

糖鎖のバイオマーカーとしての可能性

池辺 詠美

日本人の死亡原因の第一位は「悪性新生物」、つまり「がん」である。現在、がんの治療法は、外科の治療が中心となっているが、身体的負担や入院期間、社会復帰までの時間から見ても、QOL（クオリティ・オブ・ライフ）は決して高いとは言えない。また、がんは特定のステージを越えると5年生存率が急激に低下し、治療法の実施幅も狭まってしまう。もし、がんをもっと早期に診断することができれば治療法の実施幅も広がり、治療効果の改善、生存率やQOLの向上が期待できる。

そこで、近年注目されているのが糖鎖である。糖鎖は核酸、タンパク質に次ぐ第三の生命鎖とも呼ばれ、糖タンパク質、糖脂質のようにタンパク質や脂質と結合して生体内でとても重要な機能を果たしている。細胞の表面は無数の糖鎖で覆われている。細胞表面の糖鎖は細胞の分化・成熟・活性化とともに配列構造が大きく変化し識別分子として機能している（図1）。たとえば、分化した細胞はお互いの糖鎖構造を認識し協調し合っている。細菌・ウイルスなどの微生物は細胞表面の糖鎖の違いを利用し特定の細胞に結合して感染する。また正常細胞からがん細胞になると、細胞表面の糖鎖の構造も大きく変化し、がん細胞特異的な糖鎖の発現や特定の糖鎖の発現が増加する¹⁾。つまり糖鎖は細胞を識別するために大変有効であり、がん細胞を特定するバイオマーカーとしてとても期待される分子なのだ。実際に、現在臨床で使われている多くのバイオマーカーも糖鎖を認識するものである。このように糖鎖は、とても注目される分子ではあるが、その構造が複雑であることや多くの環境要因に敏感に影響され短時間で構造が変化してしまうこと、また遺伝子のように直接増幅ができないことなどから解析や定量が大変困難であった。

しかし、2003年～2006年にかけて新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）により実施された糖鎖構造解析技術開発プロジェクト（SGプロジェクト）により、多くの糖鎖解析技術の開発が行われ糖鎖の解析技術は飛躍的に進展した。レクチンアレイによる糖鎖プロファイ

リング技術がその一つである。レクチンは動物、植物、微生物などに存在するタンパク質で糖鎖を特異的に認識し結合するため、糖鎖を見分けるツールとしてとても有効である。しかし、レクチンと糖鎖の結合は抗原と抗体の結合と比べても弱く100～10,000倍も小さい。そのため、DNAアレイなどのようにアレイ上に結合後に洗浄操作をしてしまうと剥がれてしまう。SGプロジェクトにより開発されたこのレクチンアレイシステムは、エバネッセントフィールド蛍光励起法が採用されており、ガラスと液体の屈折率の異なる2相間に生じる短い光を検出するため、サンプルの洗浄操作なしに液相のままレクチンと糖鎖の結合性を定量化することができる。また、厳選された45種類のレクチンが搭載されているため、多種多様な糖鎖のプロファイリングが可能である。このレクチンアレイシステムを用い、乳がんではわずか1 μlの尿と血清から取得した糖鎖プロファイルから、原発性と転移性では糖鎖プロファイルが異なる事が明らかにされている。また、それらの糖鎖を識別できるレクチンも明らかになっており²⁾、将来このレクチンを利用して乳がんの新しいバイオマーカーとなる分子の発見が期待される。糖尿病性腎症では、fetuin-Aが進行度合いを診断する新しいバイオマーカー候補として、利用可能であることが示唆されている³⁾。この他にも、このシステムをそのまま診断に応用することも検討されている。ATL（成人T細胞白血病/リンパ腫）はHTLV-1というレトロウイルス感染により発症する難治性の白血病/リンパ腫であり、4つの病型（くすぶり型、慢性型、急性型、リンパ腫型）に分けられる。病型が進行した急性型・リンパ腫型はきわめて予後が悪く、病型の鑑別も不能である。また、キャリアの段階でATL発症危険度を診断する技術が開発されていないことが大きな問題であり、病型を早期に鑑別する診断技術として、レクチンアレイシステムの可能性が検討されている。現段階では、培養細胞で十分鑑別可能であることが示唆されている⁴⁾。

このように、糖鎖の解析技術の飛躍的な進展により、バイオマーカー候補としての糖鎖の発見、新たな診断法の開発が多くなされている。まだ多くの臨床データが必要な段階ではあるが、これらの研究成果から新規薬剤候補の発見や早期診断、治療効果の改善、QOLの向上も大いに期待できるのではないだろうか。

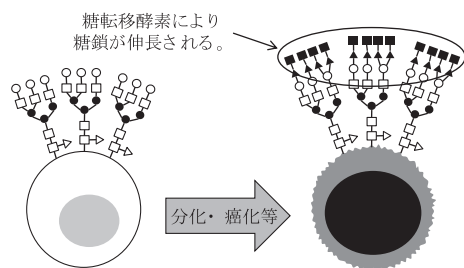


図1. 細胞表面の糖鎖構造配列の変化

- 1) 青柳ら：糖鎖工学（糖鎖工学研究協議会監修）、産業調査会バイオテクノロジー情報センター（1992）。
- 2) Fry, S. A. et al.: *Glycobiology*, **21**, 1060 (2011).
- 3) Inoue, K. et al.: *PLoS One*, **8**, e77118 (2013).
- 4) 山田ら：*Bio Clinica*, **26**, 916, (2011).