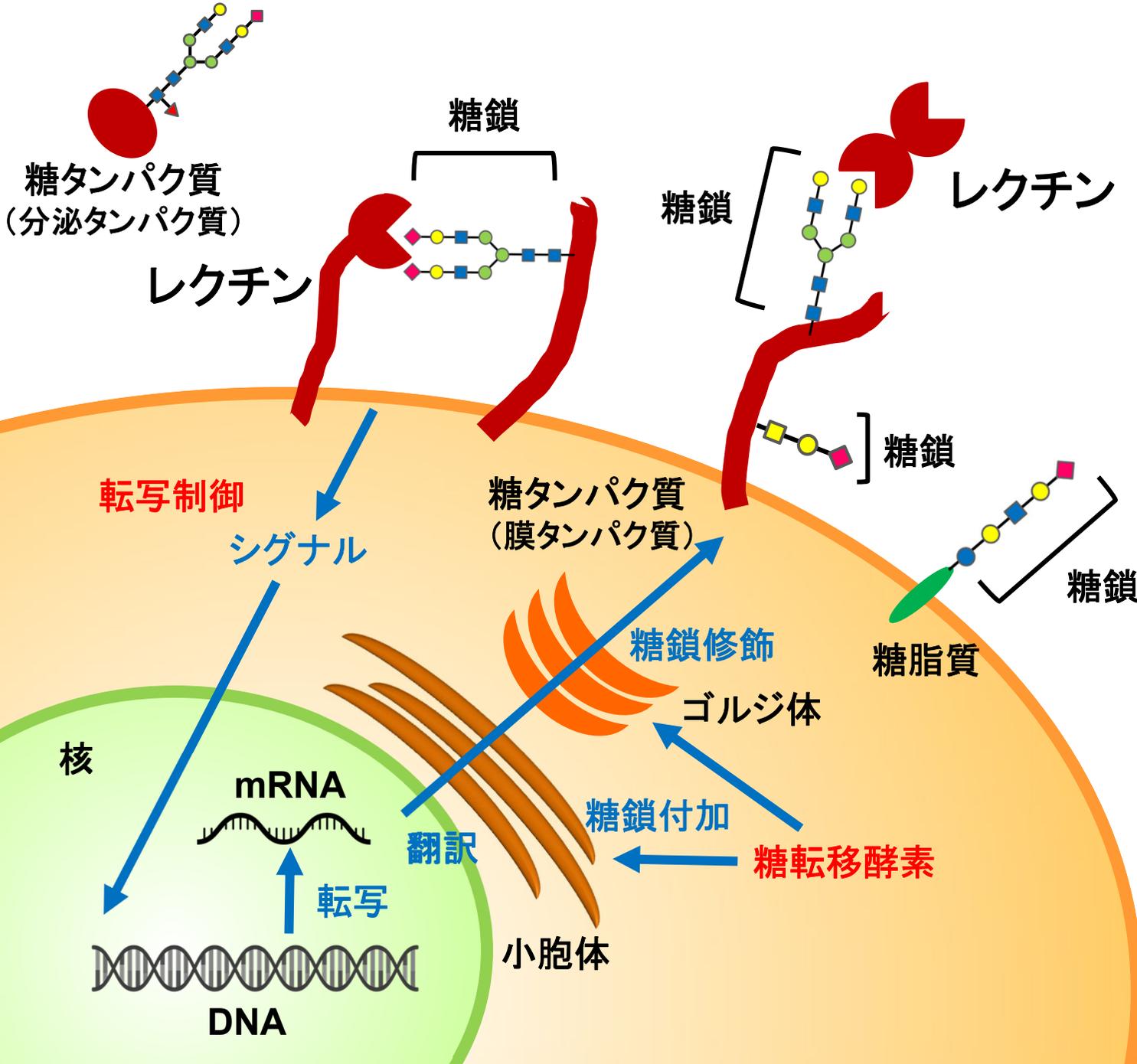


海藻レクチンライブラリー ～高精度糖鎖認識技術の革新～

広島大学 大学院統合生命科学研究科
講師 平山 真

2024年11月14日

糖鎖とレクチン



糖鎖

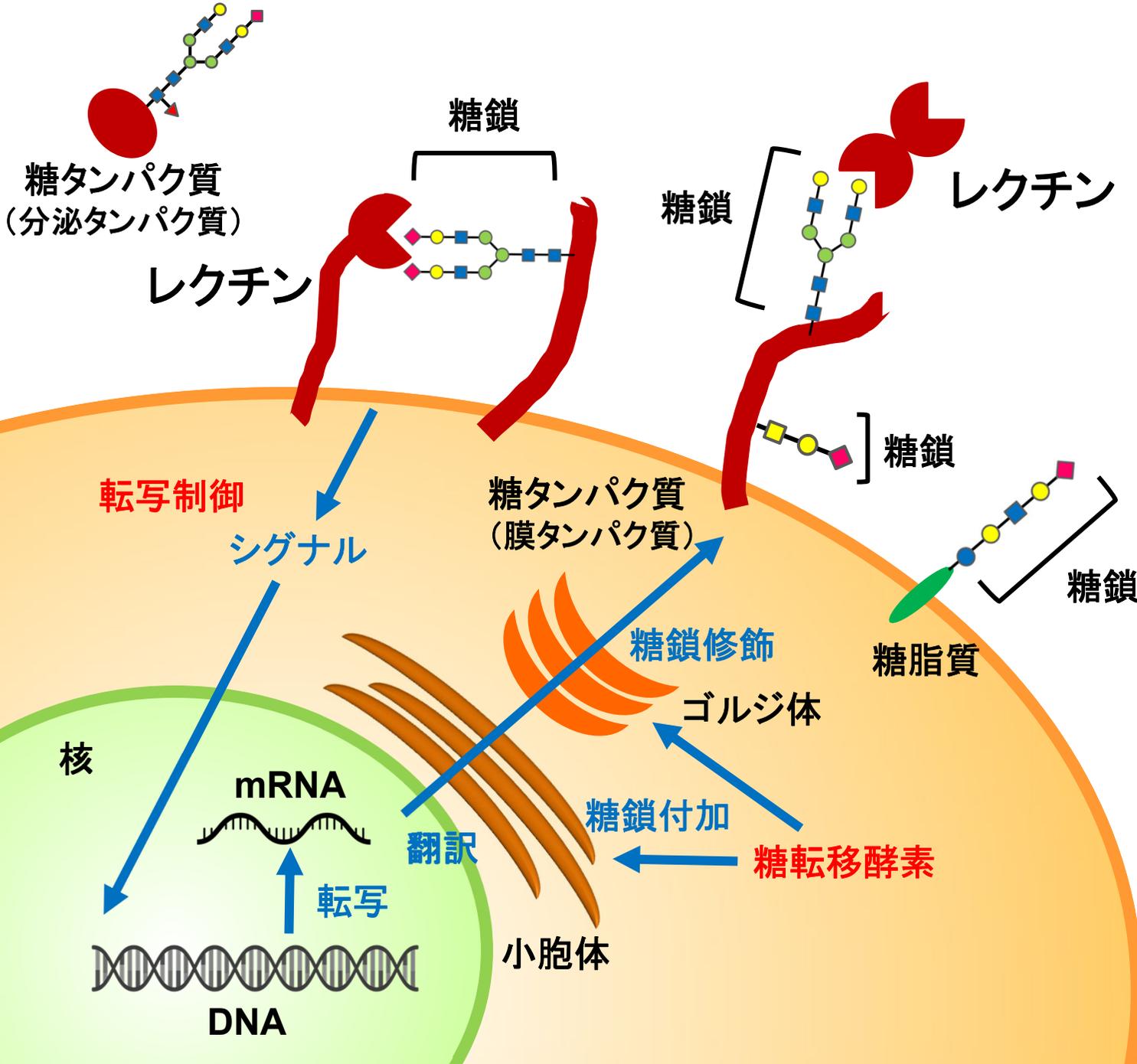
糖タンパク質や糖脂質などの複合糖質に結合している糖部分を**糖鎖(グリカン)**と呼ぶ。

数種類の単糖からなる鎖状分子で、分岐構造を有することから極めて多様な構造を取り得る。

生物グループや個体、組織、細胞、細胞の状態(健康・疾病(癌))で異なる糖鎖構造・組成を有する。

種々生命現象で重要な働きを担う**生命鎖**。

糖鎖とレクチン



レクチン

糖結合性タンパク質であり、**糖鎖との結合を介して**感染、免疫、受精、転移など、種々の生命現象に参与する。

ウイルスからヒトに至る広範囲の生物グループに存在。

レクチンのグループ・種類によって認識糖鎖構造が異なる。

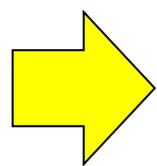
海藻レクチン

我々は、未利用海藻資源の有効利用、また食用海藻からのさらなる機能性成分の探索との観点から、海藻由来レクチンに着目。



自ら潜って海藻を採集

種々海藻レクチンの一次構造解析、認識糖鎖構造解析、その他性状解析を行った結果、海藻レクチンは一般に、**低分子量、単純タンパク質（糖タンパク質でない）、高い熱安定性/pH安定性、金属イオン非要求性**を示し、とくに高等植物・動物等の他生物グループ由来レクチンと比べて、**糖鎖結合特異性が極めて高い**ことを見出した。



糖鎖異常を示す癌・疾病を対象とした高精度な診断

糖鎖を有する目的分子・細胞等の高選択的な回収（濃縮）・検出

高度な糖鎖識別ツールとしての応用利用

我々が所有する主な海藻レクチンと それらが認識する糖鎖構造およびその活用例

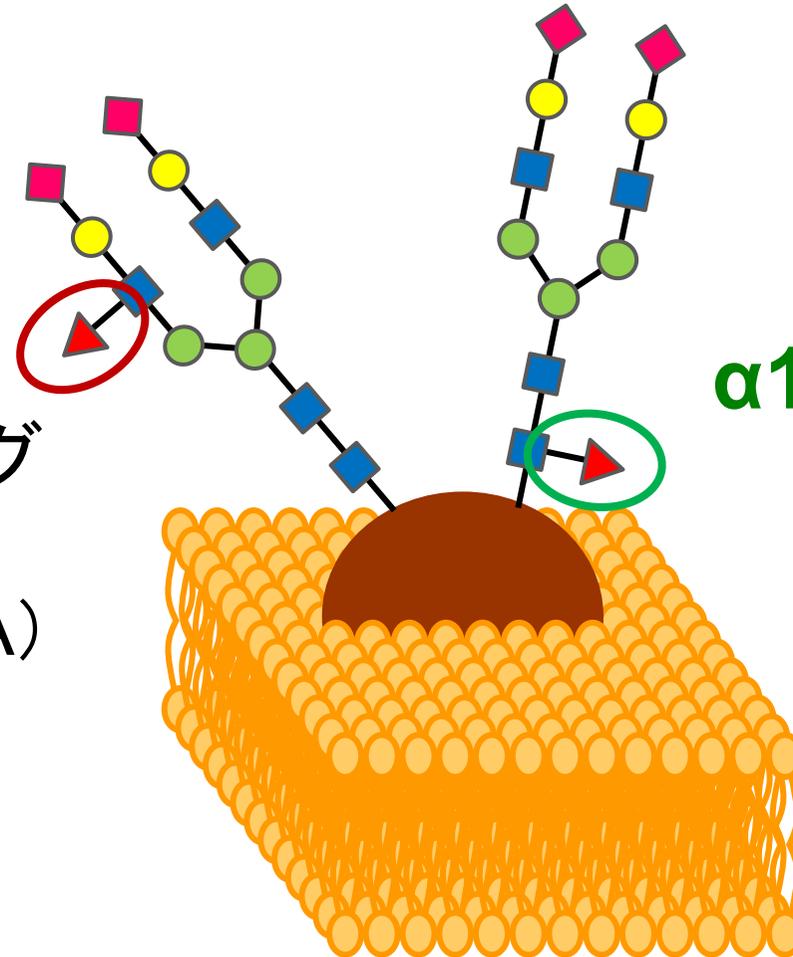
海藻レクチン	対象の糖鎖	主な用途例	知的財産権
BML-17	高マンノース型糖鎖全般	ウイルス・微生物の 捕捉/検出 抗ウイルス・抗菌薬	○
MPL-1	高マンノース型糖鎖 D3アーム非還元末端 α 1-2Man		○
KAA-1	高マンノース型糖鎖 D2アーム非還元末端 α 1-3Man		
BCA	高マンノース型糖鎖 非還元末端 α 1-2Man		
HypninA-2	Core α 1-6Fuc	癌診断	○
HBL-40	複合型t糖鎖	複合型糖鎖検出 ウイルス検出 抗ウイルス薬	○
BcBry-1	酸性糖(ヘパラン硫酸、シアリルルイスX)	癌診断	○
CLA	Fuc α 1-3GlcNAc(ルイスX、ルイスY、シアリルルイスX)	癌診断	○
BCL-11	A型糖鎖抗原(GalNAc α 1-3Gal) フォルスマン抗原(GalNAc α 1-3GalNAc)	癌診断	
CFAsub-1	GalNAc β 1-3Gal	癌診断	

例えば: フコースと病気

フコースが付加された糖鎖は炎症や癌と深く関連する

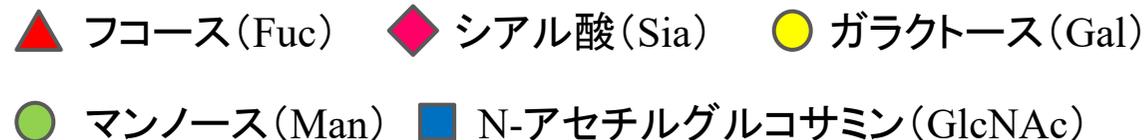
α1-3/4結合

- ・リンパ球のホーミング
- ・がんの転移に関与
(シアリルルイスX/A)
- ・腫瘍マーカー



α1-6結合

- ・肝臓がん/膵臓がんの腫瘍マーカー



これらフコースを特異的に認識・識別可能なレクチンは医薬素材として有望

我々が所有する主な海藻レクチンと それらが認識する糖鎖構造およびその活用例

海藻レクチン	対象の糖鎖	主な用途例	知的財産権
BML-17	高マンノース型糖鎖全般	ウイルス・微生物の 捕捉/検出 抗ウイルス・抗菌薬	○
MPL-1	高マンノース型糖鎖 D3アーム非還元末端 α 1-2Man		○
KAA-1	高マンノース型糖鎖 D2アーム非還元末端 α 1-3Man		
BCA	高マンノース型糖鎖 非還元末端 α 1-2Man		
HypninA-2	Core α 1-6Fuc	癌診断	○
HBL-40	複合型t糖鎖	複合型糖鎖検出 ウイルス検出 抗ウイルス薬	○
BcBry-1	酸性糖(ヘパラン硫酸、シアリルルイスX)	癌診断	○
CLA	Fuc α 1-3GlcNAc(ルイスX、ルイスY、シアリルルイスX)	癌診断	○
BCL-11	A型糖鎖抗原(GalNAc α 1-3Gal) フォルスマン抗原(GalNAc α 1-3GalNAc)	癌診断	
CFAsub-1	GalNAc β 1-3Gal	癌診断	

例えば:フコースと病気

フコースが付加された糖鎖は炎症や癌と深く関連する

α1-3/4結合

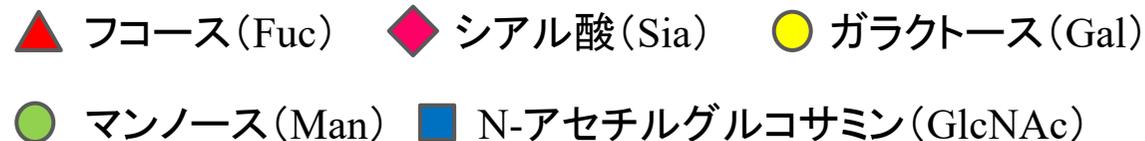
- ・リンパ球のホーミング
- ・がんの転移に関与
(シアリルルイスX/A)
- ・腫瘍マーカー

緑藻ヒラミル由来CLAが
特異的に認識
(Fuca α 1-3GlcNAc)

α1-6結合

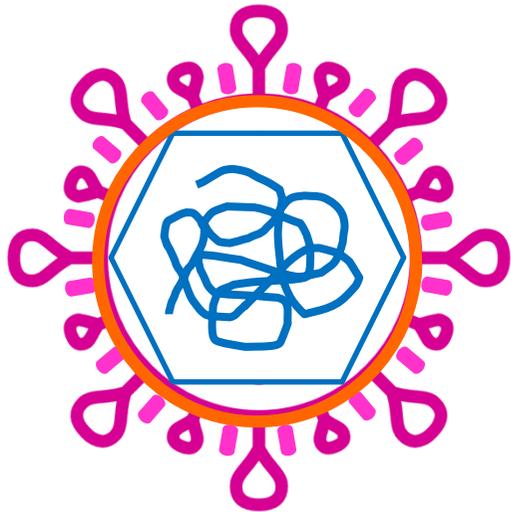
- ・肝臓がん/膵臓がんの
腫瘍マーカー

紅藻カギバラノリ
由来HypninA-2が
特異的に認識
(Core α 1-6Fuc)

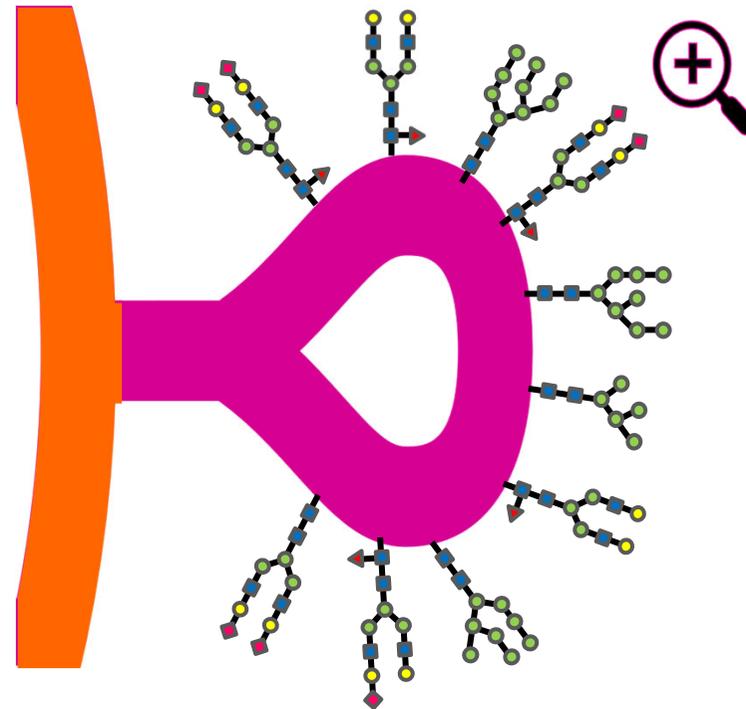


例えば:エンベロープウイルスと糖鎖

エンベロープウイルス



スパイクタンパク質



スパイクタンパク質は多数の糖鎖が付加されており、抗体結合部位(タンパク質部分)をマスクしている ⇒ **Glycan Shield**

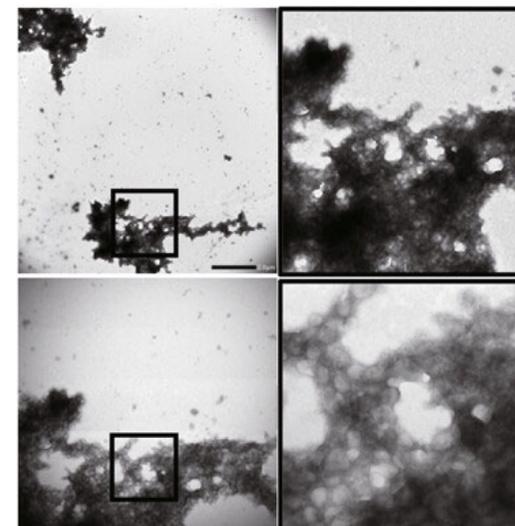
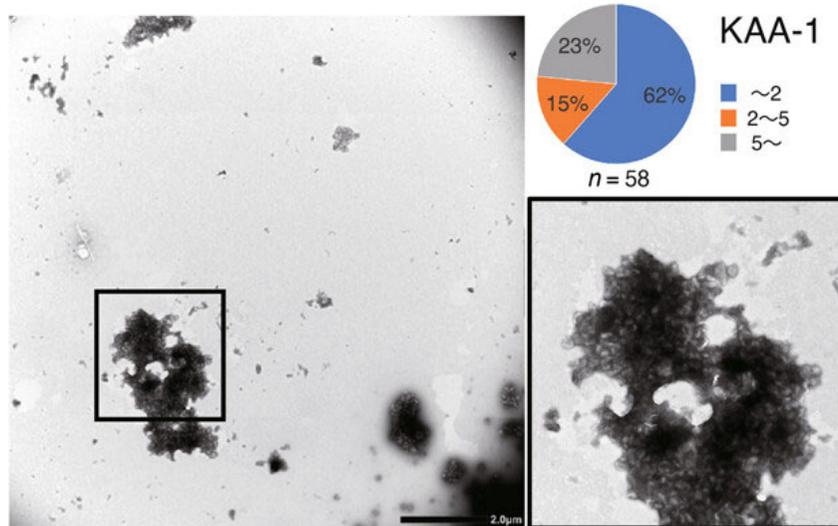
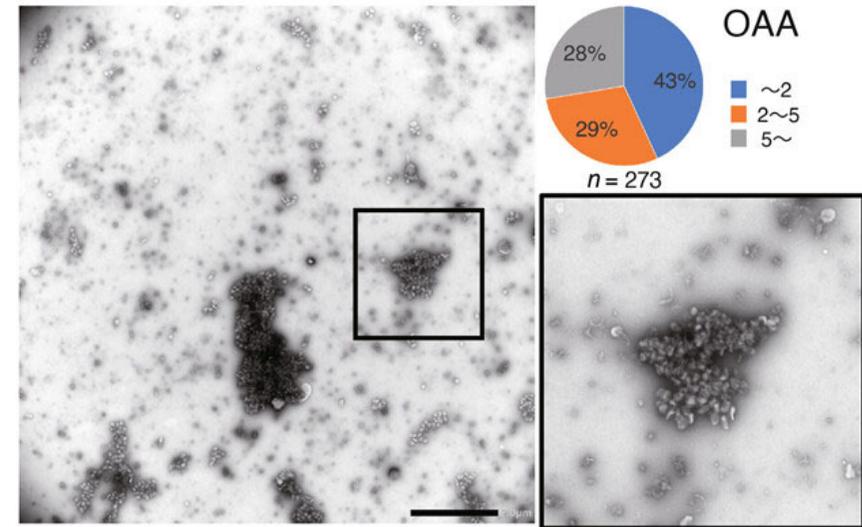
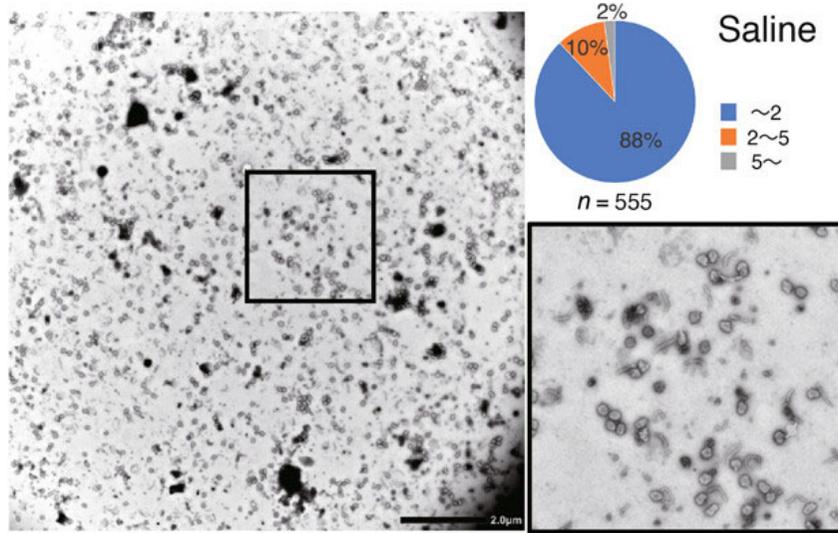
レクチンはこれら抗体が結合できない糖鎖そのものをターゲットとすることが可能

我々が所有する主な海藻レクチンと それらが認識する糖鎖構造およびその活用例

海藻レクチン	対象の糖鎖	主な用途例	知的財産権
BML-17	高マンノース型糖鎖全般	ウイルス・微生物の 捕捉/検出 抗ウイルス・抗菌薬	○
MPL-1	高マンノース型糖鎖 D3アーム非還元末端 α 1-2Man		○
KAA-1	高マンノース型糖鎖 D2アーム非還元末端 α 1-3Man		
BCA	高マンノース型糖鎖 非還元末端 α 1-2Man		
HypninA-2	Core α 1-6Fuc	癌診断	○
HBL-40	複合型t糖鎖	複合型糖鎖検出 ウイルス検出 抗ウイルス薬	○
BcBry-1	酸性糖(ヘパラン硫酸、シアリルルイスX)	癌診断	○
CLA	Fuc α 1-3GlcNAc(ルイスX、ルイスY、シアリルルイスX)	癌診断	○
BCL-11	A型糖鎖抗原(GalNAc α 1-3Gal) フォルスマン抗原(GalNAc α 1-3GalNAc)	癌診断	
CFAsub-1	GalNAc β 1-3Gal	癌診断	

エンベロープウイルスのスパイクタンパク質が有する糖鎖は海藻レクチンの恰好のターゲットとなる

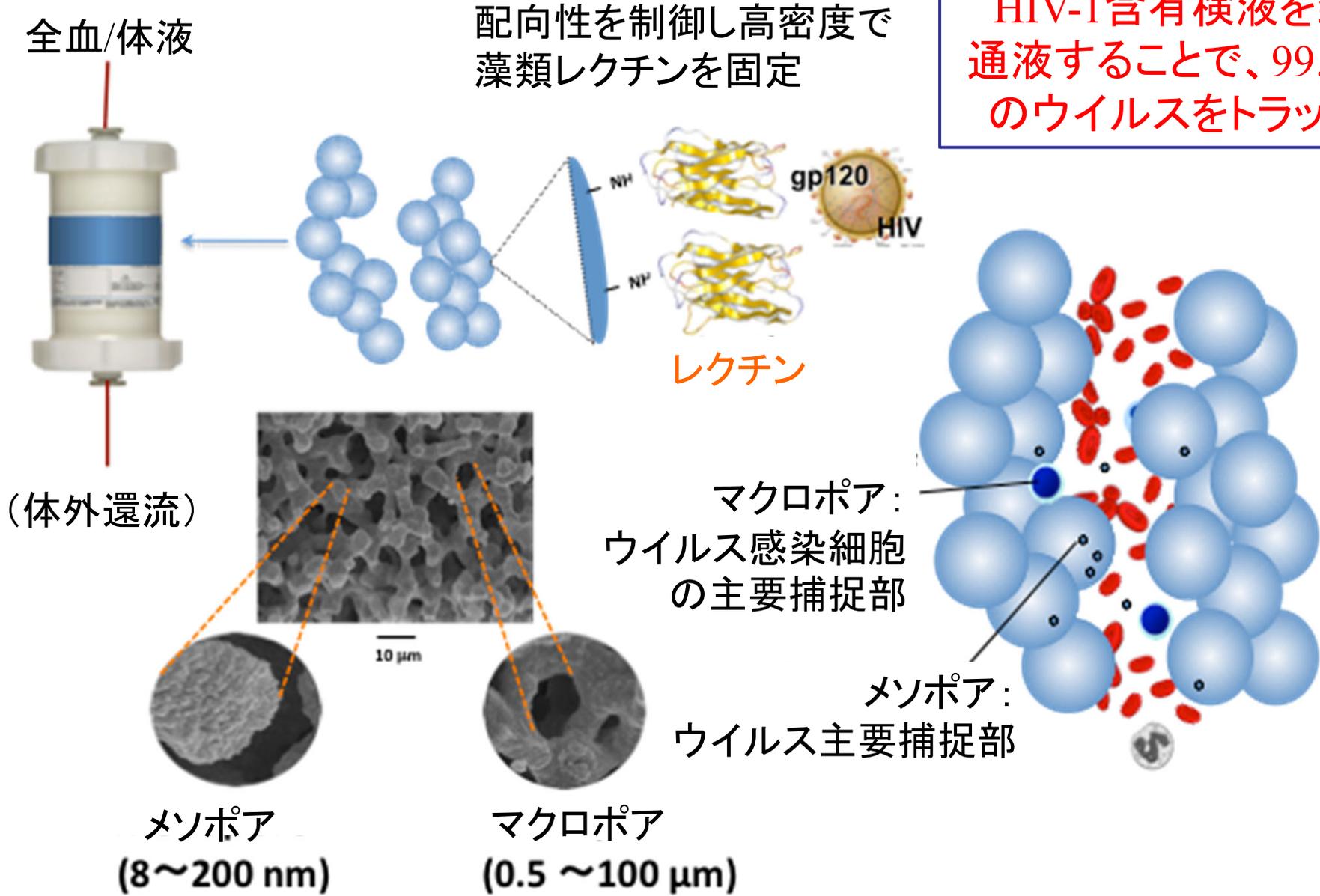
レクチンで処理したVDUVORVrY05の透過型電子顕微鏡写真



Nazmul et al. (2023)
Microbiol. Immunol.
67:334-344

藻類レクチンを用いたウイルス捕捉デバイス

HIV-1含有検液を装置に通液することで、99.9%以上のウイルスをトラップ可能



膜糖タンパク質に高マンノース型糖鎖を 含有するウイルス・微生物の例

HIV

インフルエンザウイルス

C型肝炎ウイルス

ヘルペスウイルス

エボラウイルス

ウエストナイルウイルス

デング熱ウイルス

マーズブルグウイルス

黄熱ウイルス

重症急性呼吸症候群 (SARS) ウイルス (SARS-CoV-1)

新型コロナウイルス (SARS-CoV-2)

リーシュマニア

カンジダ・アルビカンス

マイコバクテリウム

マンソン住血吸虫

これらが有する高マンノース型糖鎖を
ターゲットとした創薬・診断/検査薬開
発の可能性

新技術の特徴・従来技術との比較

	従来ofレクチン (高等植物・動物由来 レクチン)	本学所有レクチン (海藻由来レクチン)
糖鎖特異性	<ul style="list-style-type: none">・糖鎖認識特異性が低い・部分構造レベルでの糖鎖構造予測が困難 ⇒特異性を高めるには複数レクチンの使用が必要	<ul style="list-style-type: none">・糖鎖認識特異性の高いレクチンを複数種所有・部分構造レベルでの糖鎖構造予測が可能 ⇒検査、診断の精度が向上 ⇒目的とする細胞等の分取回収率が向上
レクチンの安定供給	<ul style="list-style-type: none">・大腸菌発現系を用いた組換え体の調製が困難 ⇒天然資源に依存した供給体制	<ul style="list-style-type: none">・大腸菌発現系を用いた組換え体の調製が容易 ⇒安定且つ安価での提供が可能

新技術の特徴・従来技術との比較 (ウイルス検出・捕捉剤として抗体との比較)

	抗体	海藻レクチン
メリット	<ul style="list-style-type: none">・特異性が高い	<ul style="list-style-type: none">・エンベロープウイルス全般に利用可能 (今後発生する新興ウイルス/新たなパンデミックウイルスに対しても利用可能)
デメリット	<ul style="list-style-type: none">・スパイクタンパク質上の糖鎖により結合が阻害される (Glycan Shield)・ウイルス遺伝子に変異が入ることで結合性が弱まる可能性・ウイルス種/株毎に特異的な抗体が必要	<ul style="list-style-type: none">・ウイルス以外の該当糖鎖含有成分も捕捉する可能性

想定される用途

- 糖鎖をターゲットとした製造物の品質管理や検査試薬/機器/センサー等への適用
- エクソソーム、細胞、ウイルス等の分取・精製
- 特定糖鎖構造を有する成分の探索ツールとして
- 標的細胞・目的箇所へのドラッグデリバリーシステム（DDS）構築

実用化に向けた課題

- これまでにグリカンアレイやその他糖鎖認識結合性解析手法により海藻レクチンによる糖鎖そのものに対する認識能については確認済み。しかし、複合糖質（糖タンパク質や糖脂質）レベルでの糖鎖認識能の詳細解析は未達成であり、応用・利用に先立ち、目的分子（複合糖質）との相互作用等の詳細を明らかにする必要がある。

企業への期待

- タンパク質の翻訳後修飾で最も多いのは糖鎖付加であり、生体内タンパク質を対象とされている/これから展開される企業には、本技術の導入が有効と考えられる。
- アカデミックではなく、企業だからこそ思いつくような応用方法などあるかもしれません。ぜひお声がけください！

企業への貢献、PRポイント

海藻由来レクチン活用のメリット：

- 厳密な糖鎖認識能を有する海藻レクチンを利用することで、より精度高く特定糖鎖構造を含有する成分の検出等が可能となる。
- 比較的安価かつ安定したシステムの構築が見込める。

企業連携における研究者の強み：

- 必要な追加実験により、メカニズム検討等の科学的な裏付けを行うことが可能。
- 幅広いレクチンを所有しており、それらのサンプル提供が可能。
- 本格的な連携に先立ち、技術指導等も可能。

本技術に関する知的財産権 (物質特許)

対象の糖鎖	所有のレクチン および結合糖鎖詳細	用途例	知的財産権	
			登録・出願番号	出願人
高マンノース型	BML-17 (BPL17, BCL17a-c) 高マンノース型糖鎖全般	ウイルス・微生物の 捕捉/検出 抗ウイルス・抗菌薬	特許4876258	広島大学
	MPL D3アームα1-2Man		特許5892489	広島大学
	KAA-KAA D2アームα1-3Man		特願2020-105638	広島大学
Coreα1-6Fuc	HypninA1~3 コアα1-6フコース含有糖鎖	癌診断	特許5109001	広島大学
複合型	HBL-40 複合型糖鎖	複合型糖鎖検出 ウイルス検出 抗ウイルス薬	特許7250314	広島大学
酸性糖	BcBry-1 ヘパラン硫酸、 シアリルルイスX	癌診断	特許7353616	広島大学
Fuca1-3GlcNAc	CLA ルイスX、ルイスY、 シアリルルイスX	癌診断	特願2021-141733	広島大学

本技術に関する知的財産権 (用途特許)

発明の名称	用途例	知的財産権	
		登録・出願番号	出願人
ヒトHMGB1結合剤及びヒトHMGB1除去装置	ヒトHMGB1の検出・除去 HMGB1が関与する敗血症性ショックや炎症性疾患の検査等	特許6624542	広島大学 旭化成メディカル
癌の診断デバイス	癌診断	特許7081763	広島大学 鹿児島大学 アルプス電気 京都モノテック
SARS-CoV-2の濃縮方法及びそのためのキット	新型コロナウイルス検査	特願2022-097639	広島大学
ウイルス感染阻害剤	新型コロナウイルス阻害剤	特願2022-096374	広島大学

お問い合わせ先

広島大学

産学連携部 産学連携部門

T E L 082-424-4302

e-mail techrd@hiroshima-u.ac.jp