

次世代医療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業
糖鎖利用による革新的創薬技術開発事業 中間評価報告書

研究開発課題名	我が国の技術の強みと密接な医工連携体制を活かした 標的分子探索・検証のための多角的糖鎖解析システムの構築
代表機関名	慶應義塾大学
研究開発代表者名	坂元亨宇
全研究開発機関	平成28年度～平成32年度（予定）

1. 研究開発概要

細胞表面に存在するタンパク質の多くは糖鎖を有し、その構造は細胞の状態に伴って変化する。従来の疾患細胞特異的タンパク質でなく、疾患細胞特異的な糖鎖をもつタンパク質を新たな創薬標的のとなると、その疾患細胞特異性は格段に向上するため、これまで副作用等により開発途中で脱落してきた分子も、再び創薬標的となり、現在問題となっている創薬標的の枯渇を解消できると期待される。このような観点から、欧米、中国などの諸外国でも糖鎖研究者を中心とした糖鎖創薬プロジェクトが立ち上がってきているが、糖鎖標的探索に有用な複数の技術要素をプラットフォーム化し、実証した例はない。本提案では、糖鎖標的の探索、検証に資する新しい糖鎖標的探索開発プラットフォームを3年以内に構築し、プロジェクト内で積極的に活用し、より多くの糖鎖標的成果物を提供することでプラットフォーム実効性を証明することを目的とする。

2. 研究開発成果

極微量組織からの糖鎖変化検出、精密糖鎖構造解析技術については、糖鎖標的の設計図作成に必要なと考えられる要素技術が並行して開発されており、目標とされる技術レベルと現状レベルをモニタリングしながら進められている。結果、ほぼすべての要素技術について遅延なく計画が進んでいる。集中研の整備、臨床拠点における課題設定・倫理審査等が初年度から精力的に進められ、7疾患のクルード試料からの病変関連糖鎖変化探索が実施され、うち1つは大規模解析/リスト化された。特定分子では、レクチンアレイによる比較解析により、22分子で検証を終え、7分子で疾患特異的糖鎖変化が認められた。質量分析による精密解析では、15分子で解析が実施され、うち4種はこれを設計図として糖ペプチドが合成され、免疫、抗体生産細胞のスクリーニングに使用された。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は特に優れている。

臨床家と基礎糖鎖科学研究者との密な連携により、国際競争力を有する複数の糖鎖解析技術で臨床サンプルを解析し、いくつかの薬物標的候補分子を具体的に挙げる事ができた。今後は、臨床ニーズを考慮した候補分子のスクリーニングを続けるとともに、創薬の観点（例：糖鎖構造の安定性、既存薬との差別化）から分子を絞り込み、ユーザーフォーラム等を介してより魅力のある薬物標的候補分子を製薬企業へ橋渡しすることを期待する。