

奨励金No.1636

癌細胞特異的糖鎖の網羅解析と治療応用～糖鎖工学と医学の融合

早河 翼

東京大学医学部附属病院 講師

Comprehensive Analysis of Cancer Cell-Specific Glycans and Therapeutic Applications: Fusion of Glycan Engineering and Medicine

Yoku Hayakawa

The University of Tokyo Hospital, Associate Professor



本研究では、胃癌・大腸癌における糖鎖異常に着目し、網羅的解析と治療応用を検討した。これまでに、ムチン・糖鎖構造の変化が腫瘍増殖に重要であることを明らかにしており、本研究では各種癌組織における糖鎖およびレクチン受容体発現を単一細胞レベルで解析した。さらに、Muc6 欠損モデルを含む糖鎖異常を伴うマウス胃腫瘍モデルの解析から腫瘍特異的糖鎖と免疫微小環境の関連を同定し、異常糖鎖を標的とした薬物複合体の開発により新規治療戦略の可能性を示した。

This study focused on glycan abnormalities in gastric and colorectal cancers and explored their comprehensive characterization and therapeutic applications. We have previously demonstrated that alterations in mucin-associated glycan structures play a critical role in tumor growth. In this study, we performed single-cell-level analyses to characterize glycan profiles and lectin receptor expression across various tumor tissues. Furthermore, analyses of mouse gastric and colon tumor models with glycan abnormalities, including the Muc6-deficient model, revealed associations between tumor-specific glycans and the immune microenvironment. Based on these findings, we demonstrated the potential of novel therapeutic strategies through the development of drug conjugates targeting aberrant glycans.

1. 研究内容

1. 研究背景と目的

胃癌・大腸癌は本邦において罹患率・死亡率ともに高い代表的な悪性腫瘍であり、特に手術不能進行癌の予後は依然として不良である。分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の導入により一定の治療効果は得られているものの、その効果は一部の症例に限られ、腫瘍の生物学的多様性に起因する治療抵抗性が大きな課題となっている。

糖鎖は細胞表面に広く存在し、細胞間相互作用や免疫応答の制御に重要な役割を担う「第 3 の生命鎖」であるが、癌におけるその機能的意義や治

療応用は十分に解明されていない。申請者はこれまでに、胃癌発生過程におけるムチン・糖鎖構造の変化が腫瘍増殖に重要であることを明らかにしてきた^{1,2}。本研究では、胃・大腸腫瘍の糖鎖と遺伝子発現を包括的に解析し、癌細胞の糖鎖・ゴルジ体依存的増殖機構と、癌細胞・免疫細胞・線維芽細胞間の糖鎖－レクチン受容体相互作用を介した腫瘍微小環境形成機序を解明し、新規治療法開発につなげることを目的とした。

2. 研究方法

本研究では、複数の胃癌・大腸癌マウスモデル

を用い、単一細胞解析および空間解析を組み合わせた多層的解析を実施した。対象として、Muc6 欠損胃癌モデルに加え、O 型糖鎖修飾に必須の Cosmc 遺伝子欠損胃腫瘍モデル、分泌型クラステリン前駆体を高発現する Kras 依存的胃腫瘍モデルを用いた。また、大腸腫瘍モデルとして Apc 変異＋DSS 腸炎モデルおよび Apc＋Kras 変異モデルを解析対象とした。

各モデルから腫瘍組織を採取し、腫瘍細胞・免疫細胞・間質細胞を分離した上で、単一細胞 RNA-seq および scGR-seq を用いた糖鎖・遺伝子同時解析を実施した。さらに、空間トランスクリプトーム解析により、腫瘍組織内における細胞配置と相互作用の空間的関係を評価した。加えて、レクチンアレイ解析および免疫染色により、同定された糖鎖およびレクチン受容体の発現と局在を検証した。これらの結果を基に、腫瘍特異的糖鎖を標的としたレクチン薬物複合体の開発を行い、その機能評価を行った。

3. 研究成果

Muc6 欠損胃癌モデルおよび Cosmc 欠損モデルにおいて、腫瘍細胞にマンノース糖鎖が高発現し、マンノース受容体 MRC1（CD206）を発現する腫瘍関連マクロファージが著明に浸潤することを確認した。さらに、Kras 依存的胃腫瘍モデルにおいては、分泌型クラステリン前駆体の発現が Kras-MAPK 経路により直接制御されることを明らかにした。腫瘍細胞由来クラステリンとマクロファージの CD206 を介した相互作用により免疫抑制状態が誘導され、腫瘍促進に寄与することが示唆された。

一方、スキルス胃癌では、マンノースとは異なる糖鎖異常が認められ、癌種ごとに異なる糖鎖プロファイルと微小環境が形成されることが明らかとなった。大腸腫瘍モデルにおいては、Apc＋Kras 変異モデルで肥満細胞の集積を認め、肥満細胞上の siglec-F と腫瘍細胞のシアル酸を介

した相互作用の存在が示唆された。また、Apc 変異＋DSS 腸炎モデルでは不可逆的なパネート細胞化が生じ、それに伴い high fucose/high mannose 状態が誘導されることが確認された。

これらの結果は、糖鎖が腫瘍細胞の性質を規定するのみならず、免疫細胞や間質細胞との相互作用を介して腫瘍微小環境を形成し、腫瘍進展や免疫回避に寄与することを示すものである。

4. 治療応用への展開

腫瘍特異的糖鎖を標的とした治療戦略として、マンノース結合レクチンと細胞障害性分子を結合した薬物複合体を作製し、腫瘍細胞に対する選択的殺傷効果を確認した。また、シアル酸など他の糖鎖を標的とした複合体開発も進めており、腫瘍ごとの糖鎖プロファイルに応じた個別化治療の可能性が示された。さらに、糖鎖－レクチン相互作用そのものを阻害することで免疫抑制環境を解除する戦略も有望であると考えられた。これらの成果は、従来の抗体医薬とは異なる「糖鎖標的治療」という新たな創薬概念の有効性を示すものである。

5. まとめと今後の展望

本研究により、胃癌・大腸癌における糖鎖異常と腫瘍微小環境の密接な関連が明らかとなり、糖鎖依存的な細胞間相互作用が腫瘍進展に重要な役割を果たすことが示された。特に、クラステリン－CD206 経路やシアル酸－siglec 経路など、具体的な分子基盤が明らかとなった点は重要である。

今後は、これらの相互作用の詳細な分子機構を解明するとともに、相互作用を遮断する治療薬の開発を進める。また、ヒト臨床検体での検証を通じて臨床応用への橋渡しを行う。本研究の成果は、難治性消化管癌に対する新規治療戦略の創出に貢献することが期待される。

2. 発表（研究成果の発表）

【学会発表】

1. Hayakawa Y. Distinct tumor microenvironment phenotypes driven by cancer genotype in gastrointestinal cancer: Insights from mouse models and multi-omics analysis. 13th AACR-JCA Joint conference. 2025/2
2. Arai J, Hayakawa Y, et al. Arid1a mutation induces gastric carcinogenesis via the activation of type II immunity and PI3K/Akt pathway. Poster. The 13th JCA-AACR joint conference. 2025/2, Hawaii, USA.
3. Hayakawa Y. Identification of novel gastric cancer driver signals using mouse models, organoids, and multi-omics analysis. 2025 年日本癌学会総会、2025/10、金沢
4. 早河 翼 ムチン・糖鎖異常が誘発するゴルジストレス依存的胃発癌機構 2025 年糖鎖シンポジウム、2025/9、東京
5. 早河 翼 マウスモデルとシングルセル・空間解析を駆使した胃粘膜再生メカニズムの包括的理解 2025 年日本消化器病学会総会、2025/4、東京

【投稿】

1. Arai J, Iwata R,,,, Hayakawa Y, et al. Muc6-expressing gastric isthmus progenitors contribute to regeneration and metaplasia supported by myeloid-mesenchymal interactions. *bioRxiv* [Preprint]. 2025 Apr 16: 2025.04.15.648856. doi:10.1101/2025.04.15.648856.
2. Arai J, Hayakawa Y, , Tateno H, et al. ARID1A mutation drives gastric tumorigenesis via activating type 2 immune dominant microenvironment. *iScience*. 2025 Jul 15; 28(8): 113117.

参考文献

1. Arai, J., Hayakawa, Y., Tateno, H., Murakami, K., Hayashi, T., Hata, M., Matsushita, Y., Kinoshita, H., Abe, S., Kurokawa, K., et al. (2024). Impaired Glycosylation of Gastric Mucins Drives Gastric Tumorigenesis and Serves as a Novel Therapeutic Target. *Gastroenterology* 167, 505–521 e519. 10.1053/j.gastro.2024.03.037.
2. Arai, J., Hayakawa, Y., Tateno, H., Fujiwara, H., Kasuga, M., and Fujishiro, M. (2024). The role of gastric mucins and mucin-related glycans in gastric cancers. *Cancer Sci* 115, 2853–2861. 10.1111/cas.16282.