

細胞表層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、細胞表層の糖鎖情報（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。

【糖鎖の精密合成】

効率的な糖鎖合成を目指し、グリコシル化反応を開発した。安定性が高く、取り扱いが容易なフッ化糖を、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いて、触媒的に活性化し、効率的なグリコシル化を実現できることを見出した¹。加えて、光により活性が向上する触媒を用いたグリコシル化反応も開発した²。加えて、タンパク質のアスパラギンに対する翻訳後修飾糖鎖（*N*-グリカン）の合成を検討した。*N*-グリカンは多様な構造を持ち、その構造に基づいてさまざまな役割を果たす。我々は *N*-グリカンの化学合成で世界をリードしている。本年度は、我々が単離・構造決定した超好熱性古細菌の *N*-グリカンを化学合成した（Figure 1）³。本糖鎖は非常にユニークな構造で、現在、この糖鎖が耐熱性獲得に及ぼす効果を検証中である。

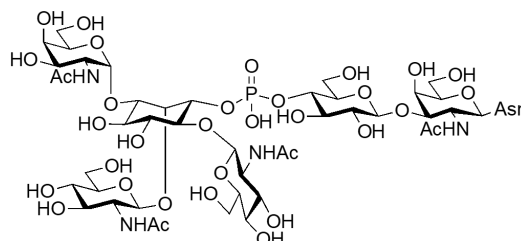


Figure 1. 超好熱性古細菌 *T. kodakarensis* の *N*-グリカン

【合成糖鎖を用いたケミカルバイオロジー】

細胞表層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層に導入する手法を開発している。本年度は、代謝標識や近接標識を用いて免疫誘導活性を持つ糖鎖をがん細胞表層に導入し、がん細胞を殺傷することに成功した。加えて、多価効果を利用して、効果的に糖鎖機能を引き出すためのデンドリマーの設計の指針を示すことにも成功した⁴。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。

参考文献：

1. Manabe, Y. et al. *Org. Lett.* **2022**, 24, 6-10.
2. Tsutsui, Y. et al. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202202284.
3. Hirao, K. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. in press*. DOI: 10.1002/anie.202218655
4. Manabe, Y. et al. *Chem. Eur. J.* **2022**, 28, e202201848.

研究業績リスト

I 査読論文

LYTAC: Membrane/Extracellular Protein Degradation.

Manabe, Y.

Trends in Glycosci. Glycotechnol. **2022**, *34(198)*, E35–E36.

DOI: 10.4052/tigg.2131.6E

液-液相分離を利用したタンパク質の細胞内送達

真鍋良幸

ファルマシア, **2022**, *58(6)*, 603.

DOI: 10.14894/faruawpsj.58.6_603

Synthesis of Cage-Shaped Borates Bearing Pyrenylmethyl Groups: Efficient Lewis Acid Catalyst for Photoactivated Glycosylations Driven by Intramolecular Excimer Formation.

Tsutsui, Y.; Tanaka, D.; Manabe, Y.; Ikinaga, Y.; Yano, K.; Fukase, K.; Konishi, A.; Yasuda, M.

Chem. Eur. J. **2022**, *28*, e202202284.

DOI: 10.1002/chem.202202284

Mechanistic Studies for the Rational Design of Multivalent Glycodendrimers.

Manabe, Y.; Tsutsui, M.; Hirao, K.; Kobayashi, R.; Inaba, H.; Matsuura, K.; Yoshidome, D.; Kabayama, K.; Fukase, K.

Chem. Eur. J. **2022**, *28*, e202201848.

DOI: 10.1002/chem.202201848

Precise Immunological Evaluation Rationalizes the Design of a Self-adjuvanting Vaccine Composed of Glycan Antigen, TLR1/2 Ligand, and T-helper Cell Epitope.

Chang, T-C.; Manabe, Y.; Ito, K.; Yamamoto, R.; Kabayama, K.; Ohshima, S.; Kametani, Y.; Fujimoto, Y.; Lin, C-C; Fukase, K.

RSC Adv. **2022**, *12*, 18985–18993.

DOI: 10.1039/D2RA03286D

Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$: Activation of

Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover.

Manabe, Y.; Matsumoto, T.; Ikinaga, Y.; Tsutsui, Y.; Sasaya, S.; Kadonaga, Y.; Konishi, A.; Yasuda, M.; Uto, T.; Dai, C.; Yano, K.; Shimoyama, A.; Matsuda, A.; Fukase, K.

Org. Lett. **2022**, *24*, 6–10.

DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03233

II 国際会議等における発表

Quantitative Analysis of Galectin-dependent Glycoprotein Dynamics in Synthetic Glycan Chemical Knockin Cells

Ayane Miura, Syuto Miyake, Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Hiroki Syomura, Toshiyuki Yamaji, Kenichi G.N. Suzuki, Koichi Fukase

the 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics

Sea World Resort, Gold Coast, Australia

2022.11.22–25

Synthesis and chemical biology studies of *N*-glycans

Yoshiyuki Manabe

International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC 2022)

2022.11.23

Kota Kinabalu (Malaysia) & Web

Chemical synthesis and functional study of *N*-glycans

Yoshiyuki Manabe

2022 Bilateral Symposium (School of Science, OsakaUniversity and Genomics Research Center, Academia Sinica)

2022.10.31

Web

Development of antibody-recruiting strategy using metabolic glycan labeling to enhance immune responses

Hersa Milawati, Yoshiyuki Manabe, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

Sialoglyco2022

2022. 9. 05-08

Nagoya University, Nagoya

Synthetic study of sialyl N-glycan: efficient glycosylation by controlling the molecular aggregation

Kumpei Yano, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Koichi Fukase

Sialoglyco2022

2022. 9. 05-08

Nagoya University, Nagoya

Study of N-glycan from thermophilic archaeon, Thermococcus kodakarensis: isolation, structural, determination, and synthesis

Kohtaro Hirao, Yoshiyuki Manabe, Immacolata Speciale, Anna Notaro, Haruyuki Atomi, Antonio Molinaro, Cristina De Castro, Koichi Fukase

30th International Carbohydrate Symposium

2022. 7. 10-15

Web

Ⅲ 国内会議等における発表

細胞表層糖鎖機能の開拓を目指したケミカルバイオロジー

真鍋良幸

第 35 回ケムステ V シンポ「有機合成が開く最先端糖化学」

2022. 12. 27

オンライン

合成糖鎖を生やした細胞で観る膜分子の動態

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 45 回日本分子生物学会年会

2022. 11. 30-12. 02

幕張メッセ、千葉

薬物の核内輸送を実現する抗体-薬物複合体の開発

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

第 45 回日本分子生物学会年会

2022. 11. 30-12. 02

幕張メッセ、千葉

抗原-自然免疫リガンド共集積化リポソームワクチンの調製と機能評価

伊藤啓太、真鍋良幸、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、樺山一哉、深瀬浩一

第 26 回日本ワクチン学会学術集会

2022. 11. 26-27

香川県県民ホール（レクザムホール）、香川

DEVELOPMENT OF HIGH-RESOLUTION ANTIBODY-DRUG CONJUGATE STRATEGY: SELECTIVE DRUG-
DELIVERY TO NUCLEUS OF TARGET CELLS

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

第 59 回ペプチド討論会

2022. 10. 26-28

トークネットホール仙台、仙台

PREPARATION AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF LIPID NANOPARTICLE-BASED CANCER PEPTIDE
VACCINE

伊藤啓太、真鍋良幸、樺山一哉、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、深瀬浩一

第 59 回ペプチド討論会

2022. 10. 26-28

トークネットホール仙台、仙台

標的細胞の核選択的な薬剤送達を狙った次世代抗体-薬物複合体の開発

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022

2022. 10. 18-20

タワーホール船堀、千葉

FUT8 の機能制御を目指したドナー・アクセプター二基質ミミックの合成と機能評価

晦日光希、真鍋良幸、笠原里実、柳原茉由、高倉陽平、深瀬浩一

第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022

2022. 10. 18-20

タワーホール船堀、千葉

ドリコールのコンホメーション解析を目指した ^{13}C および ^2H 二重標識体の合成研究

南裕介、小野莉紗子、平尾宏太郎、真鍋良幸、深瀬浩一

第 12 回 CSJ 化学フェスタ 2022

2022. 10. 18-20

タワーホール船堀、千葉

2022. 9. 29-10. 1

第 41 回日本糖質学会年会、大阪大学コンベンションセンター

BF3·Et₂O による触媒的フッ化糖活性化と免疫制御複合糖質合成への応用

松本拓也、真鍋良幸、生長優香、筒井裕哉、角永悠一朗、小西彬仁、安田誠、深瀬浩一
ポスター

FUT8 の機能制御を目指したドナー・アクセプター二基質ミミックの創製

晦日光希、真鍋良幸、笠原里実、柳原茉由、高倉陽平、深瀬浩一 ポスター

超好熱性古細菌 *Thermococcus kodakarensis* 由来 N-グリカンの単離・合成・機能研究

平尾宏太郎、真鍋良幸、Immacolata Speciale、Anna Notaro、佐藤喬章、跡見晴幸、Antonio Molinaro、Cristina De Castro、深瀬浩一

第 64 回天然有機化合物討論会、

2022. 9. 7-9

静岡市清水文化会館 マリナート、静岡

精密糖鎖合成を基盤としたグリココード解読と利用、

真鍋良幸

第 38 回有機合成化学セミナー

2022. 9. 28-30

福岡

合成生物学的アプローチによる細胞表層糖鎖ネットワークの解析

真鍋良幸、三浦彩音、三宅秀斗、鈴木健一、樺山一哉、深瀬浩一

第 16 回バイオ関連化学シンポジウム

2022. 9. 11

名古屋大学、名古屋

細胞核選択的薬物送達を実現する抗体-薬物複合体の開発

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

第 31 回日本バイオイメーjing学会年会

2022. 9. 3-5

大阪大学銀杏会館、大阪

超好熱性古細菌 *Thermococcus kodakarensis* 由来 N-グリカンの合成

平尾宏太郎、真鍋良幸、深瀬浩一

第 42 回有機合成若手セミナー

2022. 8. 10

オンライン

糖鎖-ガレクチン相互作用の分子化学的解析

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

生体機能関連化学部会若手の会 第 33 回サマースクール

2022. 07. 13-07. 14

神戸セミナーハウス、兵庫

オルガネラ選択的薬剤送達を目指した α 線核種標識抗体の創製と機能評価

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

生体機能関連化学部会若手の会 第 33 回サマースクール

2022. 07. 13-07. 14

神戸セミナーハウス、兵庫

超好熱性古細菌 *Thermococcus kodakarensis* の N-グリカンの単離構造決定および合成

平尾宏太郎、真鍋良幸、跡見晴幸、Antonio Molinaro、Cristina De Castro、深瀬浩一

第 22 回関西グライコサイエンスフォーラム

2022. 5. 21

大阪大学豊中キャンパス、大阪

翻訳後マンノース修飾に迫る蛍光標識ドリコールリン酸マンノースの合成

平尾宏太郎、真鍋良幸、樺山一哉、深瀬浩一

日本化学会 第 102 春季年会

2022. 3. 23~26

オンライン

Development of cancer immune therapy by antibody-recruiting using metabolic labeling

Hersa Milawati, Yoshiyuki Manabe, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

日本化学会 第 102 春季年会

2022. 3. 23～26

オンライン

$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ を用いた触媒的フッ化糖活性化法の開発と有用複合糖質合成への応用

松本拓也, 真鍋良幸, 生長優香, 筒井裕哉, 角永悠一朗, 小西彬仁, 安田誠, 深瀬浩一

日本化学会 第 102 春季年会

2022. 3. 23～26

オンライン

オルガネラ選択的薬剤送達を目指した α 線核種標識抗体の創製と機能評価

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

東海大学マイクロ・ナノ啓発会第 14 回学術講演会

2022. 2. 26

オンライン

IV 著書

なし

V 受賞と知的財産

受賞者：真鍋良幸

賞の名称：日本化学会第 102 春季年会，若い世代の特別講演証

日にち：2022 年

受賞者：真鍋良幸

賞の名称：第 16 回バイオ関連シンポジウム，部会講演賞

日にち：2022 年

VI その他研究業績、発表文献

なし