

細胞表面糖鎖機能の解明と制御を目指したケミカルバイオロジー研究

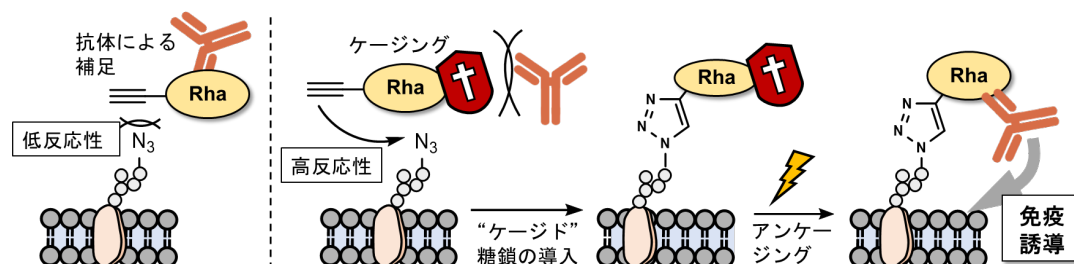
真鍋良幸

挑戦的個人研究部門 糖鎖ケミカルバイオロジー研究プロジェクト

糖鎖は核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれ、感染症や細胞接着、免疫応答やがんなど多くの生命現象に関与する。一方で、多様かつ不均一な構造の糖鎖の機能解析・制御は進んでおらず、医薬等への応用も限られている。我々は、糖鎖の精密合成の技術を基盤として、細胞表面の糖鎖情報（グリココード）を読み解き、さらには、それを利用する研究を進めている。本年度は以下のような成果を上げた。

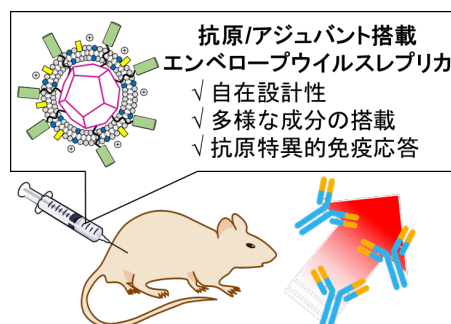
【合成糖鎖を用いたケミカルバイオロジー】

細胞表面にはグリコカリックス（糖衣）と呼ばれる糖の層があり、膜上でのイベントを緻密に制御している。その分子レベルでの機能解明・制御のために、合成した糖鎖を細胞表面に導入する手法を開発している。本年度は、代謝標識を用いて免疫誘導活性を持つ糖鎖をがん細胞表面に導入し、がん細胞を殺傷することに成功した（図）¹。加えて、抗体を糖鎖で修飾し、糖鎖認識分子との相互作用を利用して抗体の動態・活性を制御することにも成功した²。これらの技術は将来の糖鎖医薬開発を目指す基盤技術になると期待している。



【効率的がんワクチンの開発】

ペプチドを抗原として用いたワクチンは、安価に均一な材料を供給できることから、有望である。一方、低分子のペプチドの低い抗原性が問題である。我々は、免疫系がウイルスなどの外敵に対する防御システムであることに着目し、ウイルスレプリカをボトムアップで組み上げることで、効果的に免疫系を制御することに成功した（図）³。



参考文献：

1. Milawati, H. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202303750.
2. Manabe, Y. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202304779.
3. Ito, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 15838.

研究業績リスト

I 査読論文

Construction of the Systemic Anticancer Immune Environment in Tumor-Bearing Humanized Mouse by Using Liposome-Encapsulated Anti-Programmed Death Ligand 1 Antibody-Conjugated Progesterone.

Kametani, Y.; Ito, Y.; Ohshima, S.; Manabe, Y.; Ohno Y.; Shimizu, Y.; Yamada, S.; Katano, N.; Kirigaya, D.; Ito, K.; Matsumoto, T.; Tsuda, B.; Kashiwagi, H.; Goto, Y.; Yasuda, A.; Maeki, M.; Tokeshi, M.; Seki, T.; Fukase, K.; Mikami, M.; Ando K.; Ishimoto, H.; Shiina, T.

Front. Immunol., **2023**, *14*, 1173728.

DOI: 10.3389/fimmu.2023.1173728

Antigen/Adjuvant-displaying Enveloped Viral Replica as a Self-adjuvanting Anti-breast-cancer Vaccine Candidate.

Ito, K.; Furukawa, H.; Inaba, H.; Ohshima, S.; Kametani, Y.; Maeki, M.; Tokeshi, M.; Huang, X.; Kabayama, K.; Manabe, Y.; Fukase, K.; Matsuura, K.

J. Am. Chem. Soc. **2023**, *145*, 15838–15847.

DOI: 10.1021/jacs.3c02679.

Exploring a Nuclear-Selective Radioisotope Delivery System for Efficient Targeted Alpha Therapy.

Iizuka, Y.; Manabe, Y.; Ooe, K.; Toyoshima, A.; Yin, X.; Haba, H.; Kabayama, K.; Fukase, K.

Int. J. Mol. Sci. **2023**, *24*(11), 9593.

DOI: 10.3390/ijms24119593

Improvement of Antibody Activity by Controlling Its Dynamics Using the Glycan-Lectin Interaction.

Manabe, Y.; Iizuka, Y.; Yamamoto, Y.; Ito, K.; Hatano, K.; Kabayama, K.; Fukase, K.

Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, e202304779.

DOI: 10.1002/anie.202304779

Practical Antibody Recruiting by Metabolic Labeling with Caged Glycans.

Milawati, H.; Manabe, Y.; Matsumoto, T.; Tsutsui, M.; Ueda, Y.; Miura, A.; Kabayama, K.;

Fukase, K.

Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, e202303750.

DOI: 10.1002/anie.202303750

Structural Determination and Chemical Synthesis of *N*-Glycan from the Hyperthermophilic Archaeon *Thermococcus kodakarensis*.

Hirao, K.; Speciale, I.; Notaro, A.; Manabe, Y.; Teramoto, Y.; Sato T.; Atomi H.; Molinaro, A.; Ueda, Y.; Castro, C. D.; Fukase, K.

Angew. Chem. Int. Ed. **2023**, e202218655.

DOI: 10.1002/anie.202218655

Diacetyl strategy for synthesis of NHAc containing glycans: enhancing glycosylation reactivity via diacetyl imide protection.

Fukase, K.; Manabe, Y.; Shimoyama, A.

Front. Chem. **2023**, *11*, 1319883.

DOI: 10.3389/fchem.2023.1319883.

Chemical Glycan Editing Opens the Door to Understanding the Precise Structure–Function Relationships of Proteoglycans.

Manabe, Y. *Trends in Glycosci. Glycotechnol.* **2023**, *35*, E29

DOI: 10.4052/tigg.2227.6E

Chemical Biology Study for Elucidating and Regulating Emergent Glycan Functions

Manabe, Y.

Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan **2023**, *81*, 96–104.

DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.81.96

II 国際会議等における発表

Synthetic study of sialyl N-glycans (Poster)

Kumpei Yano, Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase

International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry

2023.12.05

Hyogo (JAPAN)

Development of novel cancer immunotherapy using antibody recruiting strategy (Poster)

Yoshiyuki Manabe, Hersa Milawati, Julinton Sianturi, Takuya Matsumoto, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry

2023.12.05

Hyogo (JAPAN)

Development of antibody recruiting strategy for novel cancer immunotherapy (Poster)

Yoshiyuki Manabe, Hersa Milawati, Julinton Sianturi, Takuya Matsumoto, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

IKOC-15

2023.11.20-23

Kyoto (JAPAN)

Improvement of Antibody Activity by Controlling its Dynamics using Glycan-Lectin Interaction (Oral)

Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Yuki Iizuka, Ryuku Yamamoto, Keita Ito, Kanae Hatano, Koichi Fukase

Society for Glycobiology (SfG) Annual Meeting

2023.11.05

Hawaii (USA)

Preparation and Immunological Evaluation of Nanoparticulate Self-adjuvanting Peptide Vaccines as a Breast Cancer Vaccine Candidates (Poster)

Keita Ito, Yoshiyuki Manabe, Hiroto Furukawa, Hiroshi Inaba, Kazunori Matsuura, Masatoshi Maeki, Manabu Tokeshi, Shino Ohshima, Yoshie Kametani, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

13th International Peptide Symposium

2023.10.15

Brisbane (Australia)

Revealing the Contribution of Glycan Structures to Galectin-dependent Glycoprotein Dynamics (Poster)

Ayane Miura, Shuto Miyake, Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa,

Hiroki Shomura, Toshiyuki Yamaji, Kenichi G.N. Suzuki, Koichi Fukase
Eurocarb21
2023. 7. 09
Paris (France)

Synthetic study of Sialyl N-glycan using efficient glycosylation by controlling aggregation (Poster)
Kumpei Yano, Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase
Eurocarb21
2023. 7. 09
Paris (France)

Development of Cancer Immunotherapy by Antibody Recruiting Using Antigen Glycans (invite)
Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase
Gordon Research Conference (Carbohydrates),
2023. 6. 18.
New Hampshire (USA)

Reconstruction of synthetic *N*-glycans on the living cell surface for their functional study (Poster)
Yoshiyuki Manabe, Ayane Miura, Asuka Shirakawa, Hiroki Shomura, Soichiro Okamura, Shuto Miyake, Kazuya Kabayama, Kenichi Suzuki, Koichi Fukase
Gordon Research Conference (Carbohydrates)
2023. 6. 18
New Hampshire (USA)

Synthetic Approach for Elucidating Cell Surface Glycan Functions (Poster)
Yoshiyuki Manabe, Ayane Miura, Asuka Shirakawa, Hiroki Shomura, Soichiro Okamura, Shuto Miyake, Kazuya Kabayama, Kenichi Suzuki, Koichi Fukase
7th Gratama Workshop
2023. 5. 10–12
Nagasaki (JAPAN)
Poster

Ⅲ 国内会議等における発表

合成化学で挑む糖鎖機能の解明と制御（招待講演）

真鍋良幸

第 96 回日本生化学会大会，シンポジウム「ケミカルバイオロジーが挑む生体分子の化学修飾」，

2023 年 11 月 1 日

博多市

6-sulfo sialyl Lewis X の収束的合成（ポスター）

吉本拓矢，矢野君晟，真鍋良幸，深瀬浩一

第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023

2023. 10. 17

船堀市

シアリル N-グリカンの効率合成（口頭，ポスター）

矢野君晟，真鍋良幸，深瀬浩一

第 13 回 CSJ 化学フェスタ 2023

2023. 10. 17

船堀市

6-Sulfo sialyl Lewis X の合成（ポスター）

吉本拓矢，矢野君晟，真鍋良幸，深瀬浩一

第 39 回有機合成化学セミナー

2023. 9. 20

淡路市

基質の凝集阻害による反応性向上を指向した保護基戦略：6-Sulfo sialyl Lewis X の合成への展開（ポスター）

吉本拓矢，矢野君晟，真鍋良幸，深瀬浩一

第 42 回日本糖質学会年会

2023. 9. 07

鳥取市

固体 NMR 測定を用いたドリコールおよびドリコールリン酸の動態・配座解析（ポスター）

南裕介, 真鍋良幸, 小野莉紗子, 平尾宏太郎, 梅川雄一, 村田道雄, 深瀬浩一

第 42 回日本糖質学会年会

2023. 9. 07

鳥取市

ゴルジ体選択的薬物送達の検討と糖鎖構造制御への応用（ポスター）

晦日光希, 真鍋良幸, 高倉陽平, 樺山一哉, 深瀬浩一

第 42 回日本糖質学会年会

2023. 9. 07

鳥取市

近接標識を用いた細胞表層への糖鎖導入と生体機能制御への適用（ポスター）

飯塚結貴, 真鍋良幸, 松本拓也, 樺山一哉, 深瀬浩一

第 42 回日本糖質学会年会

2023. 9. 07

鳥取市

溶解性向上を指向した保護戦略をカギとした シアリル N-グリカンの合成研究（口頭）

矢野君晟, 真鍋良幸, 深瀬浩一

第 42 回日本糖質学会年会

2023. 9. 07

鳥取市

精密合成で拓く糖鎖機能の解明と制御

真鍋良幸

ヘテロ原子部会第 1 回懇話会（2023 年）（招待講演）

2023. 9. 05

大阪市

コアフコースの機能制御を目指した二基質ミミック型 FUT8 阻害剤の開発（ポスター）

晦日光希, 真鍋良幸, 柳原茉由, 高倉陽平, 笠原里実, 深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会 第 17 回年会

2023. 5. 29

豊中市

セルフアジュバンティング戦略を用いたがんペプチドワクチンの創製（口頭）

伊藤啓太, 真鍋良幸, 大島志乃, 亀谷美恵, 古川寛人, 稲葉央, 松浦和則, 真栄城正寿, 渡慶次学, 樺山一哉, 深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会 第 17 回年会

2023. 5. 29

豊中市

タンパク質の動態制御に關与する糖鎖-ガレクチン相互作用の分子化学的解析（口頭）

三浦彩音, 樺山一哉, 真鍋良幸, 三宅秀斗, 白川明日香, 初村洋紀, 山地俊之, 鈴木健一, 深瀬浩一

第 23 回関西グライコサイエンスフォーラム

2023. 5. 20

大阪市

合成化学的アプローチで迫る糖鎖修飾による膜タンパク質の動態制御（招待講演）

真鍋良幸

日本薬学会第 143 年会, シンポジウム「異分野融合で切り込む！膜タンパク質の世界」

2023 年 3 月 26 日

札幌（北海道）

複合糖質中分子を用いたがん免疫療法の開発（招待講演）

真鍋良幸

日本薬学会第 143 年会, シンポジウム「中分子創薬研究のフロンティア-多種多彩な中分子創薬へのアプローチ-」

2023 年 3 月 26 日

札幌（北海道）

IV 著書

該当なし

V 受賞と知的財産

該当なし

VI その他研究業績、発表文献

該当なし