

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た。以下に具体的な成果を挙げる。

I) 糖鎖合成：糖鎖は、構造多様性、不均一性が高く、分子レベルでの機能解明は遅れている。化学合成による糖鎖の供給は、この点にアプローチするための強力な手段であるが、糖鎖合成はいまだに発展途上で、多くの困難が伴う。糖鎖合成を効率化するために、まず、新規のグリコシル化反応を開発した (*Org. Lett.* **2022**, *24*, 6. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202202284.)。さらに糖鎖合成を効率化するための保護基戦略についても検討した (*Synlett* **2024**, *35*, 1253.)。これらの手法を利用しながら、生物活性糖鎖を合成した。特に、シアル酸含有糖鎖の合成に注力した。シアル酸含有糖鎖は、重要な生物活性を有するものの、その化学合成は困難を極める。我々は、世界初の4つのシアル酸を持つ4分枝糖鎖の化学合成を達成するとともに、その重水素標識糖鎖体も合成した。また、酵素合成を組み合わせ、ラクトサミン含有糖鎖をライブラリ的に合成した。加えて、超好熱古細菌 *Thermococcus kodakarensis* から N-グリカン単離・構造決定し、合成した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218655.)。本研究で発見した N-グリカンは、*myo*-イノシトール構造を持つ初の例である。他にも細胞接着に関わるスルホシアリルルイス X や免疫誘導性の糖鎖抗原など複数の生物活性糖鎖を合成した。

II) 糖鎖ケミカルノックイン：HaloTag を用いた糖鎖提示システムを構築した。また、抗体を介して細胞表層へ糖鎖を提示し、生体機能を制御できることを示した。加えて、代謝標識法を利用した、細胞表層への糖鎖導入にも成功した。

III) 糖鎖エディティング：セラミドを用いたゴルジ体への薬物送達に関して、蛍光基を用いたプルーフオブコンセプトの獲得に成功した。加えて、長鎖イソプレン脂質であるドリコールを利用した ER（小胞体）への化合物送達が可能であることも見出した。また、がんをはじめとする多くの疾病に関与するコアフコースの生合成酵素 FUT8 阻害剤の創製にも成功した (*Synlett* **2024**, *35*, 1273., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202414682.)。

IV) グリココードの解読と利用：HaloTag を用いた糖鎖提示システムを用いて、生細胞上の膜タンパク質に合成糖鎖を提示し、糖鎖が膜タンパク質の動態に及ぼす影響を精査した。結果として、本系を用いて、糖鎖とレクチンの相互作用が膜タンパク質の側方拡散や EV へのローディングを制御することを明らかにした (*J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 22193.)。

糖鎖を利用した生体機能制御も達成した。代謝標識によりがん細胞表層に免疫原性の高い α -Rha を導入し、免疫反応を誘導することに成功した。この際、光により開裂可能な保護基で暫定的に保護した α -Rha（ケージド α -Rha）を用い、任意のタイミングで、光照射により糖鎖機能を ON にするケージド戦略を組み合わせ、免疫応答の時空間制御に成功した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303750.)。また、糖鎖-レクチン（糖鎖認識タンパク質）相互作用を利用し、抗体の動態を制御し、その薬効向上にも成功した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202304779.)。

さらに、効果的なワクチン候補を開発した。乳がん抗原 CH401 ペプチドをウイルスキャプシド由来の自己組織化ペプチドに連結し、がん抗原を提示した人工ウイルス様粒子を構築し、これを脂溶性のアジュバント（免疫賦活化剤）を含む脂質二重膜で覆った。この抗原/アジュバント搭載ウイルスレプリカは、効果的に CH401 抗原に対する抗体の産生を誘導した (*J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15838.)。さらに、複数のアジュバントを組み込んだワクチンプラットフォームを構築した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, e20474.)。他にも、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の糖鎖構造を改変し、アジュバントを複合化することで、効果的な免疫誘導に成功した (*Chem. Commun.* **2024**, *60*, 3946.)。