

入村 達郎 (Tatsuro IRIMURA)

東京大学大学院薬学系研究科生体異物学教室 (Laboratory of Cancer Biology and Molecular Immunology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

第三の生命鎖である糖鎖の生物学的な重要性は徐々に明らかにされている。しかし、疾病の理解を通して新たな診断、治療の方法を開発する、すなわち薬学的に重要な問題を解決することに役立てるためには、従来得られていた知識は不十分であった。糖鎖が機能を持つ時には必ず糖鎖を認識する分子（レクチン）と糖鎖を提示する分子（ムチンとムチン様分子）が関与している、という仮説に基づいて、未解決であった免疫と病態の機構を解明し、診断と治療に役立てようと試みて来たので、その成果を紹介する。

がんの進行と転移に関する研究：がんの進行と転移は、腫瘍と微小環境の相互作用によって制御される。シアル酸を含む糖鎖を持つムチン 1 (MUC1) の発現レベルが、種々のがんで進行に伴って上昇することを、臨床病理標本を用いた研究で示した。この性質に基づき、また MUC1 に対する免疫応答が見られるがん患者は予後が良いので、これを標的とする DNA ワクチンが予防や治療に役立つことを実験モデルで証明した。ムチン 21 (MUC21) は MUC1 よりも古くからエピグリカニンとして知られていたが、その遺伝子を発見 30 数年後に同定し、腫瘍マーカーとなりうる性質を持つこと、癌細胞の環境との相互作用に重要な接着性を制御することを示した。

過敏症及び炎症性疾患に関する研究：動物細胞の持つレクチンの中で、カルシウム型レクチンは免疫系細胞、特に樹状細胞とマクロファージに発現する。MGL はそれらの中でほとんど唯一単糖としてガラクトース又は N-アセチルガラクトサミンに結合する性質を持つ。このレクチンがヒトでは CD301 として骨髄由来樹状細胞のマーカーとなることに貢献した。マウスでは MGL1/2 二つの遺伝子を発見し、MGL1-KO マウスを用いてこれが、皮下組織のマクロファージに発現して炎症を促進していること、腸管においては固有層マクロファージに発現して共生細菌との相互作用を通して炎症を抑制していることを示した。一方、MGL2 は MGL1 より狭い範囲の細胞に発現し、特に真皮樹状細胞においては皮膚に接触した抗原を取り込んでリンパ節に移動して接触過敏症を惹起するために重要な抗原提示に関与する樹状細胞であることを明らかにした。KO マウスにおいて病態が緩和するケースでは、機能阻害抗体が直接治療効果を示す可能性が高い。

グライコミックスによる血清診断と細胞治療：レクチンは糖鎖、糖蛋白質、細胞表面等の検出ツールとして有用であるが、その種類は限られていた。糖鎖認識部位を改変して多様な特異性を持つレクチンライブラリーを作出して、ライブラリー全体として細胞の系譜や分化段階を検出し、ムチンのように複数のヘテロな糖鎖を含む糖蛋白質の分別同定が可能であることを示した。これらの新規な方法は治療用細胞の規格設定や血清診断に有用であった。

謝辞：過去から現在までの研究室メンバー、共同研究者の皆様に深謝申し上げたい。