

“がん型糖鎖の代謝機構”を利用した バイオ医薬品素子の開発

SATテクノロジー・ショーケース2020

■ はじめに

近年、低分子医薬、タンパク質医薬に次ぐ第3の医薬として「中分子医薬」が注目されている。中分子医薬品は、分子量500～2000程度のペプチドや核酸からなる医薬品であり、低分子医薬品とタンパク質医薬品の中間程度の分子量であり、標的特異性が高く、低コストで製造でき、経口投与も可能であるため、患者のQOL (Quality of Life) を下げることなく治療効果が期待できる。

ここでは、中分子医薬品のシーズとなりうるペプチドライブラリーの開発方法として、糖鎖の代謝機構の利用方法を提案する。糖鎖は、細胞膜表面に存在しており、細胞内に取り込まれることで代謝分解されることが報告されている。この特徴を利用して、特定のタンパク質を癌細胞内へ取りこませ代謝することで、様々な機能中分子ペプチドが産生されると考えた。

本研究では、多機能性タンパク質ラクトフェリン(LF)を中分子医薬品のシーズとして、糖鎖の代謝機構を利用した医薬品素子の開発を目指した。

■ 活動内容

1. LF誘導体とがん型糖鎖との結合解析

LF誘導体と細胞膜表面に存在する糖鎖が、直接結合するかを結合解析した。肺がん細胞に発現している糖鎖(糖鎖1)を固相化したプレートにLF誘導体を反応させ、HRP標識抗LF抗体で検出した結果、糖鎖1とLF誘導体が結合したことが分かった。さらに糖鎖1と構造が異なる糖鎖2、糖鎖3で競合をかけたところ、糖鎖1、糖鎖3で結合が阻害され、糖鎖3ではより強く阻害された。以上の結果から、LF誘導体とがん型糖鎖は結合することが判明した。(図1A)

2. LF誘導体のがん型糖鎖を介した細胞内局在解析

LF誘導体が、糖鎖と共に細胞内に取り込まれるかについて解析した。ヒト肺腺がん細胞PC-3を蛍光標識したLF誘導体を加えた培地で培養し、共焦点レーザー顕微鏡で観察した。結果、PC-3細胞内の細胞核周辺に蛍光を観察することができた。このことから、LF誘導体は、PC-3細胞内に取り込まれ、糖鎖と共に代謝されている可能性が示唆された。(図1B)

■ 研究成果

バイオ医薬品素子の開発において、がん型糖鎖の代謝機構が利用できることが示唆された(図2)。

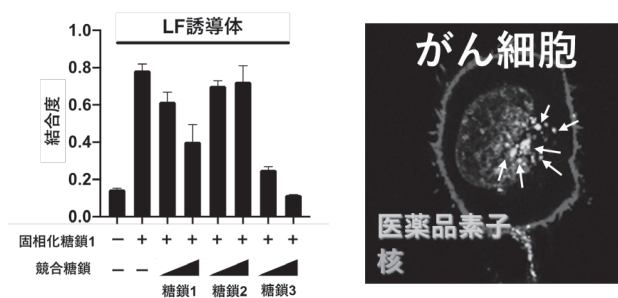


図1. LF誘導体の結合評価(A)と取り込み解析(B)

(A) LF誘導体とがん型糖鎖は、結合する

(B) LF誘導体は、肺がん細胞内に取り込まれる

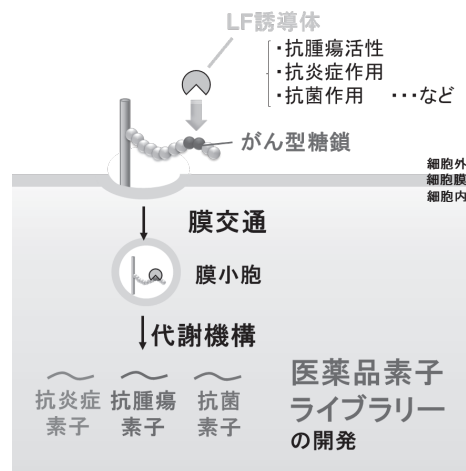


図2. がん型糖鎖の代謝機構を利用した
医薬品素子の開発(概念図)

薬理作用をもつペプチド素子ライブラリーを回収する

代表発表者 飯森 愛美(いいもり あみ)
所 属 東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科
バイオニクス専攻 修士1年 生物創薬研究室
問合せ先 〒192-0982 東京都八王子市片倉町 1404-1
片柳研究棟 KW413
TEL:042-637-2197

■キーワード: (1)糖鎖代謝
(2)抗がん剤
(3)薬物製造技術

■共同研究者: 中村 真男
東京工科大学大学院
バイオ情報・メディア研究科
佐藤 淳
東京工科大学大学院
バイオ・情報メディア研究科