

**厚生労働科学研究費補助金**  
**(政策科学総合研究事業 (臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業))**  
**分担研究報告書**

課題名 : 新薬創出を加速する症例データベースの構築・拡充/創薬ターゲット推定アルゴリズムの開発

研究分担者名 : 西村 紳一郎

国立大学法人北海道大学大学院先端生命科学研究院 先端融合科学研究部門  
 新薬探索研究分野 教授

**研究要旨**

本研究チームは「血中エクソソームの由来臓器を糖鎖解析により推定する基盤技術」という研究テーマを分担している。令和3年度は前年度完了したマウス主要臓器（脳・肝臓・肺・骨格筋）と大腿骨、腎臓、膵臓、脾臓、心臓、胃、腸（大腸及び小腸）、皮膚、甲状腺、卵巣、子宮、睾丸及び血清（エクソソームを含む）の定量的糖鎖プロファイリングによって得られた世界初の「マウス組織・臓器糖鎖アトラス」の発信とそのプレセンスの向上、さらにヒト組織糖鎖アトラスへの展開を企図した。

**A. 研究目的**

昨年度完了したマウスの主要臓器と組織の定量的糖鎖プロファイルデータについて様々な角度から解析を行い、臓器特異的な「糖衣（糖鎖パターン）」が存在することを証明する。また、多様な糖鎖パターンの解析において機械学習による評価法の有効性を明らかにする。

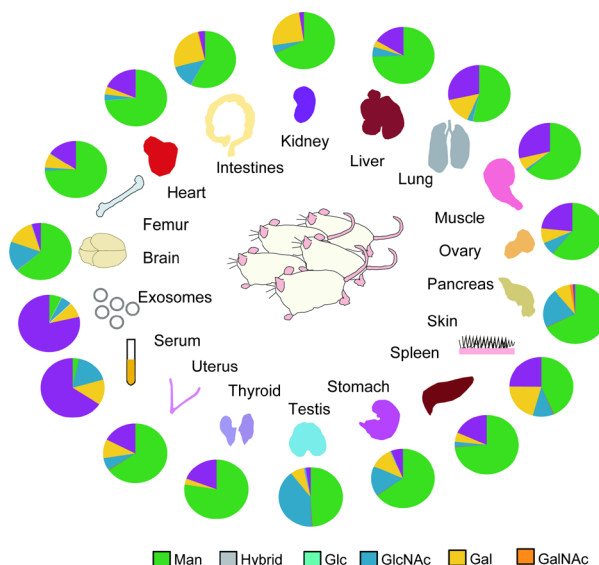


図1 マウスグライコムアトラスの対象とした組織

**(倫理面への配慮)**

動物実験に際しては、動物愛護管理法及び関係基準等を遵守し、動物福祉の基本概念である3R: Replacement, Reduction, Refinementの原則及び動物実験倫理に基づいて適正に実施した。

**C. 研究結果**

各臓器・組織、血清・エクソソームの糖鎖プロファイルを種々の方法で比較・解析した結果を図2～図6に示した。

これらの結果から、それぞれの組織・臓器及び血清・エクソソームによって糖鎖プロファイルは大きく異なっていること、さらに個々の臓器・組織に特異的に発現しているユニークな構造の糖鎖も存在することも初めて明らかとなった。例えば、脳と肺においては、他の臓器あるいは培養細胞などには見られない特徴的な糖鎖が数種類存在していた。また、このような組織・臓器ごとに特徴的な糖鎖構造のプロファイ

ル情報が得られたことによって混合物であるエクソソームの糖鎖構造プロファイルを構成する臓器・組織の割合などを推定することも可能であることが示唆されている。

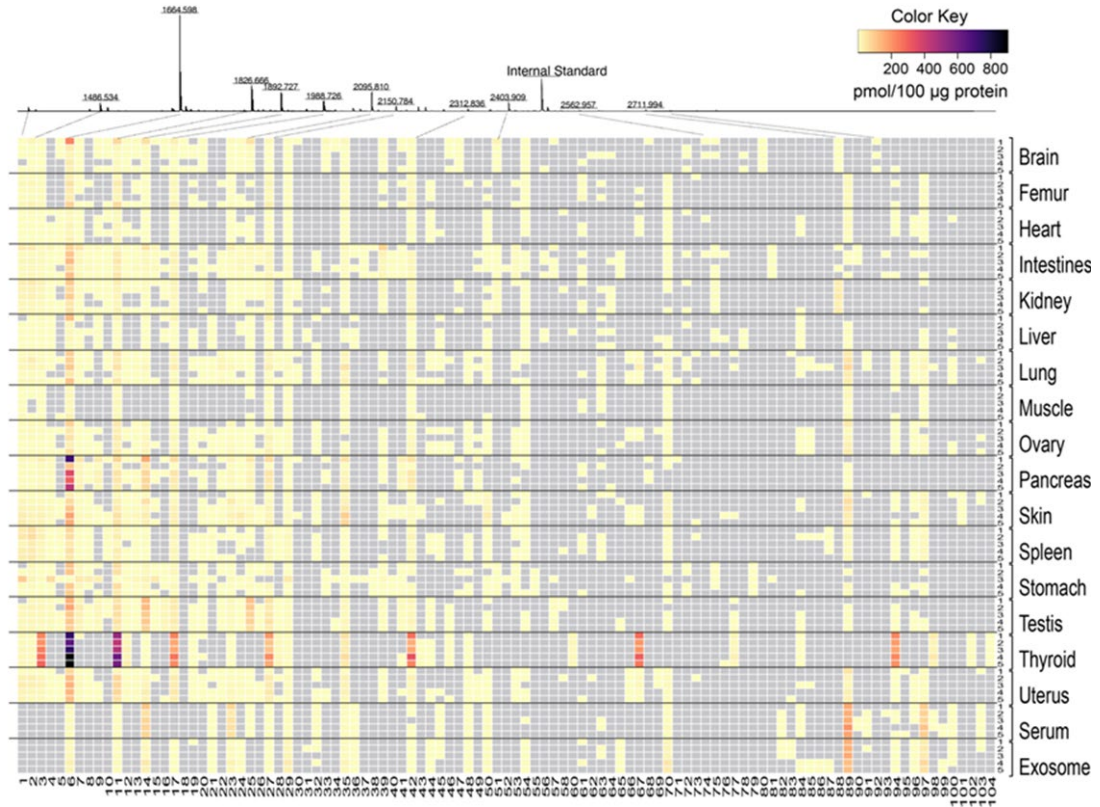


図2 マウス組織グリコームの糖鎖パターンの全体像を示すヒートマップ

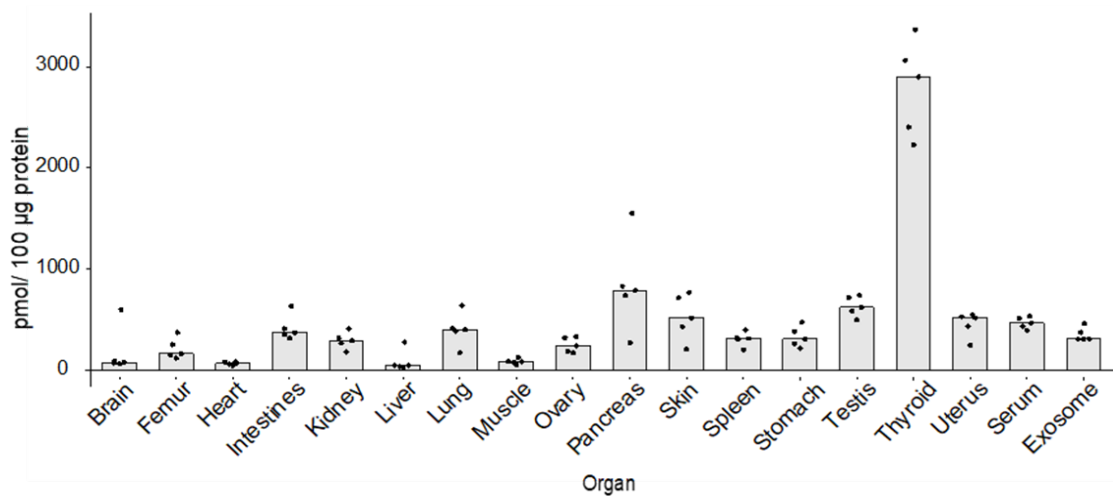


図3 各組織の全糖鎖発現量の比較(ピコモル/タンパク質100マイクログラム)

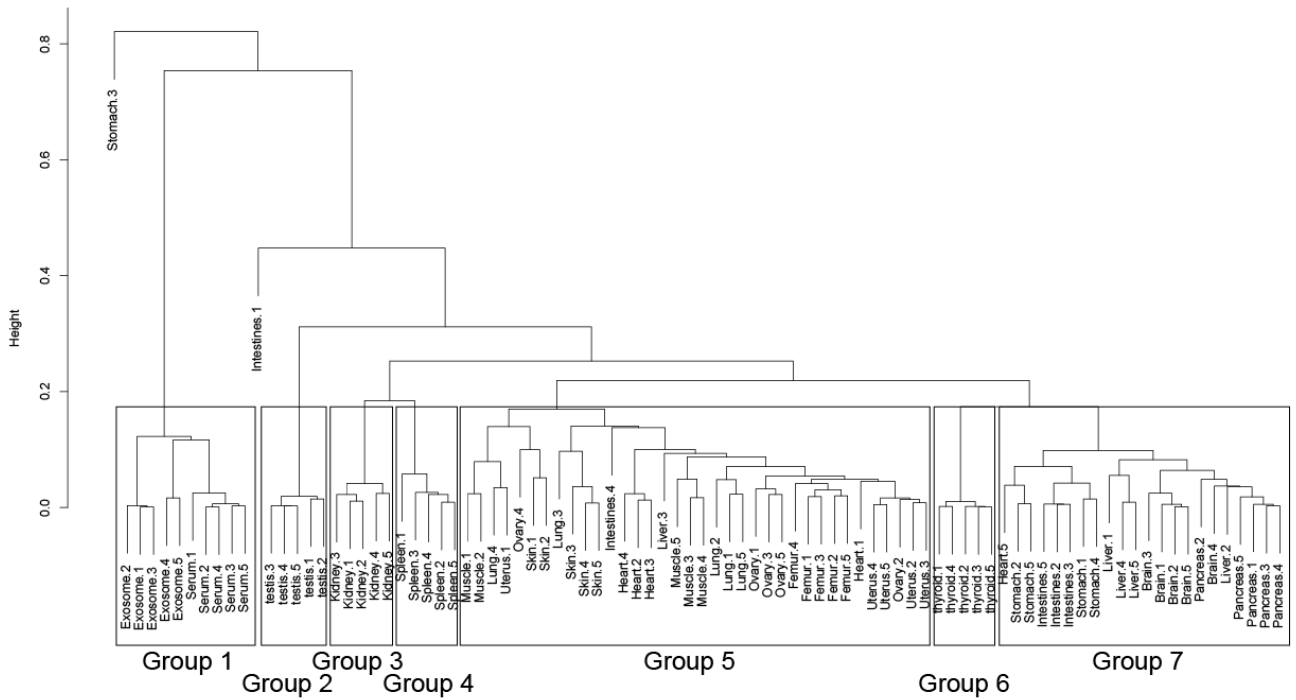


図4 各組織の糖鎖パターンのクラスター解析

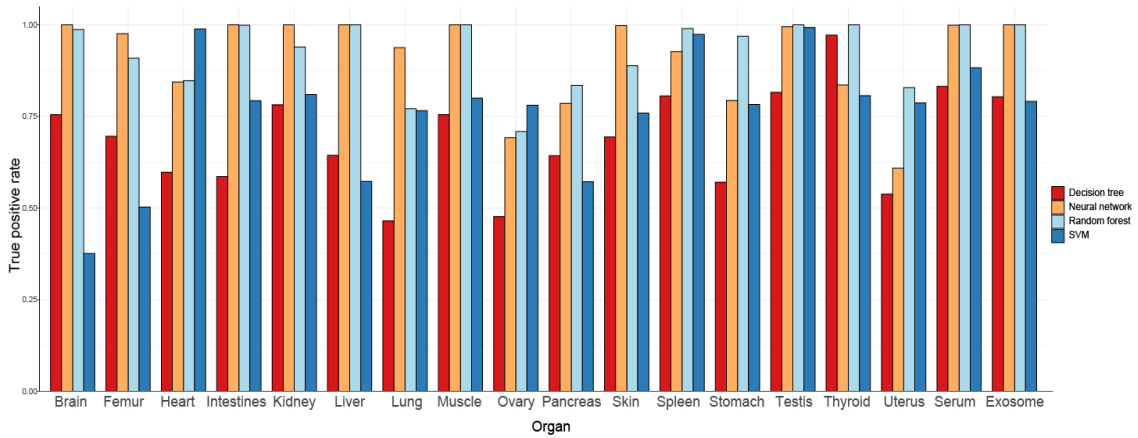


図5 各組織の糖鎖パターンを4つのアルゴリズムにより機械学習により予測させた

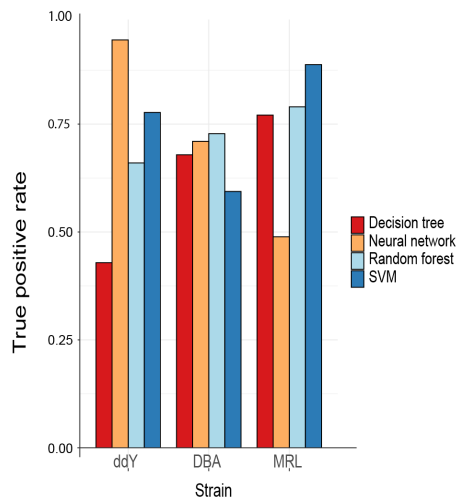


図6 3種のマウスをAIにより区別

## D. 考察

糖鎖（構造）プロファイルはそれぞれの臓器（細胞）及び組織間で大きく異なっていることが改めて証明された。一方、血液から抽出・精製されるエクソソームの糖鎖プロファイルは由来する臓器・組織の糖鎖プロファイルの総和として観測されることを意味している。その際に各臓器・組織に由来するエクソソームの重みづけは個々の臓器や組織の定量的な糖鎖プロファイルとの相関（紐づけ）から予測可能であると考えられる。

この結果はマウス血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルと今回取得した個々の臓器・組織糖鎖プロファイルの比較からエクソソームの由来臓器・組織の割合を推定することができることを意味している。言い換えると、何らかの疾患により血液中のエクソソーム糖鎖プロファイルに変化が見られた場合に、それがどの臓器・組織の異常・変調によるのかがAIなどにより容易に検出できることを示唆している（例えば図5や図6参照）。

来年度に向けて、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張する予定である。その結果をもとに、患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開する。

## E. 結論

特定の組織・臓器や細胞から放出されるエクソソームの血中濃度は主要な臓器や組織の糖鎖プロファイルデータベースとの相関を解析することによって推定できることが様々な解析手法によって証明された。すなわち、正常マウスの臓器・組織糖鎖アトラスを健常ヒト臓器・組織糖鎖アトラスに拡張すれば患者血清のエクソソームの糖鎖プロファイルからの新しい診断技術の研究開発に展開できる可能性が高い。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koide R., Hirane N., Kambe D., Yokoi Y., Otaki M., Nishimura S-I., “Antiadhesive nanosome elicits role of glycocalyx of tumor cell-derived exosomes in the organotropic cancer metastasis” Biomaterials 280, 121314 (2022)

### 2. 学会発表

- 1) 西村紳一郎、「Antibodies recognizing dynamic neoepitopes generated by cancer-specific truncated immature O-glycosylation」、環太平洋国際科学会議 2021/ The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies / Pacifichem2021（オンライン開催）、2021年12月、招待講演
- 2) 西村紳一郎、「動的エピトープ理論－翻訳後糖鎖修飾が惹起するタンパク質の脆弱性 / The dynamic epitope theory-Vulnerability of proteins induced by posttranslational glycosylation」、第70回高分子討論会（オンライン開催）、2021年9月、招待講演
- 3) 西村紳一郎、「ヒト組織由来エクソソームの糖鎖プロファイリングによる新しいバイオマーカーの探索」、官民研究開発投資拡大プログラム（PRISM）令和二年度成果報告会（オンライン開催）、2021年7月

## F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

### 4. 特許取得

なし

### 5. 実用新案登録

なし

### 6. その他

なし