

【基盤研究 (S)】

総合系 (複合領域)



研究課題名 網羅的糖鎖解析による新規癌マーカーの探索と診断技術の開発

北海道大学・大学院先端生命科学研究院・教授 **にしむら しんいちろう**
西村 紳一郎

研究分野: 複合領域
キーワード: 診断薬探索

【研究の背景・目的】

血中バイオマーカーは疾患の早期発見や進行度、治療効果等を簡単・迅速に判定する際に極めて重要な分子である。本研究では肝細胞癌、膵臓癌、大腸癌等の消化器癌と腎細胞癌や前立腺癌等の泌尿器癌に焦点を絞り、高感度で疾患・病態特異的なバイオマーカーを、大規模網羅的糖鎖解析による全く新しいアプローチによって探索する。2011年に本研究チームは、全自動血清糖鎖解析システムを世界に先駆けて実現した (JST 先端計測分析技術・機器開発プログラム、平成24年3月修了)。これを駆使して信頼性の高い血中糖鎖発現プロファイルデータベースを構築する。蓄積された疾患ごとの糖鎖発現プロファイルデータから縦断的・横断的臨床統計調査を行い、各疾患に特異的で臨床的に有望な糖鎖マーカーを探索する。さらに、その診断性等の臨床的意義の検証を進めることにより、実用化に向けた治験研究に進展させることを目的とする。

【研究の方法】

本研究で使用する全自動血清糖鎖プロファイル解析装置は、2002年に西村が発明したグライコブロットティング法 (Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 91-96) を利用したものである。すなわち、特異的化学反应を微粒子の固体表面で行うことにより、血清などの複雑な生体由来混合物から、簡便かつ迅速な糖鎖精製を可能としている。患者血清 (96 検体、1 検体の血清約 10 マイクロリットル) をマイクロプレートにセットするだけで、糖鎖の選択的分離から化学修飾、ラベル化、質量分析用プレートへの点着、質量分析装置を用いた構造解析と定量化までの全工程を全自動で行い、最終的に 96 人分の患者血清糖鎖発現プロファイルをほぼ 1 日で取得できる。

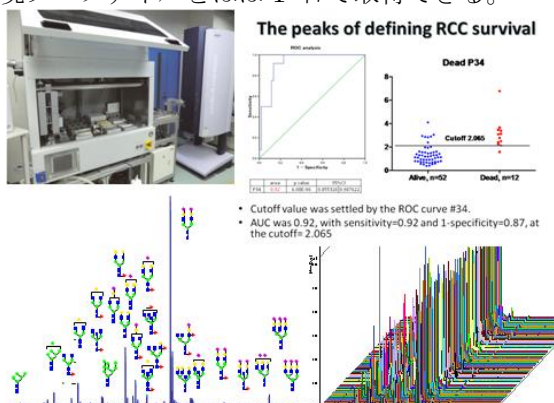


図1 全自動血清糖鎖プロファイル解析装置による大規模糖鎖解析と糖鎖マーカー探索

具体的には、疾患領域ごとに 200~300 例程度の患者検体 (血清を中心として、尿、組織・細胞) を系統的に採取し、全自動血清糖鎖プロファイル解析装置を用いた大規模糖鎖解析を実施する。その際、縦断的・横断的な糖鎖プロファイルデータ解析を可能とするため、同一患者血清の継時的追跡解析や同一疾患における複数医療機関患者血清検体間でのデータの比較解析等にも注力する。蓄積された疾患ごとの糖鎖発現プロファイルデータから、疾患特異度や進行度、薬剤に対する治療効果、予後などをも考慮し、各疾患に特異的で臨床的に有望な糖鎖マーカーを抽出する。有望な疾患糖鎖マーカー候補分子については、ブラインド検体を用いた解析を実施するなどし、各研究分担者が実際に医療現場で使用している体外診断法と比較検討を行い、診断指標としての有効性を評価する。

【期待される成果と意義】

癌の早期診断のみならず、従来の診断技術では困難であった薬剤感受性や予後判定なども可能となることが期待される。また、様々な疾患と生体内の糖鎖構造変化の関係、特に免疫バランスや恒常性維持とメタボライトとしての糖鎖構造の変化に着目すれば、それらの疾患発症のメカニズムをはじめ基本的な生体系ネットワーク (システム生物学) 的理解を深めることとなり、遺伝情報の翻訳後修飾の意義を迫る基礎生物学や医薬品開発等関連する多くの境界領域分野への波及効果・インパクトが大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishimura, S.-I., et al., "High-Throughput Protein Glycomics: Combined Use of Chemoselective Glycoblotting and MALDI-TOF/TOF Mass Spectrometry" *Angew. Chem. Int. Ed.* 44, 91-96 (2005)
- Kamiyama, T., et al., "Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis" *Hepatology* 57, 2314-2325 (2013)

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
152,400 千円

【ホームページ等】

<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g4/index.html>