被廣泛應用於開發癌症的診斷試劑與疫苗。目前有多種的醣類疫苗進入臨床試驗的不同階段。在癌症診斷上，**CA19-9**即是**sLe^a**，**CA125**是**MUC16**特殊的醣型 (**glycoform**)，**CA15-3**是**MUC1**特殊的 **glycoform**，以及 **fucosylated AFP**等，都與醣類結構有關。雖然已經廣泛應用這些醣類，但是科學界對於這些醣類結構在癌細胞中扮演什麼角色，仍然不清楚。



近年來，我們發現多種醣質轉移酵素(**glycosyltransferases**)可以調控細胞的許多行為，包括：生長、凋亡、黏附(**adhesion**)、爬行、侵襲(**invasion**)等。我們與外科吳耀銘醫師與胡瑞恆教授合作，發現**GALNT2**在肝癌細胞中可修飾**EGF receptor**上的醣類結構，影響其**endocytosis**與訊息傳遞，進而調控肝癌細胞之行為特性 (**Cancer Research. 2011**)。此研究的主要發現為：一、在人類的**20**個**GALNT**家族中，肝臟細胞主要是表現**GALNT1**和**GALNT2**，由於此家族的酵素是負責**mucin-type O-glycosylation**生成的第一個步驟，由此可推測**mucin-type O-glycosylation**是普遍存在於肝臟細胞中，並非長期以來大家認為僅在消化、呼吸、生殖道等組織。二、人類肝癌組織中，**GALNT2**表現量降低與血管侵襲和癌症復發有關連性。三、**GALNT2**的表現可以調控肝癌細胞的許多惡性行為。四、**EGF receptor**上有 **mucin-type O-glycans**，**GALNT2**可調節此醣類結構並影響**EGF receptor**的訊息傳遞。我們的研究首度證實**EGF receptor**上有 **O-glycans**，而非僅有**N-glycans**。由於對肝癌醣類結構的漸漸瞭解，我們下一階段的目標，是要將這些知識應用於開發肝癌診斷與治療的生物製劑。目前我們已經將類似的觀念應用於檢測岩藻醣(**fucose**)，此技術是台大與生技公司合作研發，並且已經獲得中華民國專利。

另外，我們與小兒外科許文明醫師合作，研究B4GALNT3在神經母細胞瘤(neuroblastoma)的角色。B4GALNT3是可以生成LacdiNAc這種罕見醣類結構的酵素。我們發現B4GALNT3表現量高的神經母細胞瘤，病人有較好的預後(American Journal of Pathology. 2011)，而且B4GALNT3可以修飾beta1-integrin的醣類結構，進而改變神經母細胞瘤細胞的行為。另外，與小兒外科許文明醫師以及小兒科張修豪醫師合作，我們發現可使醣類結構延長的B4GALT3是神經母細胞瘤病人預後較差的因子，而且其表現可使癌細胞更惡性(Clinical Cancer Research. 2013)。目前正與生命科學院阮雪芬教授以及中研院廖永豐副研究員合作，合成B4GALT3的酵素抑制劑，計畫用於治療神經母細胞瘤。與整型外科陳明庭教授與李建智醫師合作，發現Cosmc在血管瘤(hemangioma)中表現異常，而且可調控內皮細胞VEGFR2的醣化作用與訊息傳遞(PLoS One. 2013)。



我們另一研究主軸是探討高度醣化的黏液蛋白(**mucin**)在人類疾病的角色。由於醣類的含量佔了黏液蛋白分子中很大的一部份，因此是研究醣類生物功能的重要標的。與外科梁金銅教授和黃約翰醫師合作，我們發現**mucin 15**在大腸直腸癌中，可以讓腫瘤表現更惡性的特性(**Carcinogenesis. 2009**)，我們推測**mucin 15**可能可以作為新的診斷與治療標的。與婦產科陳啟豪醫師合作，我們發現**mucin 20**是子宮內膜癌的預後因子，並可調控**EGFR**訊息傳遞(**Gynecologic Oncology. 2013**)。除此之外，我們與婦產科謝豐舟教授和徐明洸醫師合作，發現**mucin 15**主要是表現在人類胎盤中(**Human Reproduction. 2007**)，此蛋白表現於**trophoblast**細胞中，可以降低此細胞的侵襲(**invasion**)能力。另外，我們也證明**mucin 1**可以調控**trophoblast invasion** (**Biology of Reproduction. 2008**)，**mucin 1**在妊娠疾病子癩前症(**preeclampsia**)中會過量表現(**Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2011**)，**mucin 1**會抑制**beta1-integrin**的活性，進而抑制**trophoblast invasion**。**trophoblast invasion**的不足，目前被認為是造成子癩前症的重要原因之一。我們的研究首度證明：一、黏液蛋白可以大量表現在胎盤中。二、在子癩前症中其表現量是異常的。三、**mucin**可調控**trophoblast invasion**。由於**mucin**上有大量醣類，這些醣類結構的變化，未來將是我們開發各種疾病診斷試劑或是治療性抗體的重要標的。除此之外，我們發現**mucin 15**存在於唾液腺與乳汁中，而且其重組蛋白可以促進傷口癒合，此成果已申請專利並由台大技術移轉給生技公司。

哈佛大學的 Robert Sackstein 教授發現，將間質幹細胞 (mesenchymal stem cells) 表面經酵素作用加上岩藻醣 (fucose)，可使其移行至骨髓並分化成骨組織 (Nature Medicine. 2008)，此技術將用於治療先天性的成骨不全症 Osteogenesis Imperfecta。利用改變細胞表面的醣類結構，進而控制幹細胞的移行，預計可有廣泛的應用。利用類似原理，我們實驗室正著手於建立一套調控細胞表面醣類結構的技術，用以控制細胞的行為與特性。

在製藥工業上，蛋白質上的醣類結構可以影響蛋白質藥物的藥效以及安全性，例如：治療性抗體 (therapeutic antibody) 以及紅血球生成素 (EPO)。改變治療性抗體 IgG 上的醣類結構，可以使其 ADCC 效果增強百倍以上，此技術已經用於製藥工業。改變蛋白質藥物上的醣類結構，也可延遲其在血液中被分解的時間，進而達到最佳的藥效。另外，許多公司開始投入改造大腸桿菌、酵母菌，以及植物的醣化作用，使其所生產的蛋白質藥物能具有類似人類的醣化作用，希望能取代目前以高昂的哺乳類細胞生產的方式。蛋白質藥物未來將會是主流藥物之一，善用醣化作用的知識，對於蛋白質藥物的開發將有莫大的助益。

我們的研究主要是探討醣質生物學在人類疾病中所扮演的角色。醣化現象的改變普遍存在於各種疾病，包括癌症、免疫疾病等。但是，長期以來，醣化改變的原因和其對疾病的重要性卻經常被忽略。希望透過台大發育生物學與再生醫學研究中心這個橋樑，讓更多不同專長的科學家共同合作，投入這個有前瞻性卻尚未被開發的重要領域。我們未來的研究重點，除了醣質生物學在人類疾病的基礎研究外，將更著重於醣質生物學在轉譯醫學 (translational medicine) 上的應用，希望能對人類健康有貢獻。



2013年1月2日 黃敏銓教授於台大醫學院演講