

受領No. 1636

癌細胞特異的糖鎖の網羅解析と治療応用～糖鎖工学と医学の融合

代表研究者 早河 翼（東京大学医学部附属病院 講師）

共同研究者 舘野 浩章（産業技術総合研究所糖鎖工学部門 グループ長）

Comprehensive Analysis of Cancer Cell-Specific Glycans and Therapeutic Applications: Fusion of Glycan Engineering and Medicine

Representative Yoku Hayakawa (Associate Professor, The University of Tokyo Hospital)

Collaborator Hiroaki Tateno (Group leader, The National Institute of Advanced Industrial Science and Technology)



研究概要

胃癌・大腸癌は本邦で頻度が高く、手術不能進行癌の根治は現在でも困難である。申請者はこれまでの検討により、一部の胃癌の発生過程で生じるムチン・糖鎖構造の変化が癌細胞の増殖・進展に極めて重要であり、治療標的となりうることを発見、報告した (*Gastroenterology*, 2024)。本研究ではより多くの種類の胃・大腸癌組織中の糖鎖とレクチン受容体の発現状態を網羅解析で明らかにし、糖鎖・レクチン受容体標的治療の開発を行う。

慢性炎症下の消化管粘膜では、異常なムチン・糖鎖構造を有する化生細胞が増殖し、前癌病変を形成する。申請者が樹立した胃のムチンコア蛋白である Muc6 の欠損マウスでは、異常な糖鎖構造をもつ腸型細胞が増生し、胃癌を自然発症することが分かった。糖鎖発現解析の結果、Muc6 欠損胃癌細胞ではマンノース糖鎖の発現増加を認め、腫瘍周囲にはマンノースに結合する MRC1 受容体を発現するマクロファージ (TAM) が著明に浸潤していることを確認している。一方、スキルス胃癌などの別の種類の胃癌ではマンノースとは異なる糖鎖発現と腫瘍微小環境が認められるほか、大腸の炎症発癌過程では、胃上皮化生と呼ぶべき胃分化マーカーの異常発現と糖鎖異常が認められている。胃・大腸癌の糖鎖発現を把握することで、特異的標的治療の開発に結びつけることが可能と考え、本研究の着想に至った。

本研究では、(1) 単一細胞レベルでの糖鎖・RNA 同時解析として、scGR-seq を含む網羅的解析により様々な胃・大腸癌マウスモデルを用い、組織中の細胞種ごとの糖鎖・レクチン受容体発現パターンを把握する。その結果を元に、(2) 糖鎖標的薬物複合体の開発として、異常糖鎖に結合するレクチン薬物複合体を作製し、新しい癌治療ブレイクスルーを目指す。