

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	多様なグライコプロテオームおよび捕捉分子作製技術開発とその創薬への応用
代表機関名	順天堂大学
研究開発代表者名	入村達郎
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

本提案では、医薬品として役立つ糖鎖標的を製造するための技術開発、捕捉分子作製のための技術開発、及び、捕捉分子の医薬としての重要性の評価を達成することを目的として、開発を進める。またこれらの要素技術を組み合わせ、糖鎖標的捕捉分子開発のためのプラットフォームを構築する。

### 2. 研究開発成果

糖ペプチド合成では、O型糖アミノ酸を中心に合成する技術を確立、糖鎖関連酵素34種を発見した。O型糖鎖修飾を前提とした糖水酸基を脱保護した糖アミノ酸を用いた合成の条件検討、およびマイクロ波照射下で温和な温度での反応の検討が進められ、糖ペプチド合成の実用化に先鞭をつける開発を実施した。糖鎖標的を認識する抗体の取得については、ラットや糖転移酵素ノックアウトマウスの利用、合成糖ペプチドと細胞で発現した標的糖タンパク質を連続的に免疫し、両材料を使ったスクリーニングする技術の開発により、O型糖鎖を含む標的に対する抗体取得が可能となってきた。創薬意義の解明においては、既存の抗体医薬における副作用の実態を臨床研究によって解明した。また糖鎖標的認識抗体群を認識される糖鎖の構造や結合位置等によってグループ化し、トリプルネガティブ乳がんの再発例で、臨床病理標本に対して特定の抗体の強い結合性を確認した。臨床病理標本を用いた解析により上皮型中皮腫における標的糖鎖の差異を見出し、肉腫型中皮腫の表面糖鎖の網羅的な解析により、特徴を明らかにした。

### 3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は優れている。

同じキャリア蛋白でも認識する糖鎖の構造や結合部位が異なる複数の抗体を用いて乳がんの臨床病理標本の染色像に違いがあることを明らかにした。これらの結果は、今後の糖鎖創薬に期待を抱かせるものである。糖ペプチド合成に関しては、O型糖鎖修飾ペプチドの合成技術を確立し、世界に先駆けて全自動化装置の開発研究に着手しており、順調に進んでいる。糖蛋白質を認識する抗体作製に関しては、成功例はあるものの方法論の確立には至っていない。今後は、特にO型糖鎖を有する糖蛋白質を認識する抗体作製の方法論の確立が必要である。