

研究区分	教員特別研究推進（独創・先進的研究）
------	--------------------

研 究 テーマ	がん治療を志向した <i>O</i> -グルコース型糖鎖修飾改変技術の開発				
研究組織	代 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之
	研究協力者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	高橋 忠伸
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	紅林 佑希
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	塚本 庸平
		所属・職名	薬学部・客員教授	氏名	南 彰
	発 表 者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	竹内 英之

講演題目
がん治療を志向した <i>O</i> -グルコース型糖鎖修飾改変技術の開発
研究の目的、成果及び今後の展望
<u>研究の目的</u> 本研究では、申請者が開拓してきた独自の糖鎖科学研究を遂行し、生化学分野における教育の推進を図る。Notchシグナルは、細胞の運命決定を司る細胞間シグナル伝達経路である。哺乳類では、Notch遺伝子は4種類存在する。Notchの細胞外部位には、29-36個の上皮増殖因子様（EGF）ドメインの繰り返し構造が存在する。申請者は、Notchの細胞外部位における糖鎖修飾が、その活性化に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。申請者は、NotchのEGFドメインに<i>O</i>-グルコースを付加する糖転移酵素 POGLUT1 を Notch シグナルに必須の因子として同定した [Cell 2008]。さらに、申請者は、<i>O</i>-グルコースのキシロース伸長に関与するキシロース転移酵素 XXYL1 を同定し [J Biol Chem 2012]、XXYL1の触媒反応機構を明らかにするとともに、XXYL1が多くの癌で遺伝子増幅していることを報告した [Nat Chem Biol 2015]。米国スタンフォード大学の Carolyn Bertozzi（2022年ノーベル化学賞受賞者）らは、T細胞性白血病において、がん遺伝子 MYC の発現によりXXYL1の発現が亢進することを報告しており、本遺伝子は世界的にも注目されている [PNAS 2023]。我々の最近の予備的研究では、XXYL1を欠損させるとヒトT細胞性白血病 Jurkat 細胞の増殖性が低下した [ACCEPTED 2025]。ゆえに、XXYL1が新たながんの治療標的になる可能性がある。本研究では、XXYL1を阻害する低分子化合物を探索し、さらに、見出した化合物の、細胞レベルでのNotch上の糖鎖修飾と受容体機能に対する影響を調べることを目的とした。 <u>成果</u> スクリーニング系は、糖転移反応の副生成物UDPをUDP蛍光定量法により定量する系として構築した。XXYL1の低分子阻害剤のスクリーニングは、東京大学の創薬機構が保有する22,400化合物からなるAdvanced Core Libraryを用いて行った。XXYL1の酵素活性を阻害すると考えられるヒット化合物が複数得られた。 <u>今後の展望</u> 今後はヒット化合物の濃度依存的な活性や特異性を評価する必要がある。得られる知見は、糖鎖修飾を標的とする革新的なNotch活性化制御剤の開発とT-ALLの治療薬開発に結び付く可能性がある。