

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究（開拓）

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05557・20K20467

研究課題名（和文）レクチンイメージング：糖結合蛋白による革新的ながん画像診断

研究課題名（英文）Novel positron emission tomography imaging targeting cell surface glycans for pancreatic cancer: 18F-labeled rBC2LCN lectin

研究代表者

小田 竜也（ODA, Tatsuya）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20282353

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,000,000円

研究成果の概要（和文）：膵管腺癌（PDAC）の早期検出手段のとして、細胞表面糖鎖を標的とする新しいクラス
の腫瘍特異的プローブ=レクチンを用いたPET技術を開発した。rBC2LCNレクチンにF18を結合させたPETプローブ
（ $[^{18}\text{F}]\text{FB-rBC2LCN}$ ）は、Capan-1膵癌細胞異種マウスモデルの尾静脈に 0.34 ± 0.15 MBqを注射後60分で腫瘍取
り込みが高く、時間と共に増加した。腫瘍対筋肉の比率も時間と共に増加し、360分で最大 19 ± 1.8 に達した。
抗原抗体反応に寄らない新たなプラットフォームの応用を可能にしたこの技術は、今後の臨床開発を進めて早期
膵癌検出に貢献できる事が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の社会的意義は、従来の抗原抗体反応ではなく、レクチンと糖鎖の特異的な結合反応を利用した新しい診
断技術の開発にある。がん細胞表面を覆う糖鎖は、その分化度や悪性度に応じて特徴的に修飾されており、これ
を標的とすることで、より高精度な診断が可能となる。特に膵臓癌に対しては、レクチンrBC2がH type 3糖鎖を
認識し、高い特異性を示すことが確認されている。この新技術により、膵臓癌の早期発見が可能となり、患者の
予後改善に寄与することが期待される。非侵襲的なこの方法は、患者の負担軽減や医療コストの削減にも寄与
し、がん診断の革新をもたらす可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Advancement in early detection is essential for improving the prognosis of
pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). To address this, we developed a novel PET imaging
technology using tumor-specific lectin probes targeting cell surface glycans. The combination of
rBC2LCN lectin and fluorine-18 ($[^{18}\text{F}]\text{FB-rBC2LCN}$) resulted in high-contrast PET imaging in a PDAC
xenograft mouse model. $[^{18}\text{F}]\text{N-succinimidyl-4-fluorobenzoate}$ ($[^{18}\text{F}]\text{SFB}$) was conjugated to rBC2LCN,
achieving radiochemical purity over 95%. $[^{18}\text{F}]\text{FB-rBC2LCN}$ specifically binds to H-type-3-positive
Capan-1 pancreatic cancer cells. In nude mice with Capan-1 tumors, this probe showed significant
tumor uptake as early as 60 min post-injection, with uptake increasing over time. Tumor-to-muscle
ratios also improved, achieving a maximum at 360 min. High-contrast PET imaging was achieved early
and improved over time, indicating that 18F-labeled rBC2LCN lectin has significant potential for
clinical use for detecting PDAC imaging diagnosis.

研究分野：腫瘍外科学

キーワード：レクチン PET 糖鎖 膵癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

学術的背景1：がん細胞表面を覆う糖鎖を診断標的とする意義

細胞上の膜タンパクや脂質のほとんどは糖鎖修飾を受けており、細胞の最外層はGlycocalyxと呼ばれる糖鎖層で覆われている。この糖鎖層は、がんの分化度や悪性度に伴い特徴的な修飾を受けるため、がんの標的診断において糖鎖を狙う方が効率的である。しかし、今まで生体試料中の微量な糖鎖を解析する技術がなく、糖鎖を標的とする診断薬の開発はほとんど行われてこなかった。

学術的背景2：膵癌の標的糖鎖同定とそれに結合するレクチンによる抗腫瘍効果

申請者らは、高密度レクチンマイクロアレイ技術を用いて膵癌幹細胞の糖鎖発現を解析し、膵がんの特異的に表出している H type 3 糖鎖 (Fuc1-2Gal1-3GalNAc) と、それに結合するレクチン rBC2 を同定した。さらに、70 例のヒト臨床膵臓がんにおける rBC2 レクチンの反応性を確認し、ほぼ全例で強く反応することが確認された。この結果から、rBC2 が認識する H type 3 糖鎖が膵がんに対する有望な治療ターゲットであると確信した。

2.目的

近年のバイオ医薬 (抗体、リガンド、ホルモン) をイメージングプローブとして利用する試みに加え、新しいバイオプローブとしてレクチン (糖鎖を認識するタンパク質) を画像診断に応用することを目指した。画像診断技術の進歩により

CT 画像、MRI 画像、PET 検査の解像度が向上し、がん病巣を精細に検出できるようになったが、膵臓癌の早期診断は依然として難しい。既存の診断方法は受動的な“Passive イメージング”であり、抗体医薬を用いた“active イメージング”も試みられているが、抗体は高価で必ずしも最適ではない。我々は、糖鎖とレクチンの組み合わせを用いて膵癌幹細胞を標的とする治療を開発してきた。本研究では、この rBC2 レクチンを画像診断用プローブとして応用し、がん細胞表面の糖鎖を標的とする新しい画像診断法の確立を目指した。

3 . 研究の方法

本研究では、rBC2LCNレクチンとフッ素-18 (18F) を組み合わせたプローブ ([18F]FB-rBC2LCN) を合成し、その放射化学的純度は95%以上であった。具体的には、[18F]N-スクシンイミジル-4-フルオロベンゾエート([18F]SFB)を rBC2LCNに結合させ、高純度の[18F]FB-rBC2LCNを調製した。このプローブの細胞結合および取り込み試験では、[18F]FB-rBC2LCNがH型3陽性のCapan-1膵癌細胞に特異的に結合することが確認された。また、PDAC異種移植マウスモデルにおいて、このプローブを用いた高コントラストPETイメージングの実施を行った。実験は、プローブの放射化学的純度、結合特異性、および体内での分布を評価するために複数のポイントで行った。

4 . 研究成果

[18F]FB-rBC2LCN (0.34 ± 0.15 MBq) をマウスに尾静脈注射後、60分以内で

腫瘍取り込みが高く、具体的な取り込み量は 6.6 ± 1.8 %ID/gであった。さらに、取り込み量は時間と共に増加し、150分後には 8.8 ± 1.9 %ID/g、240分後には 11 ± 3.2 %ID/gに達した。腫瘍対筋肉の比率も時間と共に増加し、360分後には最大 19 ± 1.8 に達した。また、 $[^{18}\text{F}]\text{FB-rBC2LCN}$ (0.66 ± 0.12 MBq) を注射した場合でも、60分後には高コントラストのPETイメージングが実現し、その後240分にわたってコントラストがさらに向上した。このように、レクチンと糖鎖の反応を利用することで、高い腫瘍特異性と優れたイメージング性能が確認された。これらの結果は、 $[^{18}\text{F}]\text{FB-rBC2LCN}$ プローブがPDACの早期検出において高い有効性を示すことを示唆している。

本研究は、抗原抗体反応ではなく、レクチンと糖鎖の特異的な結合反応を利用した新しいPET技術の可能性を明らかにした。この技術により、PDACの高コントラストイメージングが可能となり、特に早期段階での検出精度と感度が大幅に向上することが期待される。この新しいアプローチは、患者の予後改善に大いに寄与する可能性があり、非侵襲的であるため患者の負担も軽減できる。さらに、早期発見により治療効果の最大化や医療コストの削減も見込まれる。

今後の臨床開発と実用化に向けたさらなる研究が必要であり、この技術の社会的意義は非常に高い。この技術の開発により、PDAC患者の生存率向上が期待されるだけでなく、より早期の治療開始が可能となり、全体的な医療の質が向上する可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Kuroda Yukihito, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Louphrasitthiphol Pakavarin, Mathis Bryan J., Tateno Hiroaki, Hatano Kentaro	4. 巻 114
2. 論文標題 Novel positron emission tomography imaging targeting cell surface glycans for pancreatic cancer: ¹⁸ F-labeled rBC2LCN lectin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3364 ~ 3373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15846	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mawaribuchi Shuuji, Shimomura Osamu, Oda Tatsuya, Hiemori Keiko, Shimizu Kayoko, Yamase Kenya, Date Mutsuhiro, Tateno Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 rBC2LCN-reactive SERPINA3 is a glycobiomarker candidate for pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 342 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwad009	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuroda Yukihito, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Louphrasitthiphol Pakavarin, Mathis Bryan J., Tateno Hiroaki, Hatano Kentaro	4. 巻 114
2. 論文標題 Novel positron emission tomography imaging targeting cell surface glycans for pancreatic cancer: ¹⁸ F-labeled rBC2LCN lectin	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3364 ~ 3373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki Masaya, Hino Shinjiro, Usuki Shingo, Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Nakao Mitsuyoshi, Ito Takaaki, Yamagata Kazuya	4. 巻 42
2. 論文標題 ¹⁸ F-YAP-BRD4 controlled ROR1 promotes tumor initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e112614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022112614	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakahashi Hiromitsu, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Akashi Yoshimasa, Takahashi Kazuhiro, Miyazaki Yoshihiro, Furuta Tomoaki, Kuroda Yukihito, Louphrasitthiphol Pakavarin, Mathis Bryan J., Tateno Hiroaki	4. 巻 2024
2. 論文標題 Aberrant Glycosylation in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma 3D Organoids Is Mediated by KRAS Mutations	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2024/1529449	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mawaribuchi Shuuji, Shimomura Osamu, Oda Tatsuya, Hiemori Keiko, Shimizu Kayoko, Yamase Kenya, Date Mutsuhiro, Tateno Hiroaki	4. 巻 33
2. 論文標題 rBC2LCN-reactive SERPINA3 is a glycomarker candidate for pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 342~352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwad009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Yukihito, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Hashimoto Shinji, Akashi Yoshimasa, Miyazaki Yoshihiro, Furuya Kinji, Furuta Tomoaki, Nakahashi Hiromitsu, Louphrasitthiphol Pakavarin, Mathis Bryan J, Nakajima Takahito, Tateno Hiroaki	4. 巻 152
2. 論文標題 Lectin based phototherapy targeting cell surface glycans for pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1425~1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yang Yu, Akashi Yoshimasa, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki, Saito Sayoko, Hiemori Keiko, Miyazaki Yoshihiro, Furuta Tomoaki, Kitaguchi Daichi, Kuroda Yukihito, Pakavarin Louphrasitthiphol, Oda Tatsuya	4. 巻 25
2. 論文標題 Glycan expression profile of signet ring cell gastric cancer cells and potential applicability of rBC2LCN-targeted lectin drug conjugate therapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gastric Cancer	6. 最初と最後の頁 896~905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10120-022-01312-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Yukihito, Oda Tatsuya, Shimomura Osamu, Hashimoto Shinji, Akashi Yoshimasa, Miyazaki Yoshihiro, Furuya Kinji, Furuta Tomoaki, Nakahashi Hiromitsu, Louphrasitthiphol Pakavarin, Mathis Bryan J, Nakajima Takahito, Tateno Hiroaki	4. 巻 152
2. 論文標題 Lectin based phototherapy targeting cell surface glycans for pancreatic cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1425 ~ 1437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.34362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Michiba Kazuyoshi, Maeda Kazuya, Shimomura Osamu, Miyazaki Yoshihiro, Hashimoto Shinji, Oda Tatsuya, Kusahara Hiroyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Usefulness of Human Jejunal Spheroid Derived Differentiated Intestinal Epithelial Cells for the Prediction of Intestinal Drug Absorption in Humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 204 ~ 213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.121.000796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Mori Nobuhito, Akagi Yuka, Oda Tatsuya, Kida Yasuyuki S.	4. 巻 14
2. 論文標題 Potential Metabolite Markers for Pancreatic Cancer Identified by Metabolomic Analysis of Induced Cancer-Associated Fibroblasts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14061375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Abe Yoshiaki, Sakata Mamiko, Oda Tatsuya, Chiba Shigeru et al	4. 巻 24
2. 論文標題 A single-cell atlas of non-haematopoietic cells in human lymph nodes and lymphoma reveals a landscape of stromal remodelling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Cell Biology	6. 最初と最後の頁 565 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41556-022-00866-3	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Tomoaki, Oda Tatsuya, Kiyoi Kayo, Yusuke Ozawa, Kimura Sota, Kurimori Ko, Miyazaki Yoshihiro, Yu Yang, Furuya Kinji, Akashi Yoshimasa, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki	4. 巻 112
2. 論文標題 Carcinoembryonic antigen as a specific glycoprotein ligand of rBC2LCN lectin on pancreatic ductal adenocarcinoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3722 ~ 3731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Song Dan, Zheng Yun-Wen, Hemmi Yasuko, An Yuri, Noguchi Michiya, Nakamura Yukio, Oda Tatsuya, Hayashi Yohei	4. 巻 57
2. 論文標題 Generation of human induced pluripotent stem cell lines carrying homozygous JAG1 deletions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Stem Cell Research	6. 最初と最後の頁 102588 ~ 102588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.scr.2021.102588	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Inagaki Yuki, Kushige Hiroko, Saito Yutaka, Mori Nobuhito, Takayama Yuzo, Kumagai Yutaro, Mitsuyama Toutai, Kida Yasuyuki S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into heterogeneous cancer-associated fibroblasts in a stroma-rich xenograft model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-84058-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitaguchi Daichi, Oda Tatsuya, Enomoto Tsuyoshi, Ohara Yusuke, Owada Yohei, Akashi Yoshimasa, Furuta Tomoaki, Yu Yang, Kimura Sota, Kuroda Yukihito, Kurimori Ko, Miyazaki Yoshihiro, Furuya Kinji, Shimomura Osamu, Tateno Hiroaki	4. 巻 111
2. 論文標題 Lectin drug conjugate therapy for colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4548 ~ 4557
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14687	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Mori Nobuhito, Kida Yasuyuki S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Adipose derived mesenchymal stem cells differentiate into pancreatic cancer associated fibroblasts in?vitro	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 2268 ~ 2281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ge Jian-Yun, Zheng Yun-Wen, Liu Li-Ping, Isoda Hiroko, Oda Tatsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Impelling force and current challenges by chemicals in somatic cell reprogramming and expansion beyond hepatocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 World Journal of Stem Cells	6. 最初と最後の頁 650 ~ 665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4252/wjsc.v11.i9.650	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	舘野 浩章 (Tateno Hiroaki) (30450670)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・研究グループ長 (82626)	
研究分担者	旗野 健太郎 (Hatano Kentaro) (50228475)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	
研究分担者	森 健作 (Mori Kensaku) (80361343)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------