

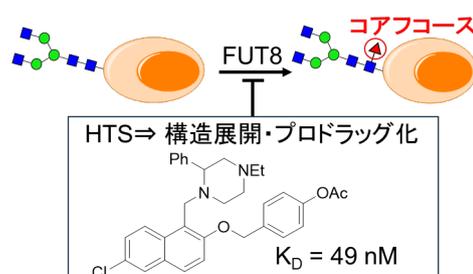
# 細胞表層糖鎖機能の解明と制御を目指したケミカルバイオロジー研究

真鍋良幸

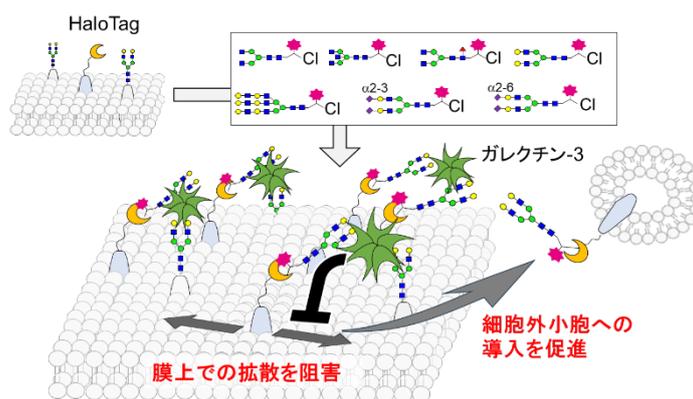
挑戦的個人研究部門 糖鎖ケミカルバイオロジー研究プロジェクト

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。

【糖鎖標的医薬品開発を目指した糖転移酵素阻害剤の開発】がんや免疫に深くかかわる糖鎖であるコアフコースの生合成酵素 FUT8 の阻害剤を開発した<sup>1</sup>。まず、ハイスループットスクリーニングの系を構築後、FUT8 阻害剤を探索し、構造展開を経て、nM レベルで FUT8 に結合する化合物を獲得した。また、本化合物が共有結合阻害剤として機能していることを明らかにした。さらに、本化合物をプロドラッグ化することで、細胞系、in vivo 系においても機能する化合物を獲得した。なお、本化合物は炎症性腸疾患や肝線維化に対して顕著な治療効果を示すことも明らかにしている。



【合成糖鎖を用いた細胞表層糖鎖機能の解析】糖鎖は細胞表層を覆うように存在し、さまざまな生命現象にかかわるものの、その構造多様性・不均一性のため、機能解析が進んでいない。本研究では、HaloTag を用いて生細胞表層の膜タンパク質に合成糖鎖を導入する手法を開発した<sup>2</sup>。さらに、本手法を用いて、糖鎖-レクチン相互作用が膜タンパク質の膜上での拡散や細胞外小胞への導入を制御することを明らかにした。本研究は、糖鎖が膜タンパク質の動態を制御する分子基盤を、合成糖鎖を用いて明確に示した初めての報告である。



参考文献：

1. Manabe, Y. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202414682.
2. Miura, A. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 22193-22207.

## 研究業績リスト

### I 査読論文

Controllable Enzymatic Synthesis of Natural Asymmetric Human Milk Oligosaccharides.

Tseng, H.-W.; Tseng, H.-K.; Ooi, K.-E.; You, C.-E.; Wang, H.-K.; Kuo, W.-H. Ni, C.-K.; Manabe, Y.; Lin, C.-C.

*JACS Au* **2024**, *4*, 4496–4506.

DOI: 10.1021/jacsau.4c00830.

Development of LAT1-Selective Nuclear Medicine Therapeutics Using Astatine-211.

Kaneda-Nakashima K.\*; Shirakami, Y.; Hisada, K.; Feng, S.; Kadonaga, Y.; Ooe, K.; Watabe, T.; Manabe, Y.; Shimoyama, A.; Murakami, M.; Toyoshima, A.; Haba, H.; Kanai, Y.; Fukase, K.

*Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, *25*, 12386.

DOI: 10.3390/ijms252212386.

Cage-Shaped Borate Catalysts Bearing Precisely Controlled Lewis Acidity and Its Application to Glycosylations.

Manabe, Y.; Tsutsui, Y.; Tanaka, Y.; Yokoyama, Y.; Ikinaga, Y.; Nishitani, T.; Yano, K.; Miyagawa, R.; Fukase, K.; Konishi, A.\*; Yasuda, M.

*J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 15630–15635.

DOI: 10.1021/acs.joc.4c01706.

Development of a FUT8 Inhibitor with Cellular Inhibitory Properties.

Manabe, Y.; Takebe, T.; Kasahara, S.; Hizume, K.; Kabayama, K.; Kamada, Y.; Asakura, A.; Shinzaki, S.; Takamatsu, S.; Miyoshi, E.; García-García, A.; Vakhrushev, S. Y.; Hurtado-Guerrero, R.; Fukase, K.

*Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202414682.

DOI: 10.1002/anie.202414682. (Selected to inside cover)

*De Novo* Glycan Display on Cell Surfaces Using HaloTag: Visualizing the Effect of the Galectin Lattice on the Lateral Diffusion and Extracellular Vesicle Loading of Glycosylated Membrane Proteins.

Miura, A.; Manabe Y.; Suzuki, K. G. N.; Shomura, H.; Okamura, S.; Shirakawa, A.; Yano, K.; Miyake, S.; Mayusumi, K.; Lin, C.-C.; Morimoto, K.; Ishitobi, J.; Nakase, I.; Arai, K.; Kobayashi, S.; Ishikawa, S.; Kanoh, H.; Miyoshi, E.; Yamaji, T.;

Kabayama, K. ; Fukase, K.

*J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22193–22207.

DOI: 10.1021/jacs.4c02040. (Selected to supplementary journal cover)

Immunomodulatory of sesquiterpenoids and sesquiterpenoid dimers-based toll-like receptor 4 (TLR4) from *Dysoxylum parasiticum* stem bark.

Naini, A. A. ; Mayanti, T. ; Hilmayanti, E. ; Huang, X. ; Kabayama, K. ; Shimoyama, A. ; Manabe, Y. ; Fukase, K. ; Supratman, U.

*Sci. Rep.* **2024**, *14*, 15597.

DOI: 10.1038/s41598-024-65829-0.

Liposome-encapsulated progesterone efficiently suppresses B-lineage cell proliferation.

Seki, T. ; Suzuki, R. ; Ohshima, S. ; Manabe, Y. ; Onoue, S. ; Hoshino, Y. ; Yasuda, A. ; Ito, R. ; Kawada, H. ; Ishimoto, H. ; Shiina, T. ; Kametani, Y.

*Biochem. Biophys. Rep.* *38*, 101710.

DOI: 10.1016/j.bbrep.2024.101710.

Synthesis and immunological evaluation of TLR1/2 ligand-conjugated RBDs as self-adjuvanting vaccine candidates against SARS-CoV-2.

Manabe, Y. ; Gárate-Reyes, B. ; Ito, K. ; Hurtado-Guerrero, R. ; Kabayama, K. ; Fukase, K.

*Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3946–3949.

DOI: 10.1039/d4cc00462k

Paraxylines A–G: Highly oxygenated preurianin-type limonoids with immunomodulatory TLR4 and cytotoxic activities from the stem bark of *Dysoxylum parasiticum*.

Naini, A. A. ; Mayanti, T. ; Maharani, R. ; Harneti, D. ; Nurlelasari ; Farabi, K. ; Fajriah, S. ; Hilmayanti, E. ; Kabayama, K. ; Shimoyama, A. ; Manabe, Y. ; Fukase, K. ; Jungsuttiwong, S. ; Prescott, T. A. K. ; Supratman, U.

*Phytochemistry* **2024**, *220*, 114009.

DOI: 10.1016/j.phytochem.2024.114009.

Validation and Application of an Innovative Protective Group Concept: Enhancing Substrate Reactivity in Glycosylations by Disrupting Intermolecular Interactions.

Yano, K.; Yoshimoto, T.; Tsutsui, M.; Manabe, Y.; Fukase, K.

*Synlett* **2024**, *35*, 1253–1258.

DOI: 10.1055/a-2269-7680

Molecular Insights into O-Linked Sialoglycans Recognition by the Siglec-Like SLBR-N (SLBR<sub>UB10712</sub>) of *Streptococcus gordonii*.

Carluccio, C. D.; Cerofolini, L.; Moreira, M.; Rosu, F.; Padilla-Cortés, L.; Gheorghita, G. R.; Xu, Z.; Santra, A.; Yu, H.; Yokoyama, S.; Gray, T. E.; St. Laurent, C. D.; Manabe, Y.; Chen, X.; Fukase, K.; Macauley, M. S.; Molinaro, A.; Li, T.; Bensing, B. A.; Marchetti, R.; Gabelica, V.; Fragai, M.; Silipo, A.

*ACS Cent. Sci.* **2024**, *10*, 447–459.

DOI: 10.1021/acscentsci.3c01598

Systematic Strategy for the Development of Glycosyltransferase Inhibitors: Diversity-Oriented Synthesis of FUT8 Inhibitors.

Manabe, Y.; Hizume, K.; Takakura, Y.; Takamatsu, S.; Miyoshi, E.; Kamada, Y.; Hurtado-Guerrero, R.; Fukase, K. *Synlett* **2024**, *35*, 1273–1278.

DOI: 10.1055/a-2221-9096

## II 国際会議等における発表

Alpha targeted therapy by regulating Intracellular dynamics of antibody drugs

Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Atsushi Toyoshima, Kazuko Kaneda, Tadashi Watabe, Koichi Fukase

The 12th China–Japan–Korea Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (CJKSRS2024)

2024年9月19日 - 20日

Kanazawa, Japan

Strategies for Cancer Therapy by Regulating Intracellular Dynamics of Antibody Drugs

Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Atsushi Toyoshima, Kazuko Kaneda, Tadashi Watabe, Koichi Fukase

21st IUPAB Congress 2024 (IUPAB2024)

2024年6月24日 - 28日

Kyoto, Japan

Development of Synthetic Glycan Display Methods on Cell/EV Surface for Exploring Glycan Functions

Tsukino Sato, Yoshiyuki Manabe, Ayane Miura, Kazuya Kabayama, Koichi Fukase

The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024)

2024年4月24日 - 26日

Nagoya University, Aichi, Japan

A Novel Cancer Immunotherapy: Leveraging Antigen Glycans for Antibody Recruiting Strategy

Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase

The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024)

2024年4月24日 - 26日

Nagoya University, Aichi, Japan

### Ⅲ 国内会議等における発表

合成化学で拓く糖鎖機能の解明と制御

真鍋良幸

日本化学会 第105春季年会(2025)

2025年3月26日 - 29日

関西大学 千里山キャンパス

近接標識を用いた細胞表層糖鎖の編集：がん免疫療法への展開

宮川稜平, 松本拓也, 佐藤伸一, 真鍋良幸, 深瀬浩一

第14回CSJ化学フェスタ2024

2024年10月22日 - 24日

タワーホール船堀

膜タンパク質の糖鎖修飾の意義に迫る合成化学的アプローチ

真鍋良幸, 三浦彩音, 鈴木健一, 矢野君晟, 白川明日香, 初村洋紀, 岡村壮一郎, 樺山一哉,

深瀬浩一

第66回天然有機化合物討論会

2024年9月4日 - 6日

同志社大学室町キャンパス寒梅館

合成糖鎖-レクチン相互作用による抗体および細胞膜分子の動態制御

樺山一哉、真鍋良幸、三浦彩音、鈴木健一、深瀬浩一

第 43 回日本糖質学会年会

2024 年 9 月 11 日 - 14 日

慶應義塾大学日吉キャンパス

近接標識を用いた細胞表層糖鎖編集法の開発とがん免疫療法への利用

宮川稜平、松本拓也、佐藤伸一、真鍋良幸、深瀬浩一

第 43 回日本糖質学会年会

2024 年 9 月 11 日 - 14 日

慶應義塾大学日吉キャンパス

抗体医薬の細胞内動態制御によるがん治療戦略

樺山一哉、三浦彩音、真鍋良幸、渡部直史、飯塚結貴、豊嶋厚史、深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会第 18 回年会

2024 年 5 月 27 日 - 29 日

星薬科大学

#### IV 著書

該当なし

#### V 受賞と知的財産

該当なし