

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		自然抗体の糖鎖抗原を利用する新規がん免疫療法の開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Development of new cancer immunotherapy using carbohydrate antigen for natural antibody			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) マナベ	名) ヨシユキ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	真鍋	良幸	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Manabe	Yoshiyuki	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		大学院理学研究科・助教			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 3糖構造α-Gal エピトープは、多くの哺乳類で広く発現しているものの、ヒトはその合成酵素が変異を受け、この糖鎖構造を持たない。その代わりに、ヒトは抗α-Gal 抗体を持ち、その量はヒトの自然抗体の中で最も多い。ブタなどの異種臓器にはα-Gal エピトープが発現しており、ブタ-ヒト間の異種臓器移植において、抗α-Gal 抗体とα-Gal エピトープの免疫反応に起因する超急性拒絶反応を引き起こす。本研究では、化学合成したα-Gal エピトープとがん抗体を複合化させることで、がん細胞を特異的にα-Gal 標識し、超急性拒絶反応を引き起こすことにより、がん細胞を排除する全く新しいがん免疫療法の開発を目指した。 まず、α-Gal の化学合成を行った。ルイス酸のみで活性化できるイミデート糖と酸化剤とルイス酸を組み合わせることで活性化できるチオ糖を用いることで、一挙に 3 糖を構築するワンポットグリコシル化により、効率的にα-Gal を合成した。また、反応性の高いチオ糖と反応性の低いチオ糖を組み合わせ他ワンポットグリコシル化も行い、この際、大量合成を思考してマイクロフロー系の利用も検討した。このようにして合成したα-Gal をリンパ腫細胞に発現する CD20 に対する抗体と複合化し、全く新しい抗体薬物複合体の調製に成功した。この抗体薬物複合体の細胞障害活性は現在検討中である。また、α-Gal でがんワクチンを標識することで、体内に大量に存在する自然抗体を介して免疫細胞に効率的に取り込まれ、標識したがんワクチンに対する抗体産生が誘導されることに注目し、α-Gal のアジュバント(抗原性補強剤)としての利用も検討した。その結果、化学合成したα-Gal がアジュバントとして機能することを初めて示した。					
キーワード FA	α -gal	抗体薬物複合体	自然抗体	がん免疫療法	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Synthesis of the Conjugates of Tumor Antigens with Adjuvants for the Efficient Cancer Immunotherapy							
	著者名 ^{GA}	MANABE, Y. et. al.	雑誌名 ^{GC}	Peptide Science					
	ページ ^{GF}	77~78	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The α -Gal epitope is composed of trisaccharide structure produced in most mammals, however humans are deficient in that structure. On the other hand, humans produce a large amount of anti-Gal antibodies that specifically interact with the α -Gal epitope. Therefore, if pig organ expressing α -Gal is transplanted to human, the organ is heavily injured by hyper acute rejection. The purpose of this research is the development of the novel cancer therapy utilizing the α -Gal / anti-Gal antibody interaction: hyperacute rejection to tumor cell is induced by the labeling of tumor cell with α -Gal.

First, efficient synthesis of α -Gal epitope was achieved via one-pot glycosylation using imidate glycosyl donor and thioglycoside. Selective activation of armed thioglycoside in the presence of disarmed thioglycoside under microfluidic conditions was also investigated. Synthesized α -Gal was conjugated with anti-CD20 antibody, which is specifically recognize lymphoma cell. Cytotoxic assay using this antibody drug conjugate is under investigation. We also investigated the utilization of α -Gal as an adjuvant.