

研究

主な研究テーマ

- 糖鎖とペプチドのコンビネーションを認識する安全な治療用抗体の開発
- 糖鎖認識分子（レクチン）の自然免疫細胞における役割の解明とその利用
- がんの進行と転移における糖鎖の役割の解明とその診断と治療への応用



担当特任教授 入村 達郎

スタッフ

特任教授	入村達郎 (乳腺腫瘍学講座併任)
特任助教	伝田香里 (医学教育研究室併任) 藤平陽彦



2020年9月1日現在

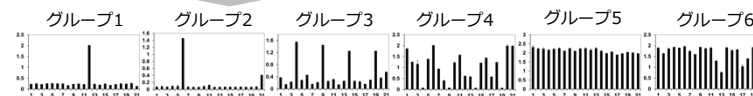
主な研究内容

糖鎖を使って患者にやさしくすりを創成する

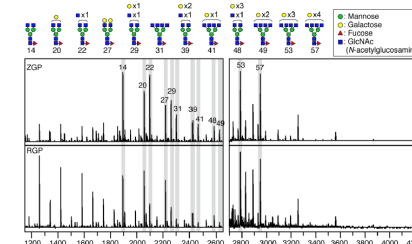
順天堂大学大学院医学研究科難病の診断と治療研究センター・糖鎖創薬研究室の入村達郎特任教授、伝田香里特任助教、藤平陽彦特任助教らは、長年にわたって糖鎖と糖鎖認識分子（レクチン）の自然免疫細胞、特に樹状細胞やマクロファージにおける役割の解明について、国際的なリーダーシップをとってきました。最近、エボラウイルス感染におけるウイルス糖タンパク質糖鎖とマクロファージ、樹状細胞に発現するレクチンであるMGL/CD301/Clec10aの相互作用の重要性について解明し、Scientific Reports誌に報告しました。また、乳がん、中皮腫、大腸がんなどの病態の進行、遠隔転移形成にがん細胞の表面の糖鎖が関わることを明らかにし、その診断と治療への応用を追求してきました。最近には乳がんのマーカーとして知られているムチン1 (MUC1) に特異的と言われてきた十数種のモノクローナル抗体の詳細な結合特異性の違いを産業技術総合研究所のグループと共同で解明し、Scientific Reports誌に報告しました。我々のグループで既に開発した抗体や現在開発中の抗体を含め、抗MUC1抗体の新たな利用法を促す成果として注目されています。



13種の抗MUC1抗体の結合パターン解析



MALDI-TOF MS 解析の結果、低感染性のレストンエボラの糖タンパク質（RGP）のN結合型糖鎖は高感染性のザイルエボラのそれ（ZGP）よりも伸長度が高いことが判明した。ウイルス用粒子から遊離させた糖鎖のスペクトルを示す（右図）。（Fujihira et al, Sci. Rep., 8:5495, 2018）



MUC1のタンデムリピートの5箇所のO-グリカン付加部位に4種の糖鎖を付加させたものを作製し（左図）、13種の抗MUC1モノクローナル抗体との結合性を調べた。これらの抗体はその特異性の違いにより6グループに分けることができた（下図）。（Yoshimura et al, Sci. Rep., 9:16641, 2019）



Tatsuro
Irimura

Chief
Professor

Research

Main Research Subjects

- Development of harmless antibody drugs that recognize glycan-peptide complexes
- Elucidation and use of lectins in natural immunity
- Application of glycans on diagnosis and therapy of cancer progression and metastasis

Staff

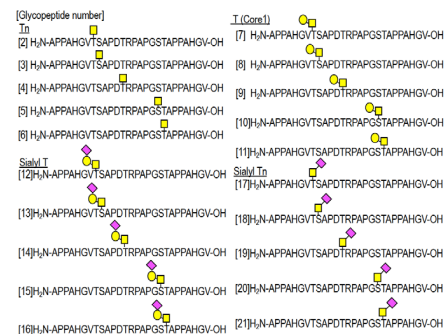
Professor	Tatsuro Irimura, Ph.D. (Adjunct with Department of Breast Oncology)
Assistant Professor	Kaori Denda-Nagai, Ph.D. (Adjunct with Department of Medical Education)
Visiting Assistant Professor	Haruhiko Fujihira, Ph.D.



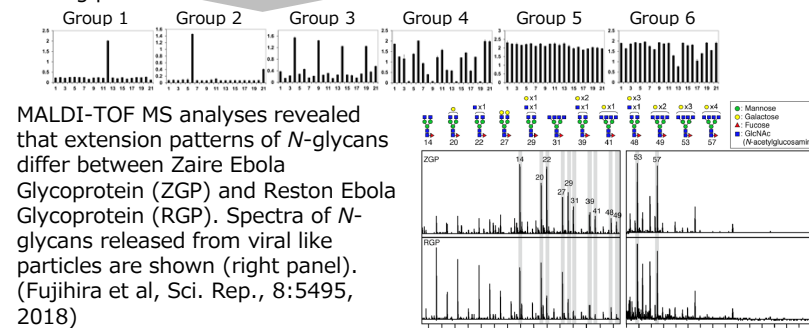
As of September, 2020

Research Highlights

Creating patient-friendly medicines using sugar chains: We are known as world leaders of biomedical sciences of glycans and glycan-recognition molecules (lectins) especially by elucidating the role of lectins in natural immune cells, such as dendritic cells and macrophages. Recently, we showed the importance of the interaction between viral glycoprotein sugar chains and a lectin MGL/CD301/Clec10a on these cells, in Ebola virus infection (Sci Rep, 2018). Using pathological specimens, we have identified glycans involved in the progression and malignant behaviors of breast cancer, mesothelioma, and colorectal cancer. In collaboration with National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, we were able to clarify the precise binding specificity of more than a dozen monoclonal antibodies known to be specific for mucin 1 (MUC1), some of which are widely used as markers for breast and other cancers (Sci Rep, 2019). Based on these knowledges, development of novel antibodies harmless and effective in cancer therapy is underway.



Binding profiles of 13 monoclonal antibodies



Four types of glycan chains were added to five O-glycosylation sites of a MUC1 tandem repeat (left panel), and the binding properties with 13 anti-MUC1 monoclonal antibodies were examined. The results indicated that these antibodies could be classified into 6 groups according to their specificity. (Yoshimura et al, Sci. Rep., 9:16641, 2019)

MALDI-TOF MS analyses revealed that extension patterns of N-glycans differ between Zaire Ebola Glycoprotein (ZGP) and Reston Ebola Glycoprotein (RGP). Spectra of N-glycans released from viral like particles are shown (right panel). (Fujihira et al, Sci. Rep., 8:5495, 2018)

2020年（令和2年） 研究業績

講座名：糖鎖創薬研究室

所属長名：入村達郎

区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名, 出版年, ページ番号等	国際共同
英文著書	1	Higashi N, Irimura T, Nakajima M. Heparanase is involved in leukocyte migration. Adv Exp Med Biol, 1221:435-444, doi: 10.1007/978-3-030-34521-1_16, 2020	
英文著書	2	Fujihira H, Masahara-Negishi Y, Akimoto Y, Hirayama H, Lee H-C, Story A B, Mueller F W, Jakob P, Clauder-Münster S, Steinmetz M L, Radhakrishnan K S, Kawakami H, Kamada Y, Miyoshi E, Yokomizo T, Suzuki T, Liver-specific deletion of Ngly1 causes abnormal nuclear morphology and lipid metabolism under food stress. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 1866(3):165588, doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165588, 2020	
英文著書	3	Maynard J C, Fujihira H, Dolgonos G E, Suzuki T, Burlingame A L, Cytosolic N-GlcNAc proteins are formed by the action of endo- β -N-acetylglucosaminidase. Biochem Biophys Res Commun, 530(4):719-724, doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.127, 2020	
区分	番号	発表者名,発表タイトル（題目・演題・課題等）,学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国際学会発表	1	Tatsuro Irimura.Glycosylation regulates infection of enveloped virus. Africa International Biotechnology and Biomedical Conference (Web Conference).Nov.6, 2020	
区分	番号	全著者名,書籍名,出版社名, 出版年, ページ番号等	国際共同
和文著書	1	入村達郎. 糖鎖創薬のPOC. バイオサイエンスとインダストリー (B & I) , 78(6), 2020	
和文著書	2	入村達郎. 生化学的でない糖鎖の機能. 生化学 92(3):297, 2020	
和文著書	3	入村達郎. 患者力は創薬の源-それを支える薬剤師、ファルマシア doi.org/10.14894/faruawpsj.56.6_491, 2020	
区分	番号	発表者名,発表タイトル（題目・演題・課題等）,学会名,場所,発表年月日等	国際共同
国内学会発表	1	岡崎みさと、堀本義哉、松澤円佳、中井克也、齊藤光江、入村達郎. β -N-アセチルグルコサミン転移酵素(B3GNT8)の発現はトリプルネガティブ乳がんの予後判定因子になりうる.第28回日本乳癌学会学術総会(Web開催). 2020年10月13日	
国内学会発表	2	入村達郎. 国境を越える科学：コロナと免疫. 第5回ISPACOSシンポジウム、Web開催。2020年11月29日。	
国内学会発表	3	Fujihira H, Masahara-Negishi Y, Irimura T, Suzuki T, Broad importance of Ngly1 revealed by mouse model analyses, 第93回日本生化学会大会(英語発表、Web開催), 2020年9月15日	