



分野: 生命科学・医学系

キーワード: 糖鎖、フコシル化ハプトグロビン、Mincle、敗血症、SDGs

がんのバイオマーカー“フコシル化ハプトグロビン”の 生物学的機能を解明

—マクロファージ上のC型レクチンを介して炎症反応を引き起こす—

【記者発表：2月20日（木）10時～オンライン】

【研究成果のポイント】

- ◆ がんや炎症のバイオマーカーとして利用されているフコシル化ハプトグロビン※¹について、体内での具体的な働き(生物学的機能)を解明
- ◆ フコシル化ハプトグロビンが、敗血症※²患者のマクロファージ上の Mincle※³ を介して炎症状態を悪化させるメカニズムを解明
- ◆ フコシル化ハプトグロビンが単なるがんや炎症のバイオマーカーだけでなく、敗血症治療の標的となる可能性に期待

❖ 概要

大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻の三善英知教授は、大阪大学微生物病研究所の山崎晶教授(免疫学フロンティア研究センター(IFReC)/感染症総合教育研究拠点(CiDER)/先端モダリティ・ドラッグデリバリーシステム研究センター(CAMaD)兼務)、広島大学大学院統合生命科学研究科の中ノ三弥子准教授、忠南大学校の Eun-Kyeong Jo 教授、浦項工科大学校の Seung-Yeol Park 教授らのグループとの国際共同研究によって、糖鎖がんバイオマーカーの1つであるフコシル化ハプトグロビンの生物学的機能(フコシル化ハプトグロビンが具体的に体内でどのように働くのか)を世界で初めて明らかにしました。

これまでフコシル化ハプトグロビンはがんや炎症のバイオマーカーとして多数の論文が国内外で報告されてきましたが、その生物学的機能は不明でした。今回、研究グループは多くの敗血症患者の血中フコシル化ハプトグロビンが著増することに注目し、細胞実験/動物実験やシングルセル解析を行いました。その結果、フコシル化ハプトグロビンが単球上の Mincle という C 型レクチン受容体を介して、敗血症の炎症状態を悪化させるメカニズムを明らかにしました。フコシル化ハプトグロビンは単なるがんや炎症のバイオマーカーだけでなく、敗血症治療の標的となる可能性があります。

本研究成果は、米国科学誌「Nature Communications」に、2月4日(火)に公開されました。本研究成果について、2月20日(木)10時からオンラインにて記者発表を行います。是非ともご取材くださいますよう、よろしくお願いいたします。

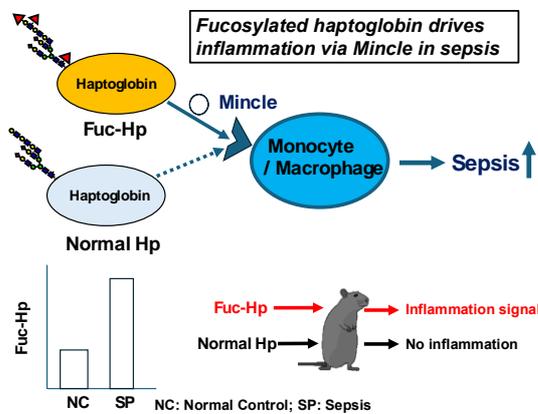


図 1. 敗血症におけるフコシル化ハプトグロビンの生物学的機能



❖ 研究の背景

糖鎖は、タンパク質に付加される重要な生体分子の1つで、がん細胞と正常細胞でその構造が大きく異なるため、腫瘍マーカーとして使われています。フコシル化ハプトグロビンは、2006年に三善教授らが新しい膵臓がんの糖鎖バイオマーカーとして発見したものです。2008年には糖鎖結合部位特異的糖鎖構造解析法^{※4}により、膵臓がん患者の血液中のハプトグロビンのフコシル化の位置と量を明らかにしました。その後、国内外の研究者によって、フコシル化ハプトグロビンはがんや炎症のバイオマーカーとして多数の論文が国内外で報告されてきましたが、その具体的な生物学的機能は不明でした。

❖ 研究の内容

Eun-Kyeong Jo 教授、Seung-Yeol Park 教授らのグループは、フコシル化ハプトグロビンが多くの敗血症患者の血中で増加することを発見しました。また、三善教授、中ノ准教授らは、ハプトグロビンのフコシル化の位置と量を糖鎖結合部位特異的糖鎖構造解析法により明らかにしました。

単球をハプトグロビンとフコシル化ハプトグロビンで刺激すると、フコシル化ハプトグロビンによって炎症性のサイトカインやインフラマソーム^{※5}の発現が増加することがわかりました。さらに、フコシル化ハプトグロビンが、単球上の受容体である C 型レクチンの1つである Mincle と結合することも明らかにしました。Mincle は、1999年山崎教授らによって発見されたもので、本研究におけるフコシル化ハプトグロビンと Mincle のシグナル解析に山崎教授は大きく貢献しました。

フコシル化ハプトグロビンが高い敗血症患者は予後が悪く、マウスにフコシル化ハプトグロビンを投与すると *in vitro* で認められたのと同様に、炎症性のシグナルが増加することを確認しました。

❖ 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究成果により、これまでがんや炎症の単なる診断マーカーとして考えられてきたフコシル化ハプトグロビンに、生物学的な機能を持つことが初めて証明されました。こうしたケースは腫瘍マーカーにおいても前例が非常に少なく、フコシル化ハプトグロビンが敗血症のような高度の炎症病態の治療標的になり得ることが期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2025年2月4日(火)に米国科学誌「Nature communications」(オンライン)に掲載されました。

タイトル: “Fucosylated haptoglobin promotes inflammation via Mincle in sepsis: an observational study”

著者名: Eun-Kyeong Jo, Taylor Roh, Sungeun Ju, So Young Park, Yeonghwan Ahn, Jiyun Chung, Miyako Nakano, Gyoungah Ryu, Young Jae Kim, Geumseo Kim, Hyewon Choi, Sung-Gwon Lee, In Soo Kim, Song-I Lee Lee, Chaeuk Chung, Takashi Shimizu, Eiji Miyoshi, Sung-Soo Jung, Chungoo Park, Sho Yamasaki, and Seung-Yeol Park

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56524-3>

❖ 用語説明

※1 フコシル化ハプトグロビン

ハプトグロビンとは、主に肝臓で作られる急性期タンパク質の1つで、溶血時に血中ヘムタンパク質を処理する働きを持つ。血中のほとんどのハプトグロビンにはフコースという単糖が結合しないが、癌や炎症時にフコースによって糖鎖修飾を受けたハプトグロビンが増加する。



※2 敗血症

重症感染症やがん末期状態の患者の血中に、細菌または細菌由来の毒性物質が大量に増加して強度の炎症状態を引き起こし、全身の臓器障害に至る病態。

※3 Mincle

1999年、山崎教授らによって発見されたパターン認識受容体の1つで、主にマクロファージや単球に発現している。C型レクチン受容体として病原性の高い糖鎖を認識して、炎症性のシグナル伝達に関わる。

※4 糖鎖結合部位特異的糖鎖構造解析法

糖タンパク質中の糖鎖が、タンパク質中のどのアミノ酸に、どのような構造で結合しているのかを特定するための方法で、液体クロマトグラフィー(LC)と質量分析(MS)を組み合わせた LC/MS法が用いられる。

※5 インフラマソーム

炎症やアポトーシスに関与するタンパク質の複合体で、感染や傷害などの危険シグナルに応答して炎症を惹起する。

【三善英知教授のコメント】

新しい膵臓がんの糖鎖バイオマーカーとしてフコシル化ハプトグロビンの論文(Int J Cancer 118 (11), 2803-08)は、私たちが書いた論文で最も引用件数が高い。当時は技術的にも難関だった部位特異的糖鎖構造解析を中ノ三弥子先生と一緒にやり、世界に先駆けその成果を次の論文(Int J Cancer 122 (10), 2301-09)に発表した。以後、フコシル化ハプトグロビンに関する論文は、国内外で数多く発表されてきたが、その生物学的機能を韓国のグループが解明してくれたことは非常に嬉しい。

❖ SDGs目標



❖ 参考 URL

三善英知教授 研究者総覧 URL

<https://rd.iai.osaka-u.ac.jp/ja/f8d84ecf5b1e28.html>

❖ 本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

大阪大学 大学院医学系研究科 教授 三善 英知 (みよし えいじ)

TEL: 06-6879-2590

E-mail: emiyoshi@sahs.med.osaka-u.ac.jp



Press Release

広島大学大学院 統合生命科学研究科 准教授
中ノ 三弥子(なかの みやこ)
TEL: 082-424-4539 (直通)
E-mail: minakano@hiroshima-u.ac.jp

<報道に関すること>

大阪大学 医学系研究科 保健学事務室庶務係
TEL: 06-6879-2504
E-mail: i-hoken-syomu@office.osaka-u.ac.jp

広島大学 広報室
TEL: 082-424-6762
E-mail: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

❖ 記者発表のお知らせ

本件に関して、2月20日(木)10時からオンラインにて記者発表を行います。

是非とも取材方よろしくお願ひ申し上げます。

※2月19日(水)17時まで以下記登録フォームに申請願ひます。

発表者: 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 三善英知教授
スケジュール: 10時00分~10時20分 研究内容報告(スライドを用いてご説明します。)
10時20分~11時00分 質疑応答

記者発表申し込み登録用の Forms リンク先と QR コード

<https://forms.office.com/r/88TJqh6vpN>

