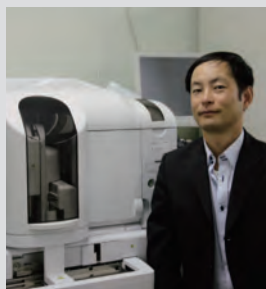


糖鎖マーカを用いた肝線維化検査技術

肝炎から肝硬変に至る肝臓の線維化の進行度を迅速に判定



久野 敦

くの あつし

atsu-kuno@aist.go.jp

糖鎖創薬技術研究センター
上級主任研究員
(つくばセンター)

いまから11年前、独自技術を創出し、普及させることを夢見て産総研に着任しました。幸運にも糖鎖解析先端技術「レクチンアレイ」の基礎から応用開発に携わることができました。肝線維化診断薬は、その成果物の一つですが、多方面の分野の共同研究者・技術者の方々の技術とノウハウが結集してはじめて実用化されました。この経験を活かし、今後も「真に臨床的に役立つ薬」を生み出すべく技術開発していきます。

関連情報：

● 主な共同研究者

成松 久、池原 譲、佐藤 隆、梶谷内 晶、梶 裕之、後藤 雅式(産総研)、高浜 洋一、鶴野 親是(シスメックス(株))、溝上 雅史、是永 匡紹(国立国際医療研究センター)、田中 靖人(名古屋大)、伊藤 清顕(愛知医大)

● 参考文献

Kaji, H. *et al.*: *J. Proteome Res.*, 12, 2630-2640 (2013).

Kuno, A. *et al.*: *Sci. Rep.*, 3, 1065 (2013).

Kuno, A. *et al.*: *Proteomics Clin. Appl.*, 7, 642-647 (2013).

● プレス発表

2013年12月26日「世界初となる糖鎖マーカを用いた肝線維化検査技術の実用化に成功」

● この研究は新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)の支援を受けて行っています。

ウイルス性肝炎治療における課題

ウイルス性肝炎は肝炎ウイルスに感染して肝臓の細胞が破壊される病気です(日本ではB、C型肝炎ウイルスへの感染者が約300万人)。感染が慢性化した状態を放置すると、肝細胞がんなど重篤な病態を招く恐れがあります。適切な時期に適切な治療を受けるためには、病気の進行状態の見極めが必要で、これは肝臓が壊れる際に生じる線維化の程度で判定できます。その検査は肝臓組織を採取して行う生検(生体組織診断)が主流です。しかし、生検は患者が入院する必要があり、身体的・経済的な面で患者の負担が大きいことが課題となっていました。

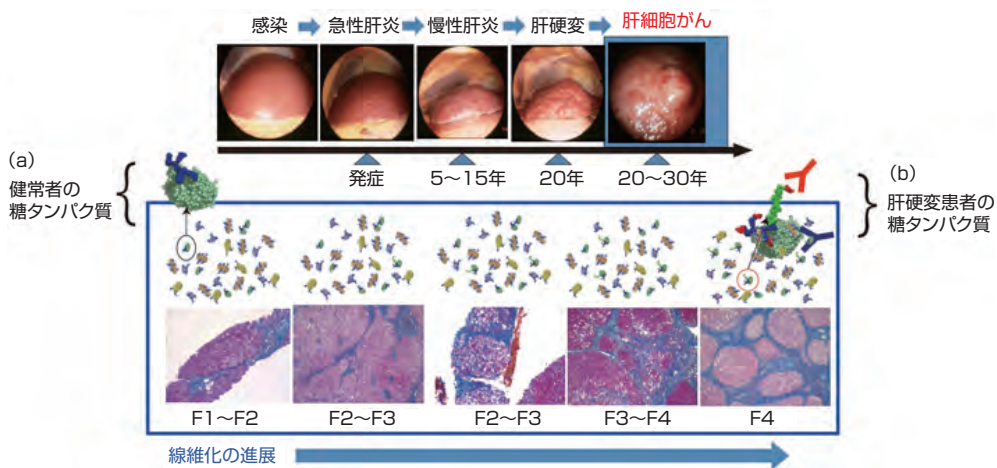
糖鎖構造の変化をとらえる試薬

私たちはこれまでに、糖鎖バイオマーカー開発戦略を構築し、これまでのタンパク質ベースのバイオマーカーでは不可能であった精度の高い診断を可能とする糖鎖マーカの開発を進めてきました。肝線維化マーカーはもっとも開発が進み、迅速測定に向けてほとんどの課題は克服できましたが、一つの大きな問題が残りました。糖鎖を利用する上で共通の工程であるサンプル前処理です。マーカーの実用化には、全自動免疫測定装置の利用が重要ですが、3時間を要する前処理工程がそれを困難にしています。そこで私たちは、開発戦略上三つの工夫を

施しました。まず探索フェーズで同定済みのマーカー候補分子群の中から、ドーナツ状の多量体構造で、100本程度の糖鎖で覆われたタンパク質分子Mac-2 binding protein (M2BP)を選びました。次に、血中の主要糖タンパク質に邪魔されずに、肝線維化進展に相関して糖鎖が変化した分子をとらえるレクチンを絞り込む方法を考えました。さらにキャリブレーションとなる組み換えM2BPの生産系を構築しました。これらにより技術上の問題は解決し、シスメックス株式会社によって自動免疫測定装置HISCLを用いてわずか17分程度で測定できる、M2BPGi (M2BPの糖鎖修飾異性体の意)の検出試薬が製品化されました(2013年12月10日に薬事承認(製造販売承認))。

今後の予定

この診断薬は、厚生労働科学研究費補助金「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業」の一環として有効性検証試験が行われており、入院を必要とせず採血のみで肝臓の線維化の進行度を迅速に測定できる技術としての信頼性を高めています。このような活動を継続することで、医療現場へ認知され、広く普及し、より多くの肝炎患者の身体的・経済的負担が軽減されると期待しています。



肝炎の進行に伴う肝臓由来血中糖タンパク質の量的・質的变化

(a) → (b)へと肝炎からがん(線維化の程度)が進むと、糖鎖構造が変化した糖タンパク質の血中濃度が増えるが、糖鎖解析技術によりこのような糖タンパク質の量を把握する。