

糖鎖創薬研究室



担当特任教授 入村 達郎

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

スタッフ

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

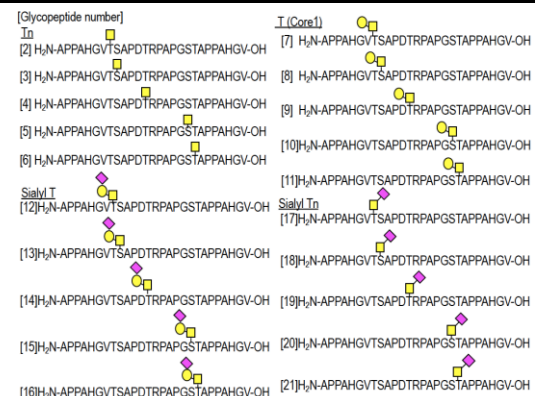


2020年9月1日現在

主な研究内容

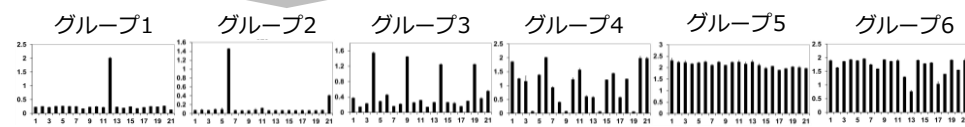
糖鎖を使って患者にやさしくすりを創成する

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、乳がんのマーカール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。

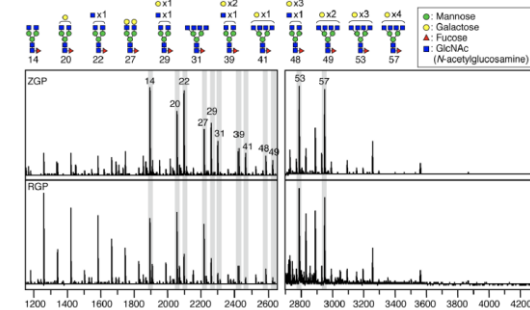


MUC1のタンデムリピートの5箇所のO-グリカン付加部位に4種の糖鎖を付加させたものを作製し（左図）、13種の抗MUC1モノクローナル抗体との結合性を調べた。これらの抗体はその特異性の違いにより6グループに分けることができた（下図）。(Yoshimura et al, *Sci. Rep.*, 9:16641, 2019)

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)





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

Members

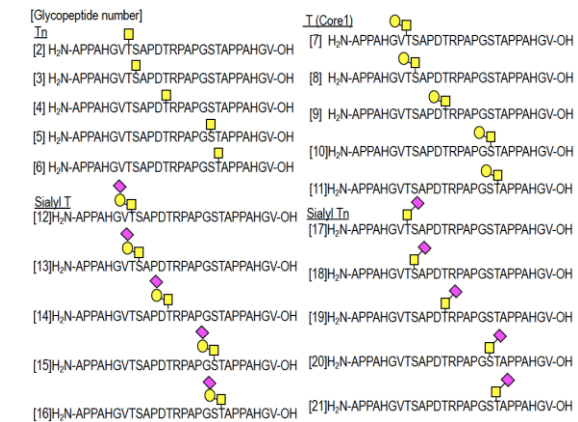
Professor	Tatsuro Irimura, Ph.D. (Adjunct with Department of Breast Oncology)
Assistant Professor	Kaori Denda-Nagai, Ph.D. (Adjunct with Department of Medical Education)
Visiting Assistant Professor	Haruhiko Fujihira, Ph.D.



As of September, 2020

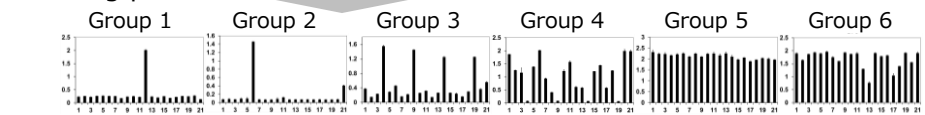
Research Highlights

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.

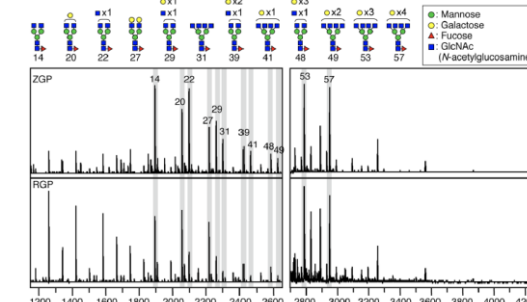


Four types of glycan chains were added to five O-glycosylation sites of a MUC1 tandem repeat (left panel), and the binding properties with 13 anti-MUC1 monoclonal antibodies were examined. The results indicated that these antibodies could be classified into 6 groups according to their specificity. (Yoshimura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

Binding profiles of 13 monoclonal antibodies



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)



2019年（平成31・令和元年） 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	学位論文	全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文原著	1		Yoshimura Y, Denda-Nagai K, Takahashi Y, Nagashima I, Shimizu H, Kishimoto T, Noji M, Shichino S, Chiba Y, Irimura T. Products of Chemoenzymatic Synthesis Representing MUC1 Tandem Repeat Unit with T-, ST- or STn-antigen Revealed Distinct Specificities of Anti-MUC1 Antibodies. <i>Sci Rep.</i> , 2019;9(1): 16641.	
英文原著	2		Yoshimoto T, Matsubara D, Soda M, Ueno T, Amano Y, Kihara A, Sakatani T, Nakano T, Shibano T, Endo S, Hagiwara K, Fukayama M, Denda-Nagai K, Irimura T, Mano H, Niki T. Mucin 21 is a key molecule involved in the incohesive growth pattern in lung adenocarcinoma. <i>Cancer Sci.</i> , 2019;110(9): 3006-3011.	
英文原著	3		Higashi N, Maeda R, Sesoko N, Isono M, Ishikawa S, Tani Y, Takahashi K, Oku T, Higashi K, Onishi S, Nakajima M, Irimura T. Chondroitin sulfate E blocks enzymatic action of heparanase and heparanase-induced cellular responses. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> , 2019;520(1): 152-158.	
英文原著	4		Kanemaru K, Noguchi E, Tahara-Hanaoka S, Mizuno S, Tateno H, Denda-Nagai K, Irimura T, Matsuda H, Sugiyama F, Takahashi S, Shibuya K, Shibuya A. Clec10a regulates mite-induced dermatitis. <i>Sci Immunol.</i> , 2019;4(42): eaax6908.	
英文原著	5		Matsumura M, Okudela K, Nakashima Y, Mitsui H, Denda-Nagai K, Suzuki T, Arai H, Umeda S, Tateishi Y, Koike C, Kataoka T, Irimura T, Ohashi K. Specific expression of MUC21 in micropapillary elements of lung adenocarcinomas - Implications for the progression of EGFR-mutated lung adenocarcinomas. <i>PLoS One.</i> , 2019;14(4): e0215237.	
区分	番号		全著者名,論文名,掲載誌名, 掲載年 ; 巻 (号) : ページ番号	国際共同
英文総説	1		Fujihira Haruhiko, Physiological Function of the Cytosolic Peptide:N-glycanase (Ngly1), <i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology</i> , 2019; 31(179): E33-E39	
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		Tian Y, Denda-Nagai K, Ishii-Schrade KB, Matsuzaki K, Hafley M, Bresalier RS, Irimura T, Mucin 21 confers resistance to apoptosis in an O-glycosylation dependent manner. University of Texas MD Anderson Cancer Center GAP conference, Houston, Texas, USA, Apr 30, 2019.	○
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		Kaori Denda-Nagai, Tatsuro Irimura. Distinct specificities of 13 monoclonal antibodies directed to MUC1, one of the prime targets of cancer immunotherapy. 第48回日本免疫学会学術集会, 浜松, 2019年12月13日	
国内学会発表	2		Kazumasa Kanemaru, Satoko Tahara-Hanaoka, Kaori Denda-Nagai, Tatsuro Irimura, Satoru Takahashi, Kazuko Shibuya, Akira Shibuya. Clec10a regulates mite-induced dermatitis. 第48回日本免疫学会学術集会, 浜松, 2019年12月13日	

国内学会発表	3	藤平陽彦, 根岸-正原由紀, 船越陽子, 鈴木匡, 細胞質での糖鎖分解の生物における重要性、第5回糖鎖免疫研究会、東京医科歯科大学、2019年2月18日	
国内学会発表	4	藤平陽彦、マウス成体肝臓におけるNgly1の重要性、第38回日本糖質学会年会、名古屋大学、2019年8月21日	
区分	番号	講演者名, 講演タイトル, 学会名, 場所, 発表年月日等	国際共同
特別講演・招待講演	1	Irimura T. Products of chemoenzymatic synthesis representing MUC1 tandem repeat unit with T-, ST- or STn-antigen revealed distinct specificities of anti-MUC1 monoclonal antibodies. 15th International Workshop on Carcinoma-Associated Mucins, Cambridge, UK, Jul 29-Aug 2, 2019.	
特別講演・招待講演	2	Irimura T. What do pharmaceutical science graduates do in Japan? Past, present and future. Preconference Workshop of AFPS2019, Bali, Indonesia, Oct 23, 2019.	
特別講演・招待講演	3	Irimura T. New strategic plan of FIP and pharmaceutical education. AFPS2019-ICAPPS, Bali, Indonesia, Oct 24, 2019.	
特別講演・招待講演	4	Irimura T. From sugar to therapy. AFPS2019-ICAPPS, Bali, Indonesia, Oct 25, 2019.	
特別講演・招待講演	5	Irimura T. Glycosylation as a Target of Drug Development, MD Anderson Cancer Center-U-Tokyo Joint Symposium on Cancer Theranostics and Molecular Imaging, Houston, Texas, USA, Nov 21, 2019.	
特別講演・招待講演	6	入村達郎：糖鎖から創薬へ、バイオジャパン2019日本医療研究開発機構シンポジウム「糖鎖が開く未来医療」 横浜、2019年10月10日	
区分	番号	研究者名, 活動の名称（執筆、出演、受賞等）, 執筆や出演の媒体（賞の主催者等）, 年月日等	国際共同
その他 (広報活動を含む)	1	伝田香里, 2019年度女性研究者奨励金 採択, 日本私立学校振興・共済事業団, 平成31年3月6日	