

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	糖鎖の超高感度検出を目的とした新規糖アナログの開発
代表機関名	岐阜大学
研究開発代表者名	木塚康彦
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

本課題では、有機合成によってアジドもしくはアルキンを有する新たな糖アナログをデザイン・合成し、*in vitro* の糖転移酵素アッセイと、クリックケミストリーを利用した細胞糖鎖のラベル化・検出により、感度・毒性・特性を評価する。これにより高感度かつ高選択性を持った、新たなケミカルプローブを開発する。得られた糖アナログによる糖鎖合成阻害効果も合わせて検証し、阻害剤となりうる糖アナログも同時に探索する。またすでに従来品よりも高感度化に成功したフコースのアナログ(Kizuka et al., *Cell Chem. Biol.*, 2016, 23, 782-792)を用い、肺がん細胞から特異的に分泌されるフコシル化糖タンパク質を単離、同定する。得られた標的糖タンパク質を肺がん患者血清中で検出し、マーカーとしての有用性を評価する。

2. 研究開発成果

これまで、糖アナログを用いた糖鎖の検出には限界があり、検出できる糖鎖の種類が少なかった。この問題をクリアするため、新たに酵素を導入した細胞を樹立し、これまで本手法が適用できなかった糖による糖鎖検出が可能になる新手法を開発しつつある。また、6-アルキニルフコースと呼ばれるフコースのアナログが、内在性のフコシル化糖鎖の合成阻害剤として機能することを見出した。その作用が強力なこと、阻害メカニズムを解明し、肝がん細胞の浸潤を抑えることを見出した。本成果は論文として受理された(Kizuka et al., *Cell Chem. Biol.*, 2017, 24, 1467-1478)。

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。

糖アナログを用いて細胞種特異的な糖タンパク質の発現解析を行うアプローチは独自性が高い。グルクロン酸やキシロースによる糖鎖検出が可能になる新手法を開発した。また、フコシル化を特異的に阻害する化合物を見出しており、研究の幅が広がっている。今後は、新規糖アナログの開発・糖鎖合成阻害効果を有する糖アナログの開発・フコースアナログを用いた肺がん標的的同定等を期待する。