



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY

配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2026 年 8 月 27 日

報道機関 各位

免疫細胞をがんの味方に変える「糖鎖スイッチ」機構を解明 ～既存の免疫療法と組み合わせた治療法開発に期待～

【本研究のポイント】

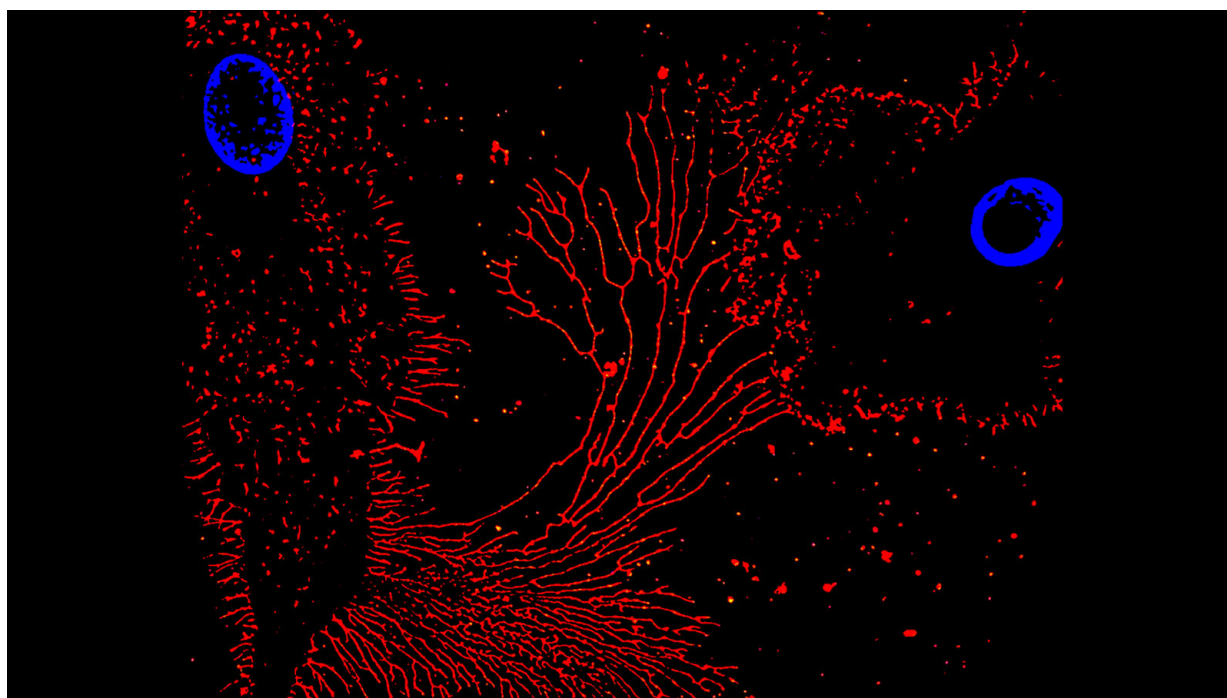
- ・腫瘍を攻撃する炎症促進型と、腫瘍を支える抗炎症型のマクロファージでは、細胞表面のシアル酸^{注1)}の結合様式が大きく異なることを示した。
- ・抗炎症型マクロファージから、 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸に富む枝分かれした動的な突起が伸び、周囲のマクロファージや大腸がん細胞とのネットワークを形成することを発見した。
- ・糖鎖をつくる酵素 ST6GAL1 ^{注2)}を抑えると突起が崩れ、マクロファージの移動やがん細胞との接触が減少し、共培養した大腸がん細胞の増殖も抑えられた。
- ・ST6GAL1 の抑制はマクロファージを炎症促進型に近い性質へ変化させ、ST6GAL1— $\alpha 2,6$ シアル酸化^{注1)}軸が新たながん治療標的候補となる可能性を示した。

【研究概要】

名古屋大学糖鎖生命コア研究所(iGCORE)の Dipta Priya 特任助教、マッコーリー大学の Morten Thaysen-Andersen 特任教授(Macquarie University)らの国際共同研究グループは、名古屋大学医学部附属病院救急科の春日井 大介 病院助教、鬼塚 洋之進 医員らと共同で、腫瘍関連マクロファージ(TAM)^{注3)}の細胞表面糖鎖を解析し、炎症促進型マクロファージでは $\alpha 2,3$ 結合型シアル酸が、抗炎症型マクロファージでは $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸が相対的に多くなる「糖鎖スイッチ」が生じることを明らかにしました。さらに、抗炎症型マクロファージから、 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸に富む動的な細胞突起が伸長することを発見しました。この特徴は、進行大腸がん患者由来の腫瘍組織においても確認されました。 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸の形成に関与するシアル酸転移酵素 ST6GAL1 の発現を抑制すると、これらの細胞突起の形成が阻害されました。これに伴い、マクロファージの移動能、マクロファージ間および大腸がん細胞との相互作用が低下し、共培養した大腸がん細胞の増殖も抑制されました。

本研究は、抗炎症型マクロファージが糖鎖に富む細胞突起を介してがん細胞と相互作用し、腫瘍の進行を促進するという、これまで十分に認識されていなかった機構を明らかにしたものです。今後、ST6GAL1 阻害と免疫チェックポイント阻害薬などのがん免疫療法を組み合わせた治療法の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、2026 年 8 月 25 日付で国際学術誌「米国科学アカデミー紀要(PNAS)」に掲載されました。



抗炎症型マクロファージから伸びるシアル酸修飾突起

SNA レクチンを用いた高解像度蛍光顕微鏡像。抗炎症型マクロファージから伸びるシアル酸修飾突起(赤)が、隣接細胞との相互作用を媒介している。細胞核は青で示した。

【研究背景と内容】

マクロファージは、異物の排除、組織修復、炎症の調節を担う自然免疫細胞です。腫瘍に入り込んだマクロファージは腫瘍関連マクロファージ(TAM)と呼ばれ、腫瘍微小環境から受ける刺激に応じて性質を柔軟に変化させます。便宜上、がん細胞を攻撃して炎症を促す「炎症促進型」と、炎症を鎮める「抗炎症型」に大別されますが、実際の TAM は両者の間を連続的に移行する多様な状態をとります。

炎症促進型 TAM は抗腫瘍免疫に寄与する一方、進行した腫瘍で増えやすい抗炎症型 TAM は、免疫反応の抑制、細胞外マトリックスの再構築、がん細胞の生存・増殖や周囲の細胞との情報交換を助けることがあります。大腸がんを含む複数のがんでは、抗炎症型 TAM が多いことと患者の予後不良との関連も報告されています。しかし、TAM の状態を切り替え、腫瘍を支える機能を成立させる分子基盤には、なお不明な点が多く残されています。

研究チームが注目したのは、細胞表面を覆う糖鎖に富む層「グリコカリックス」^{注 4)}です。糖鎖の末端に位置するシアル酸は、負の電荷をもち、細胞の接着、移動、受容体シグナルや免疫細胞間の認識を調節します。シアル酸が糖鎖へ結合する位置には主に $\alpha 2,3$ 結合と $\alpha 2,6$ 結合があり、その違いは、シアル酸を認識する免疫受容体 Siglec ^{注 5)}などとの相互作用を左右します。がん細胞側の異常なシアル酸化は広く研究されてきましたが、TAM 自身のグリコカリックスがどのように変化するかは十分に分かっていませんでした。とくに、マクロファージが炎症促進型から抗炎症型へ変化するとき、細胞表面糖鎖の「量」だけでなく結合様式や空間配置がどう変わるのか、また、その変化が細胞の形、移動、細胞間相互作用やがん細胞の増殖に関与するのかは未解明でした。本研究では、TAM の糖鎖を単なる表面マーカーではなく、腫瘍微小環境における細胞間コミュニケーションを担う機能的な基盤として検証しました。

研究チームは、4名の健常者の血液から得た CD14 陽性単球をマクロファージへ分化させ、同一ドナー由来の炎症促進型と抗炎症型を比較しました。細胞表面に焦点を当てた糖鎖解析、定量プロテオミクス、結合様式を見分けるレクチンを用いたフローサイトメトリーと蛍光顕微鏡観察を組み合わせ、さらにライブセルイメージング、ST6GAL1 の siRNA 抑制、大腸がん細胞との共培養を実施しました。加えて、進行大腸がん患者の切除組織をレクチン組織化学と質量分析イメージングで解析し、培養細胞で得た所見が実際の腫瘍組織でも認められるかを検証しました。

【研究成果】

(1)炎症状態に応じてシアル酸の結合様式が切り替わる

糖鎖解析では、両型のマクロファージから計 69 種類の N 型糖鎖構造を同定しました。細胞表面の主要なシアル化 N 型糖鎖に着目すると、抗炎症型では $\alpha 2,6$ 結合型が約 90% を占め、 $\alpha 2,3$ 結合型は約 1% まで低下していました。一方、炎症促進型では $\alpha 2,6$ 結合型が約 50%、 $\alpha 2,3$ 結合型が約 10% であり、極性化に伴って結合様式が大きく切り替わることが分かりました。この変化は O 型糖鎖よりも N 型糖鎖で顕著でした。さらに、 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸を付加する酵素 ST6GAL1 は抗炎症型で大きく増加しており、ステージ 4 大腸がん患者の腫瘍組織でも、炎症促進型 TAM に $\alpha 2,3$ 結合型、抗炎症型 TAM に $\alpha 2,6$ 結合型が多い同じ傾向を確認しました。

(2)抗炎症型に特有の「 $\alpha 2,6$ -シアル酸化突起」を発見

$\alpha 2,6$ 結合型シアル酸を認識するレクチン SNA で観察すると、抗炎症型マクロファージから、 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸に富む長い細胞突起が放射状に伸びていました。突起には、太く比較的直線的なものと、細く高度に枝分かれしたものがあり、長いものでは 700~800 μm に達し、時間とともに伸長・収縮する動的な構造でした。これらの「シアル酸化突起(sialo-protrusions)」は、隣接するマクロファージ同士をつなぐネットワークを形成し、大腸がん細胞との共培養ではがん細胞まで伸びて接触しました。炎症促進型では同様の突起はほとんど認められず、抗炎症型に特徴的な構造であることが示されました。

(3)ST6GAL1 の抑制で突起・細胞移動・がん細胞との相互作用が低下

抗炎症型マクロファージで ST6GAL1 の発現を siRNA により一時的に抑えると、 $\alpha 2,6$ 結合型シアル酸のシグナルが低下し、連続していた突起は短く断片化しました。ライブセル解析では、マクロファージの平均移動速度が約 20 μm /時から 5 μm /時未満へ低下しました。また、マクロファージ同士の接触頻度は 1 時間当たり約 2.5~3 回から約 1 回へ、大腸がん細胞との接触頻度は約 1.7 回から約 0.2 回へ減少しました。共培養した大腸がん細胞の増殖も大きく低下し、推定倍加時間は約 24 時間から約 110 時間へ延長しました。これらの結果は、ST6GAL1 が突起の形成・維持と、突起を介した細胞移動および細胞間相互作用に重要であることを示しています。

(4)抗炎症型マクロファージが炎症促進型に近い性質へ変化

ST6GAL1 を抑制した抗炎症型マクロファージは、形態だけでなく機能面でも炎症促進型に近づきました。抗炎症性サイトカイン IL-1RA が減少し、炎症促進性サイトカイン IL-12p70 が増加したほか、貪食能は未処置の抗炎症型の約 4 倍に上昇しました。シアル酸認識受容体も、抗炎症型に多い Siglec-7 が減り、炎症促進型に多い Siglec-1 が優位

になる方向へ変化しました。以上から、ST6GAL1 を介した $\alpha 2,6$ シアル酸化は、抗炎症型 TAM の目印にとどまらず、その形態、移動、免疫機能およびがん促進作用を支える調節機構であることが示唆されました。

【成果の意義】

本研究により、TAM のグリコカリックスは、細胞表面を覆う受動的な構造ではなく、免疫細胞の性質と細胞間コミュニケーションを組み立てる能動的な基盤であることが示されました。なかでも ST6GAL1— $\alpha 2,6$ シアル酸化軸は、抗炎症型 TAM に特有の突起ネットワークと腫瘍促進機能を同時に支えることから、TAM をより抗腫瘍的な状態へ再プログラムする新たな治療標的候補となります。将来的には、免疫チェックポイント阻害薬など既存のがん免疫療法と組み合わせ、腫瘍内の免疫抑制を解除する戦略への発展が期待されます。

一方、本研究の機能解析は主としてヒト一次細胞を用いた培養系で行われており、患者組織では糖鎖スイッチの存在を確認した段階です。今後は、ヒトと動物でシアル酸の種類や発現が異なる点に留意しつつ、動物モデルとより大規模な臨床検体で、ST6GAL1 抑制の抗腫瘍効果、作用機序、安全性および正常組織への影響を検証する必要があります。また、シアル酸化突起を構成するタンパク質や膜構造、突起を介して受け渡される情報、他の免疫細胞との相互作用を明らかにし、選択性の高い阻害法と治療への適切な組み込み方を検討していきます。

本研究は、iGCORE、日本学術振興会(JSPS)が実施する「科学研究費助成事業」(JP26K02503、JP24K17793、JP23K19347)、NHMRC Ideas Grant (GNT2018947)、ARC Future Fellowship(FT210100455)などの支援を受けました。Macquarie University、Griffith University、名古屋大学および TESS の関係者に感謝します。

【用語説明】

注 1)シアル酸／シアル酸化：

糖鎖の末端に多く存在する酸性の糖と、それを糖鎖へ付加する修飾。 $\alpha 2,3$ 、 $\alpha 2,6$ はシアル酸が隣の糖へ結合する位置を表し、結合様式によって認識される受容体や生物学的機能が変わる。

注 2)ST6GAL1：

主として N 型糖鎖末端のガラクトースへ、シアル酸を $\alpha 2,6$ 結合で付加するシアル酸転移酵素。本研究では抗炎症型マクロファージで増加し、 $\alpha 2,6$ -シアル酸化突起の形成・維持に関与した。

注 3)腫瘍関連マクロファージ(TAM)：

tumor-associated macrophage。腫瘍の内部や周辺に集積するマクロファージ。周囲から受ける刺激に応じて、抗腫瘍的な炎症促進型から、免疫を抑えて腫瘍を支える抗炎症型まで、連続的で多様な状態をとる。

注 4)グリコカリックス：

細胞膜の外側を覆う、糖鎖に富む層。細胞を保護するだけでなく、接着、移動、受容体シグナル、周囲の細胞との認識や情報交換を調節する。

注 5)Siglec:

シアル酸を認識する免疫細胞表面の受容体群。認識する糖鎖や細胞内シグナルの違いを通じて、免疫応答の活性化または抑制を調節する。

【論文情報】

雑誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America(PNAS)

論文タイトル: ST6GAL1-mediated sialyl linkage switching drives cancer-promoting α 2,6-sialo-protrusions radiating from anti-inflammatory TAMs

著者: Priya Dipta^{1,2,3}, Naaz Bansal¹, Arthur Chien¹, Zeynep Sumer-Bayraktar¹, Hironoshin Onizuka⁴, Daisuke Kasugai⁴, Dominique Marando⁵, Merrina Anugraham⁵, Seong Beom Ahn⁶, Daniel Kolarich^{5,7}, Boaz Tirosh⁸, Rebeca Kawahara^{2,5}, Arun Everest-Dass⁵, Morten Thaysen-Andersen^{1,2,*}

所属: Macquarie University、名古屋大学、Hebrew University、Griffith University、Case Western Reserve University(詳細は論文参照)

DOI: 10.1073/pnas.2623365123

URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.2623365123>



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。
東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

