

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	高感度・高特異性改変レクチン開発による GAG 鎖および O-GlcNAc 修飾を標的とした創薬探索技術の確立
代表機関名	東京大学
研究開発代表者名	山本一夫
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

グリコサミノグリカン (GAG) 鎖は成長因子やケモカインの共受容体として機能し、細胞外微小環境を形成する。この微小環境を識別する複数の改変レクチンを作成し生存シグナルを理解することにより、さまざまな病態に関与する糖鎖創薬標的分子を明らかにすることを目標とする。一方、GAG 鎖を介したシグナルの下流で機能する転写因子等の O-GlcNAc 修飾を高感度かつ特異的に検出する手法を開発し、一連のシグナル伝達を明らかにすること、またこの修飾タンパク質の同定や糖鎖修飾の制御を調べ、創薬へ繋げることをもう一つの目標としている。

2. 研究開発成果

PNA レクチンの糖結合ループを遺伝子工学的にランダムに改変をしたレクチンライブラリーの中から、GAG 鎖の一つへパリンを特異的に認識するクローンを得た。このクローンの解析に基づき、より適切な改変レクチンライブラリーの作製、さらにはコンドロイチン硫酸に結合する WFA レクチン cDNA から改変レクチンライブラリーを作製し、新たなクローンを複数取得した。このへパリン結合性改変レクチンの一つは高度に脱分化したと考えられる前立腺癌細胞 DU145 に強く結合した。また、GAG アレイを用いた解析から IdoA と GlcNAc3-O-SO₃ がその結合に必須であることがわかった。他に、いくつかの癌腫がこの GAG 結合改変レクチンによって強く染色され、GAG 鎖を介した増殖系が寄与していることが考えられた。

一方、disaccharide-tag 法による O-GlcNAc 修飾タンパク質検出法に有用な組換え体レクチン-Fc を作製した。この手法を用いて膵管癌細胞を解析し、Spheroid 型から Tube 型へ誘導する転写因子の O-GlcNAc 修飾を特定した。また、O-GlcNAc 修飾アミノ酸を含む糖ペプチドを合成し、それに特異的な抗血清を作製した。

3. 総合評価

本研究開発課題の研究開発達成状況は妥当である。

課題担当者が得意とする改変レクチンの創製を基盤に、GAG 鎖や O-GlcNAc を特異的に捕捉する分子の開発を目指している。ヒト臨床検体を利用した改変レクチンによる組織染色により、大腸癌等において GAG 鎖を介した増殖シグナルが有意に亢進している可能性を示した。今後は、創薬に向けた具体的なデータ取得が必要となる。