

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	高感受性フコシル化 TRAIL 受容体を標的とした新たな癌治療戦略の開発
代表機関名	大阪大学
研究開発代表者名	森脇健太
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

細胞死を誘導するデス受容体ファミリーに属するTRAIL受容体は、癌細胞に特異的に細胞死を誘導するため癌治療の分子標的として期待されている。しかし、十分な治療効果が確認されず臨床応用に至った例は未だなく、新たな戦略が必要とされている。臨床応用へ向けた大きな問題点として、効果を期待できる患者を選別するためのバイオマーカーがないことが挙げられている。癌細胞で糖鎖構造の特異的な変化が起こることはよく知られており、この糖鎖によるタンパク質の質的变化を加味した治療戦略が新たな癌治療のステージを切り開くと期待されている。本研究代表者は以前に、フコシル化糖鎖が癌細胞のTRAIL誘導性アポトーシスへの感受性を正に制御することを明らかとし、TRAILによる癌細胞死におけるフコシル化糖鎖の重要性を示した。そこで、本研究では、フコシル化糖鎖を指標としたTRAIL治療の患者選別法の確立を目指すとともに、フコシル化を利用した新たなTRAIL併用療法の開発を目指している。

2. 研究開発成果

フコシル化糖鎖の中でも α 1-4構造から形成される糖鎖構造がTRAIL誘導性細胞死を制御していることを明らかにした。また、TRAIL感受性を亢進させる化合物の同定のためのスクリーニングシステムを立ち上げた。

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。

TRAILによる細胞死が α 1,4フコースエピトープの出現に依存する事実が見出され研究に進捗が見られる。一方、TRAIL受容体上の糖鎖が活性に関与するか否かはプロジェクト当初からの課題であり、課題解決に向けた研究の加速を求める。