

糖鎖を動物内でのキャリアとする  
未来の創薬

- 生体内合成化学治療 -

東京工業大学 物質理工学院応用化学系  
理化学研究所 開拓研究本部

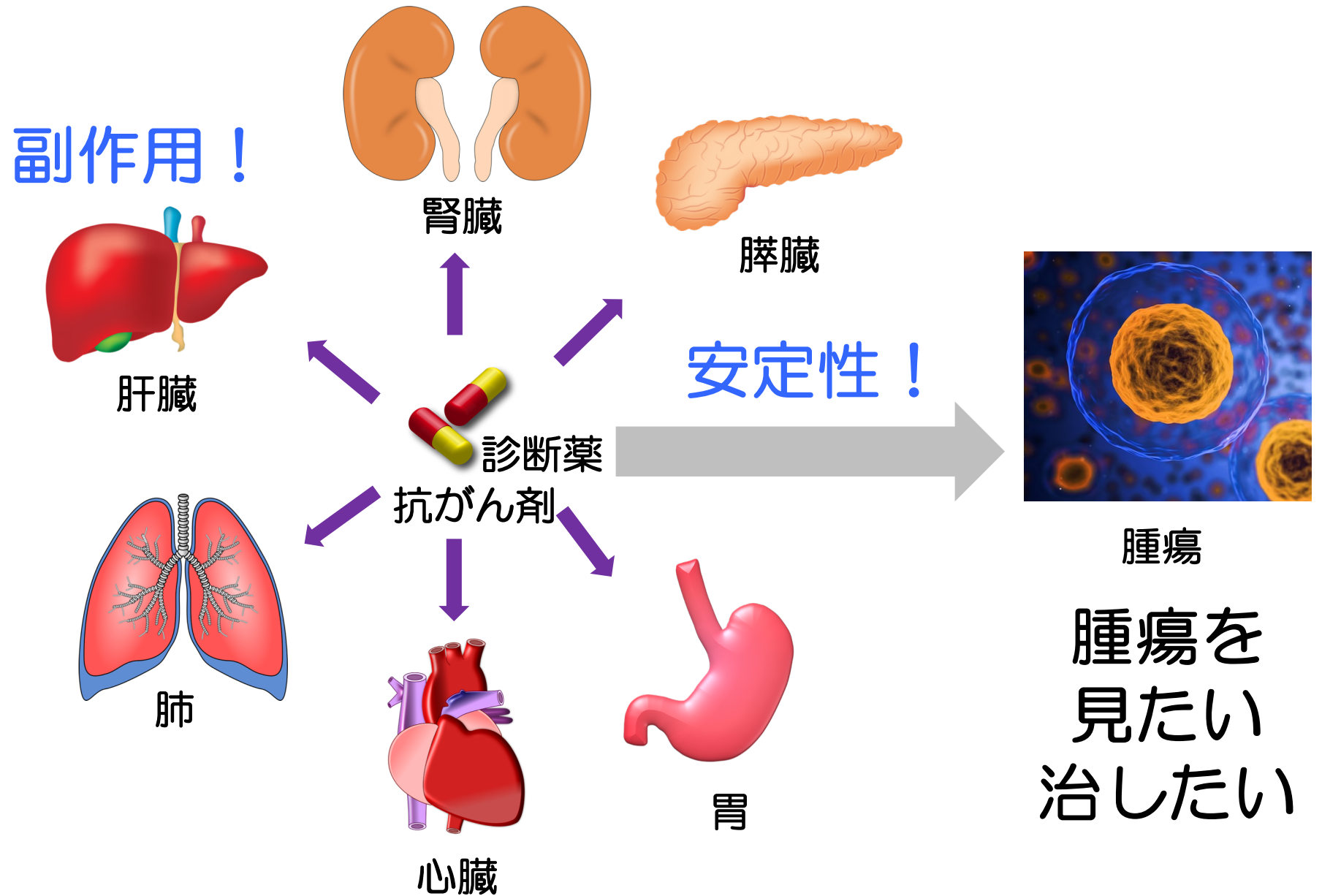
田中克典

## 「現地合成」

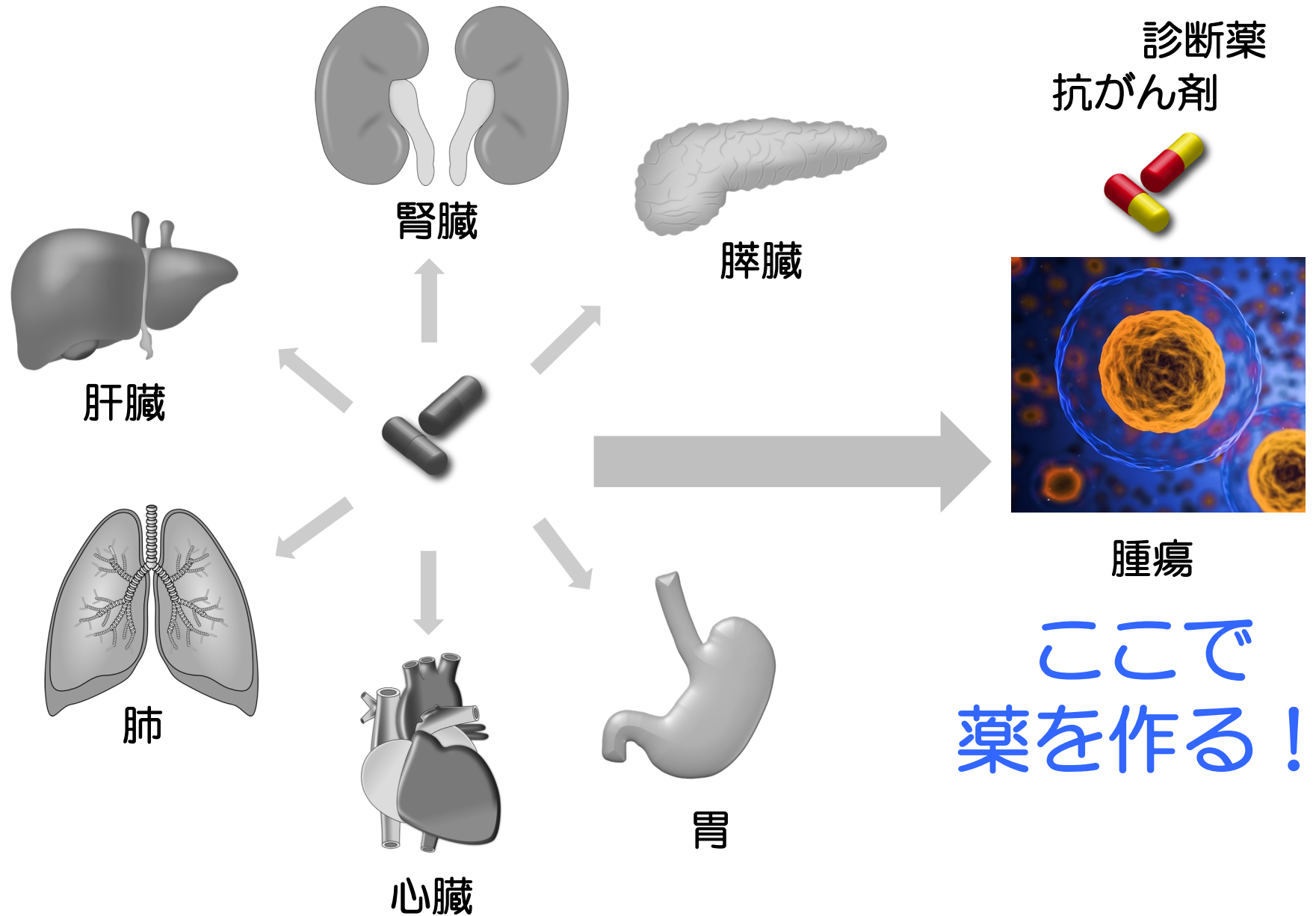
現地で合成してその場で機能を発揮させる

ケミカルバイオロジー、創薬、植物、  
食品、マテリアル、等々

# なぜ生体内合成化学治療か？



# なぜ生体内合成化学治療か？



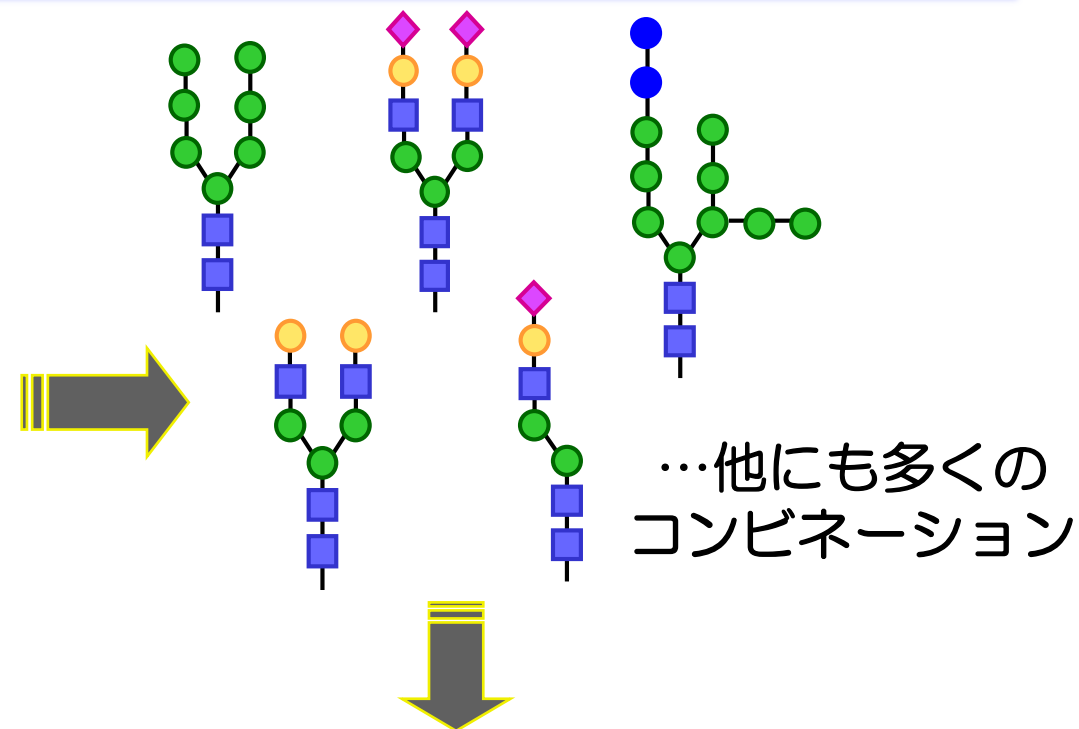
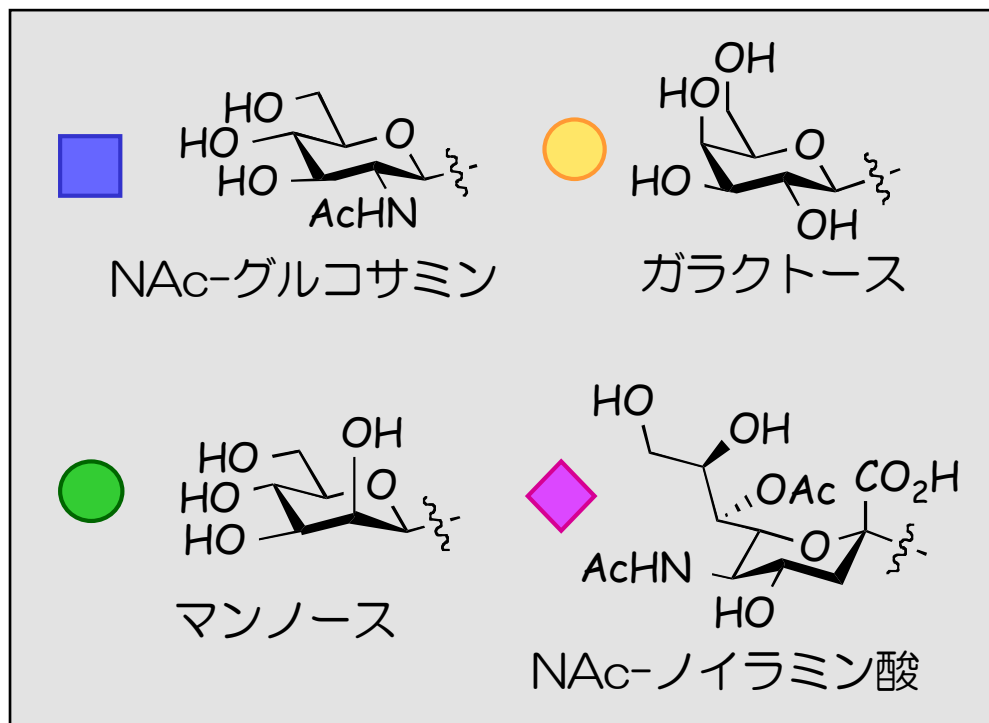
# 生体内合成化学医療の2つの戦略

---

体内のがん部位で金属触媒反応を行なって抗がん剤を作る

体内のがん部位で発生する物質を有機合成で診断薬に変換する

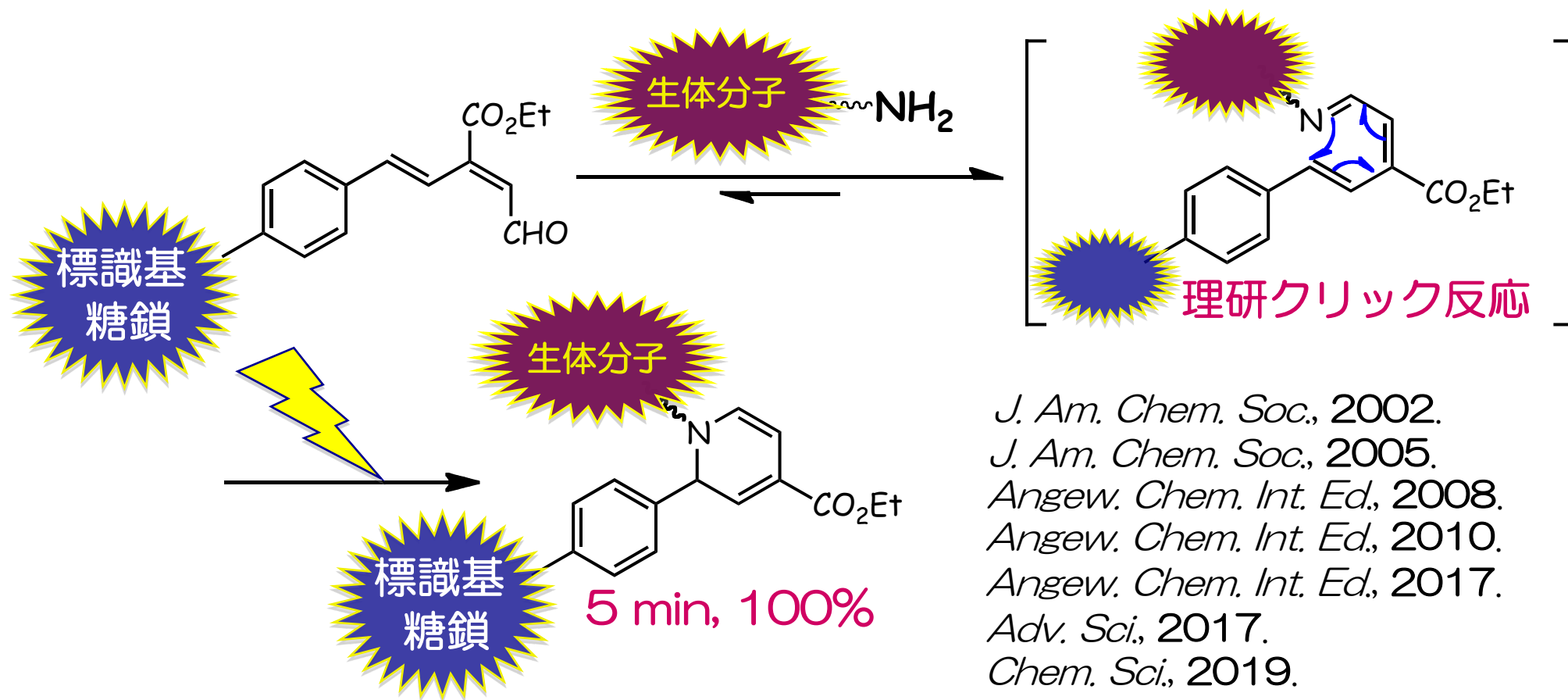
# 糖、糖鎖、糖鎖クラスターとは？



## 糖鎖クラスター！

糖鎖クラスターの「不均一性」による「パターン認識」を活用して革新的な生体内での分子認識戦略を！

# 理研クリック反応 (6 $\pi$ -アザ電子環状反応)



*J. Am. Chem. Soc.*, 2002.

*J. Am. Chem. Soc.*, 2005.

*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008.

*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010.

*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017.

*Adv. Sci.*, 2017.

*Chem. Sci.*, 2019.

PCT/JP2008/051871, 2008.

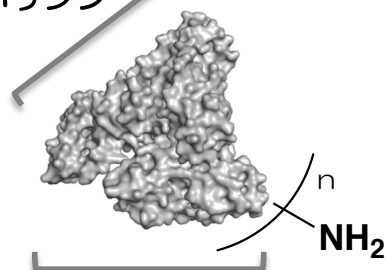
PCT/JP2013/1614079, 2013.

有機合成用試薬百科事典, 2018.

# 理研クリック反応による効率的な糖鎖クラスターの合成

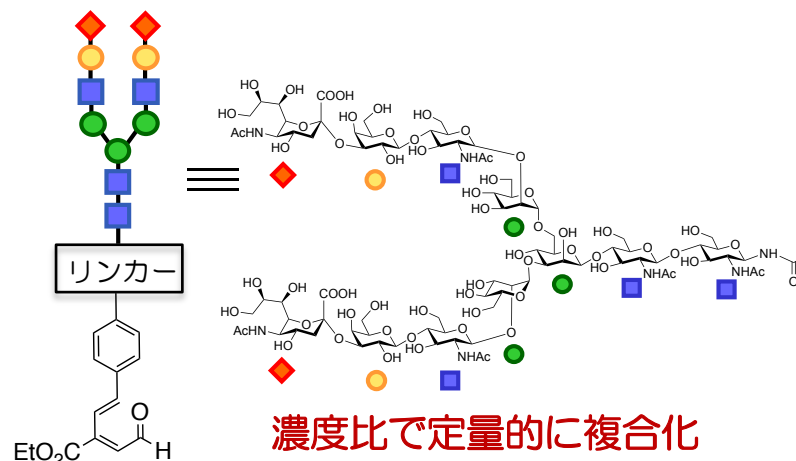
(A) 1種類の糖鎖構造を持つ糖鎖クラスターの合成

最も反応性の高いリジン



2番目に反応性の高いリジン

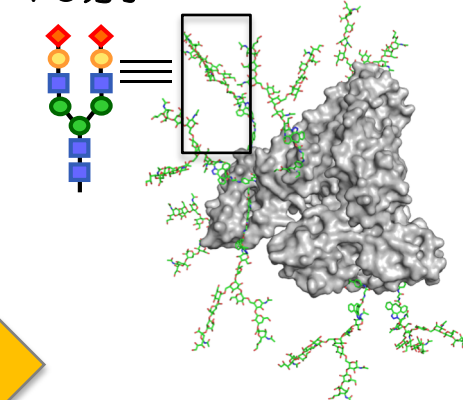
血清アルブミン  
(30個のリジン残基)



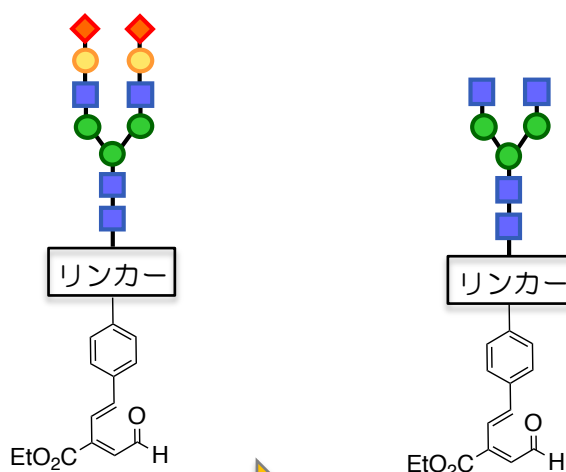
濃度比で定量的に複合化

1種類の糖鎖を10分子複合化

10分子



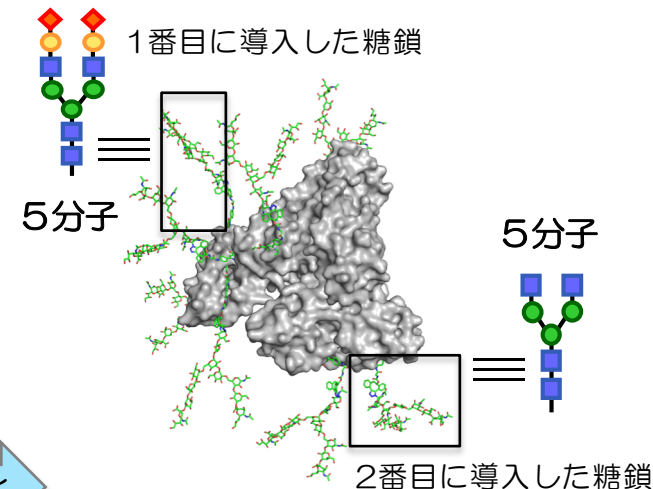
(B) 2種類の糖鎖構造を持つ不均一糖鎖クラスターの合成



1) 最初の糖鎖を複合化

2) 別の糖鎖を複合化

反応性の高いリジンから順に反応させる



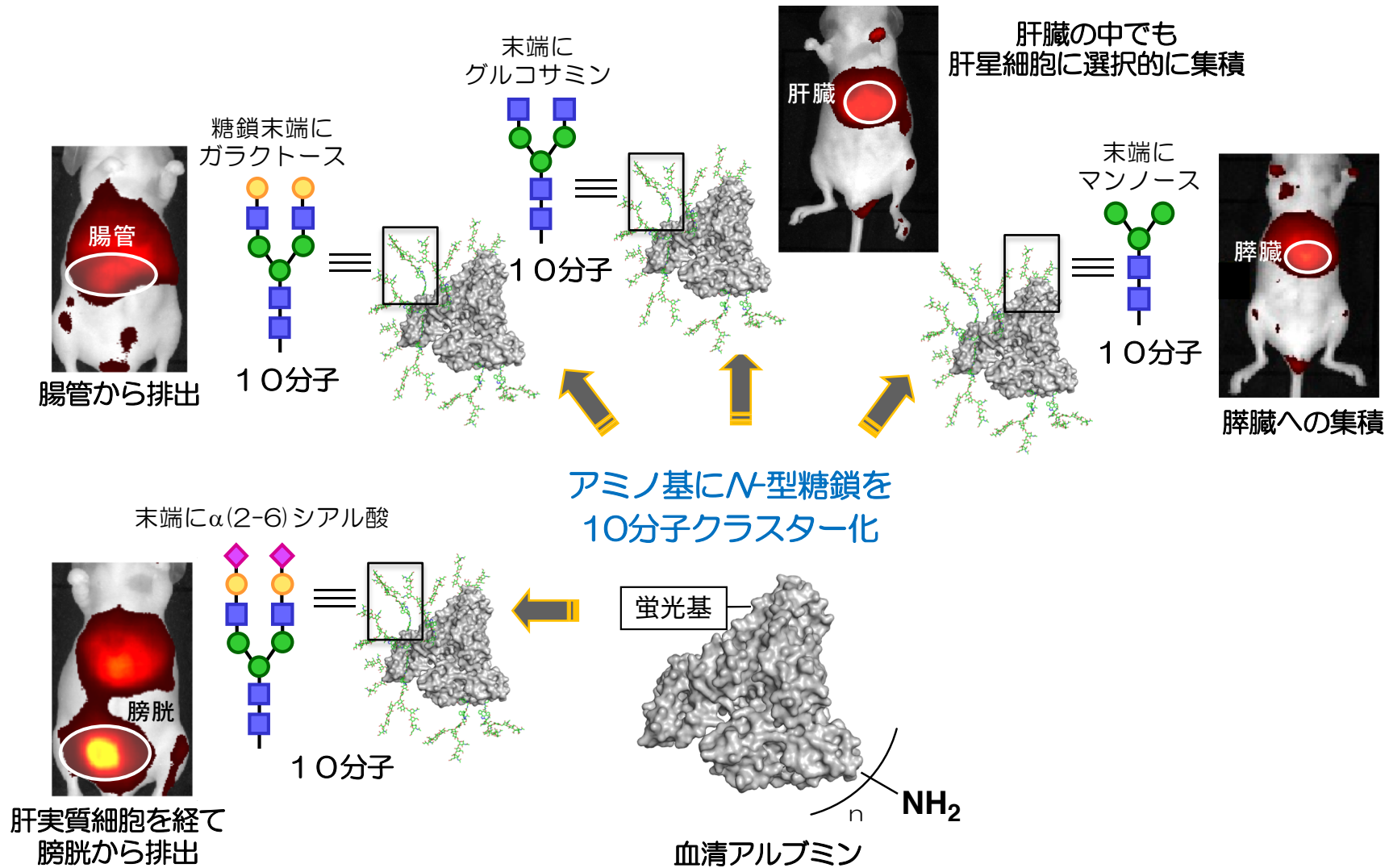
構造の一様な2種類の糖鎖を持つ不均一な糖鎖クラスター

- ◆  $\alpha(2,6)$ -シアル酸
- ◆  $\alpha(2,3)$ -シアル酸
- NAc-グルコサミン
- ガラクトース
- マンノース



# N-型糖鎖構造に依存する排泄や臓器選択的な集積の発見

マウス個体に静脈注射後、蛍光イメージングで動態を解析（1～2時間後）



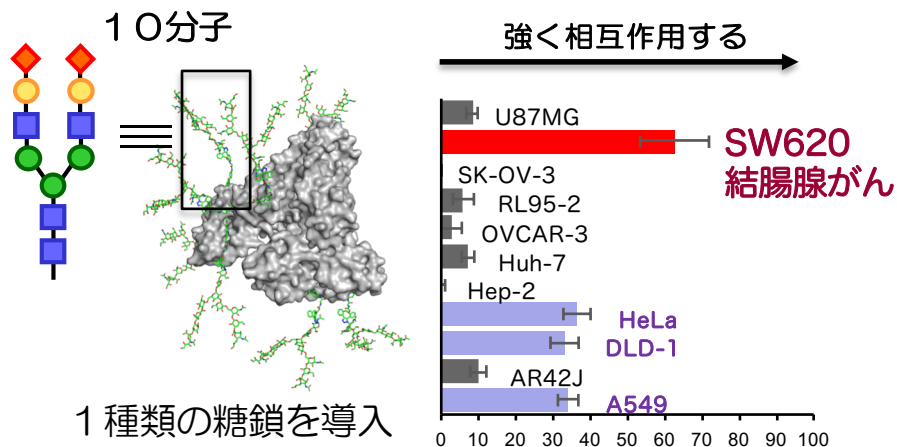
蛍光基 : Hilyte Fluor 750  
 ◆  $\alpha(2,6)$ -シアル酸  
 ◆  $\alpha(2,3)$ -シアル酸  
 ■ NAc-グルコサミン  
 ● ガラクトース  
 ● マンノース

# 不均一な糖鎖クラスターによるがんのパターン認識

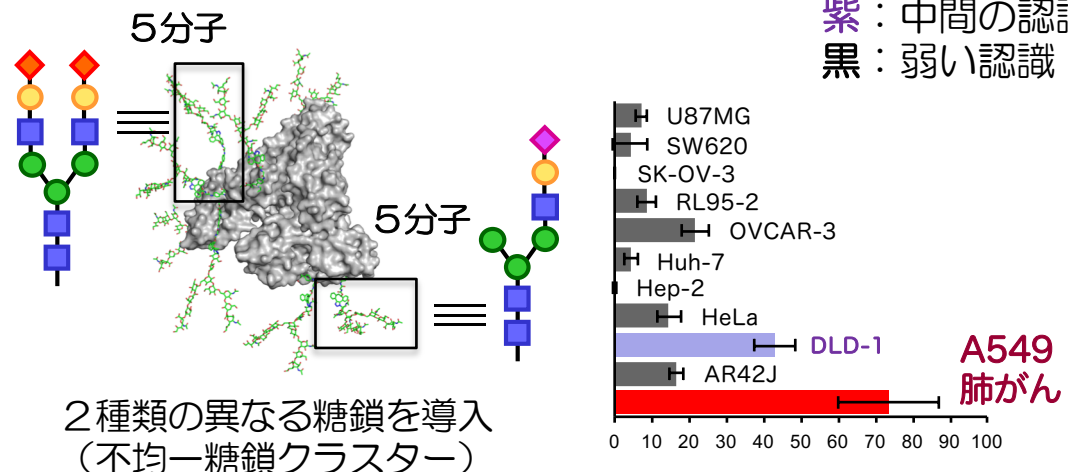
糖鎖のパターン認識が存在し、生体内でもがんを選択的に認識できることを初めて実証

赤：強い認識  
紫：中間の認識  
黒：弱い認識

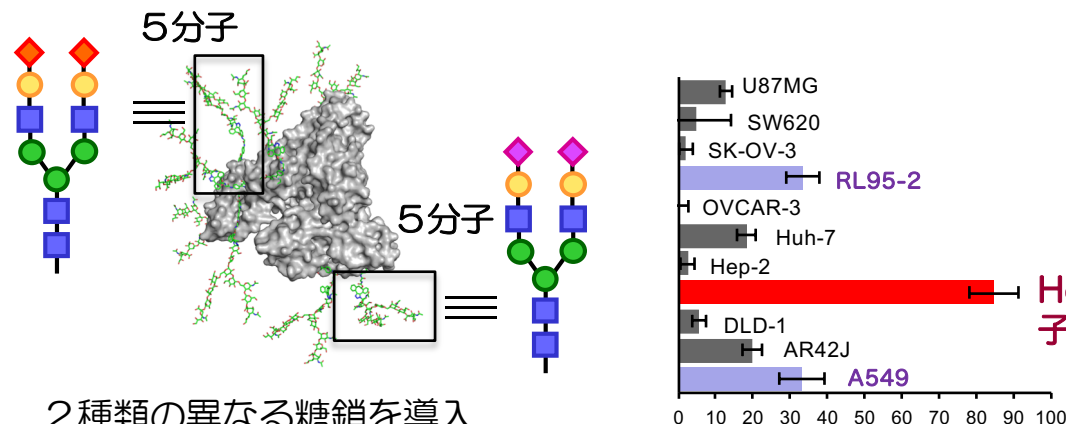
(1 1種類のがん細胞への相互作用)



SW620がんを選択的に認識

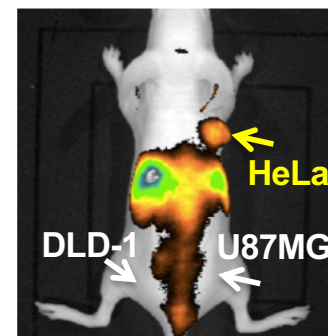


A549がんを選択的に認識



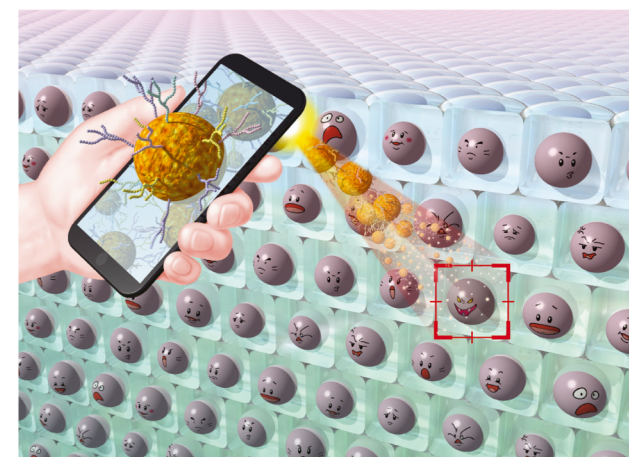
細胞でもマウス内でもHeLaがんを選択的に認識

(がんを移植したマウスでの蛍光イメージング)



蛍光基 — TAMRA (細胞実験), Hilyte Fluor 750 (動物実験)

# 生体内で糖鎖のパターン認識が存在することを初めて証明

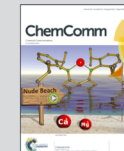


Showcasing research from the laboratory of Professor Katsunori Tanaka, RIKEN, Saitama, Japan.

A viable strategy for screening the effects of glycan heterogeneity on target organ adhesion and biodistribution in live mice

This work is the first study for glycocluster libraries to uncover the importance of glycan pattern recognition for cell-specific binding, *in vivo* kinetics and targeting.

As featured in:



See Katsunori Tanaka et al., *Chem. Commun.*, 2018, 54, 8693.

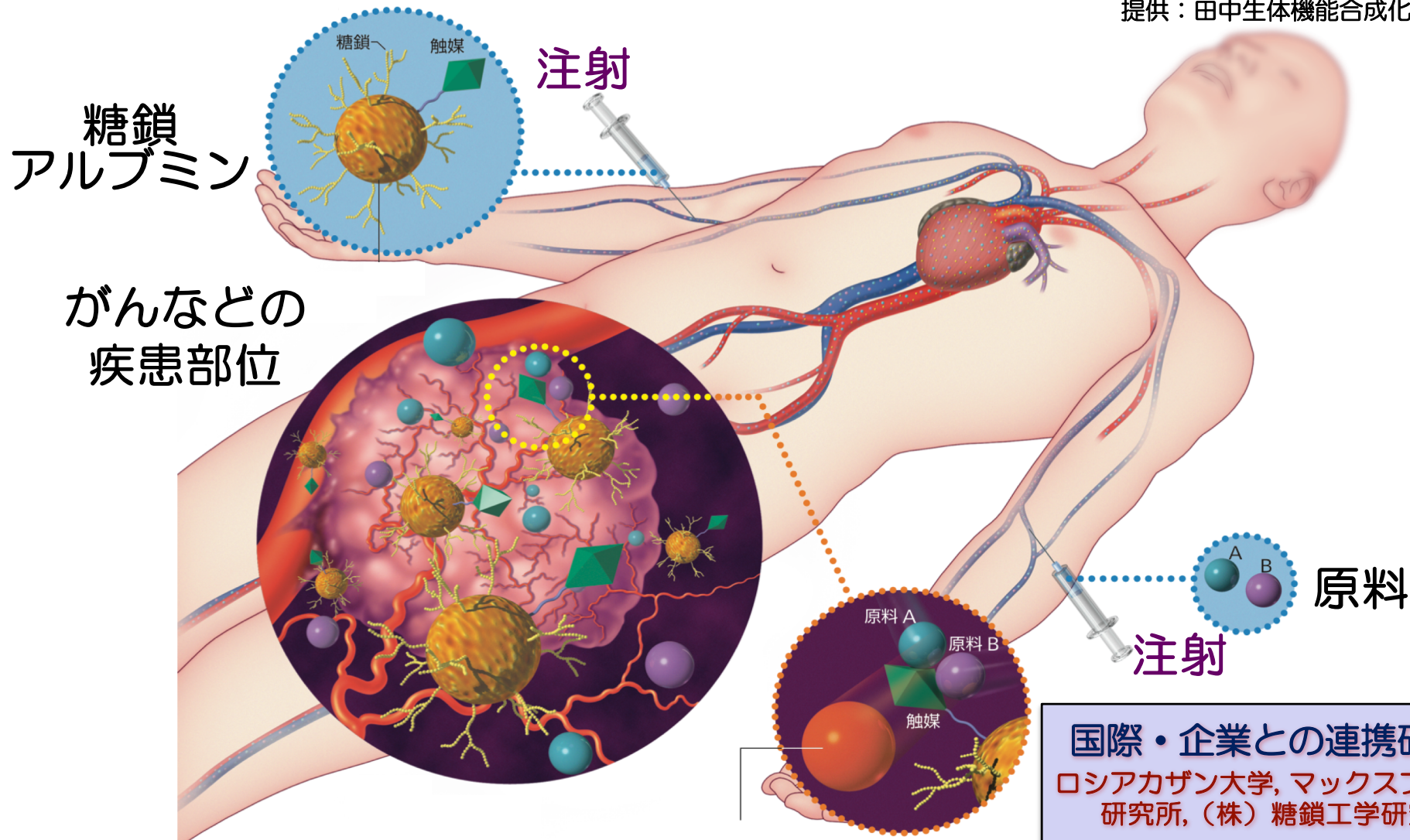


[rsc.li/chemcomm](http://rsc.li/chemcomm)

Registered charity number: 207890

# 体内での金属触媒反応でがんを治療

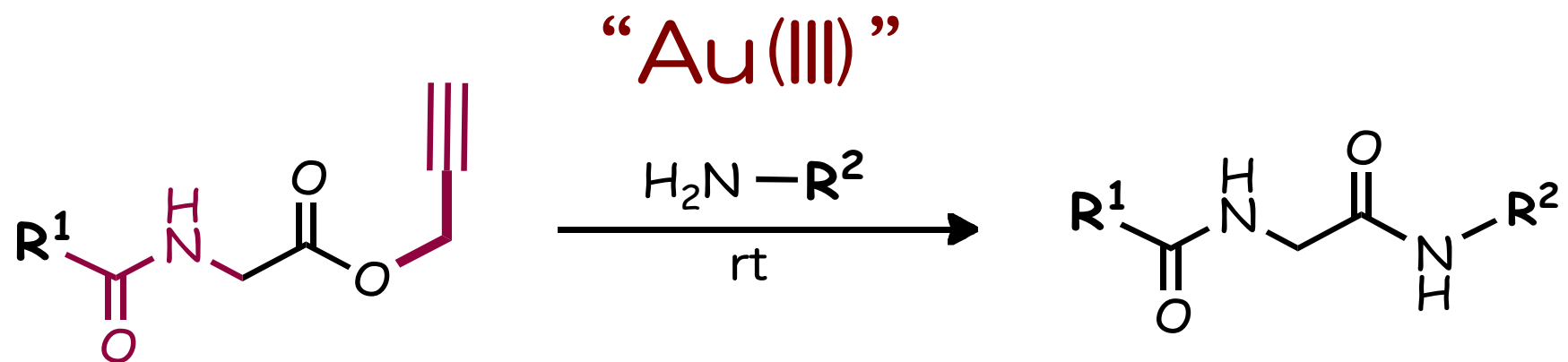
提供：田中生体機能合成化学研究室



## 抗がん剤の生体内合成

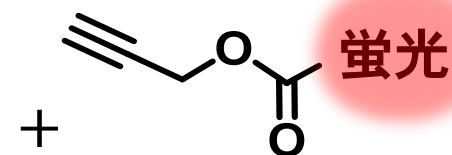
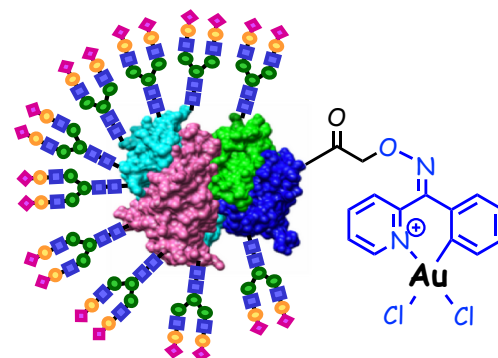
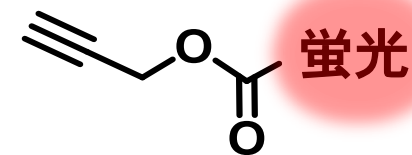
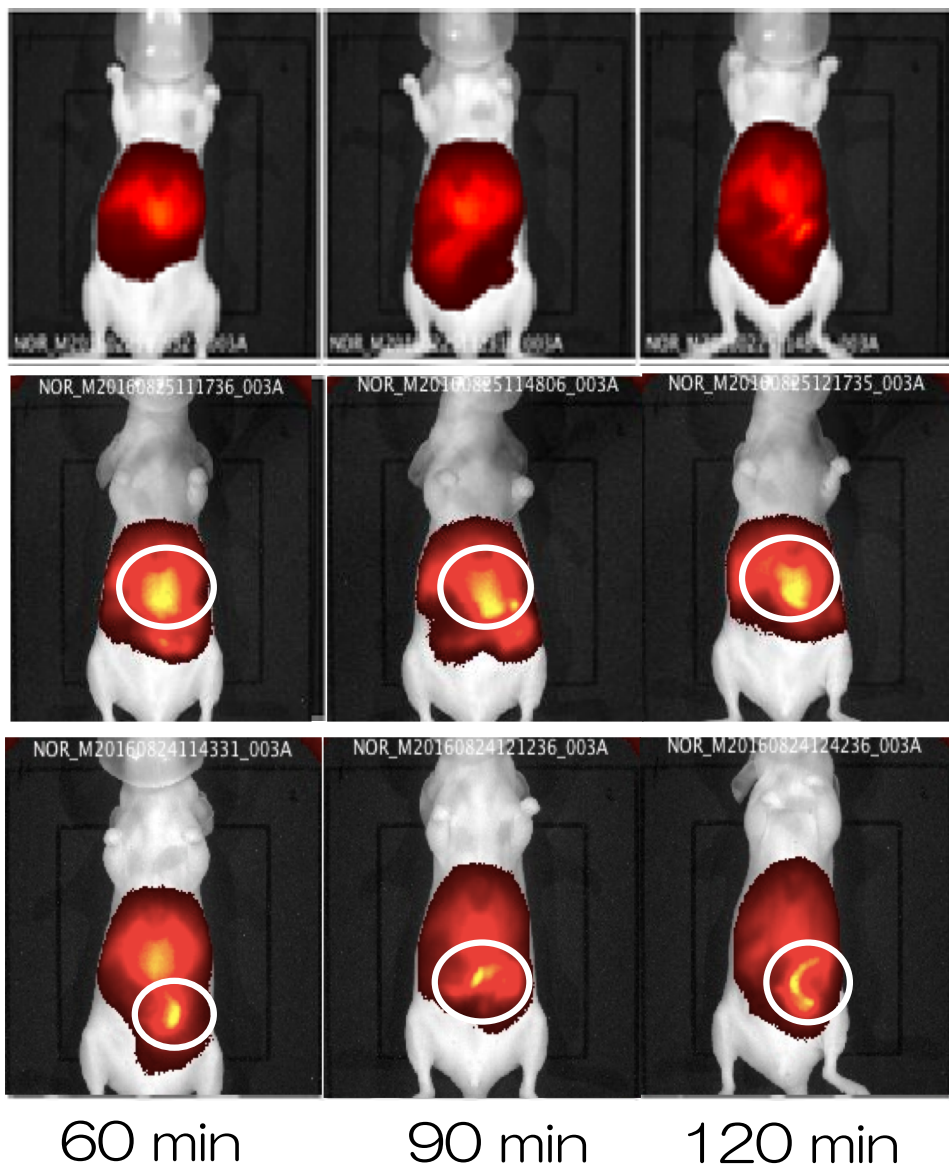
国際・企業との連携研究  
ロシアカザン大学, マックスプランク  
研究所, (株)糖鎖工学研究所  
発表者のベンチャー起業  
理研, 数社の企業による出資

# プロパルギルエステルの金触媒アミド化反応

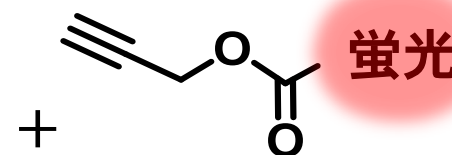
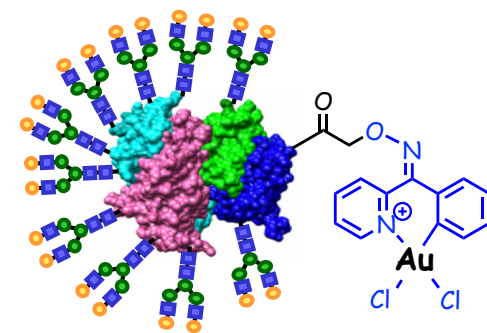


*Chem. Eur. J.* 2016, 22, 18865-18872.  
*Chem. Commun.* 2017, 53, 8403-8406.  
*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 3579-3584.  
*Chem. Eur. J.* 2018, 24, 10595-10600.

# マウス内での臓器選択的な金触媒アミド化反応



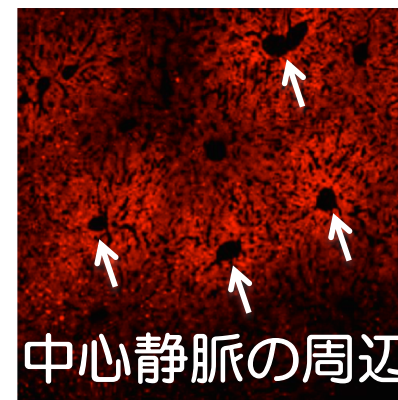
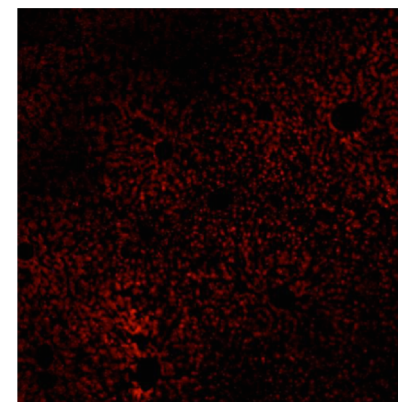
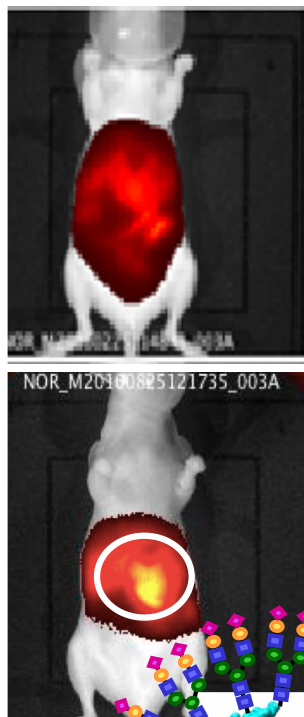
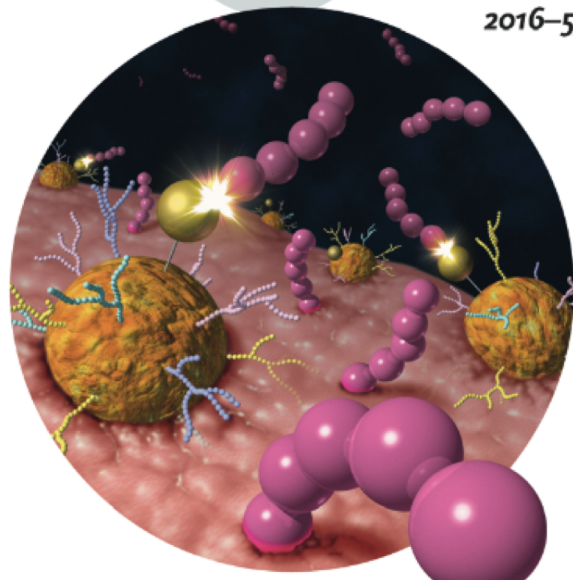
肝臓に集積する金触媒



腸管に集積する金触媒

# マウス内での臓器選択的な金触媒アミド化反応

A Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker  
**Angewandte Chemie**  
International Edition  
www.angewandte.org  
2016-55/6



中心静脈の周辺

使用した糖鎖クラスターが溜まる細胞付近で染色

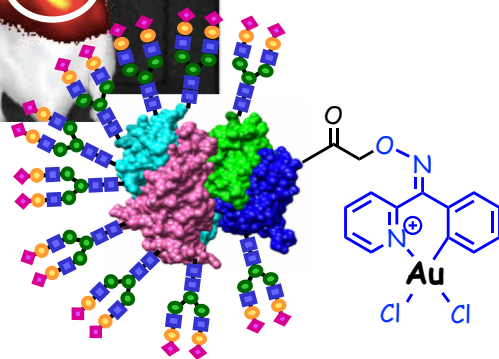
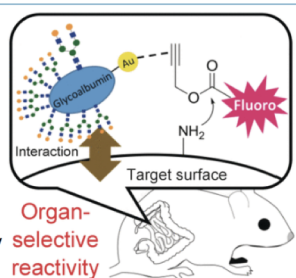
## Latest News

### In-Mouse Catalysis

#### Organ-targeted metal-complex catalysis within living biological systems.

Address and deliver: A gold catalyst can be delivered to a target organ in a higher organism where it performs a chemical transformation visualized by bioimaging. This intriguing approach has been introduced by a Japanese team of scientists in the journal *Angewandte Chemie*. It could make organometallic catalysis applicable for therapy or diagnostics.

[Read more.](#)



## 世界で初めて体内の狙った臓器で金属触媒反応を実現

# 国内外の動向：生体で遷移金属触媒反応を使用する可能性

Pd, Cu 金属のナノ粒子  
M. Bradley教授 (英国・エジンバラ大学)

Ru, Ir を導入した人工金属酵素  
T. Ward教授 (スイス・バーゼル大学)



蛍光標識反応、  
脱保護反応など



生細胞

大腸菌

ゼブラフィッシュ胚

(問題点)

1. 哺乳動物内や細胞内でのグルタチオンや生体物質が沢山ある中で使用できない  
上記の系では、実際はグルタチオンがない特殊な系で行われている
2. 哺乳動物でのDDSはどうか？



# 国内外の動向：生体で遷移金属触媒反応を使用する可能性

WILEY-VCH

Edited by Katsunori Tanaka and Kenward Vong

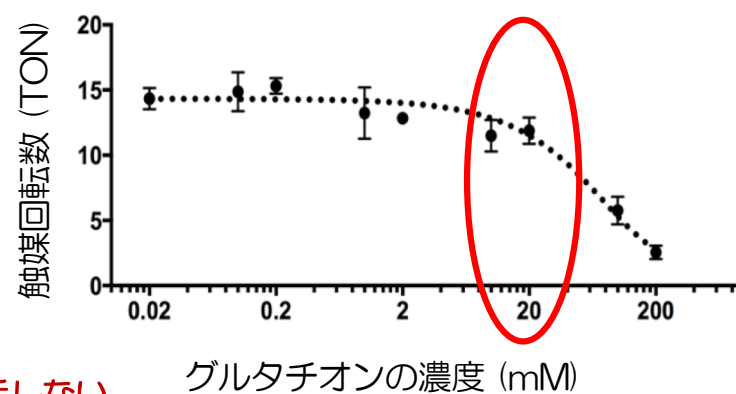
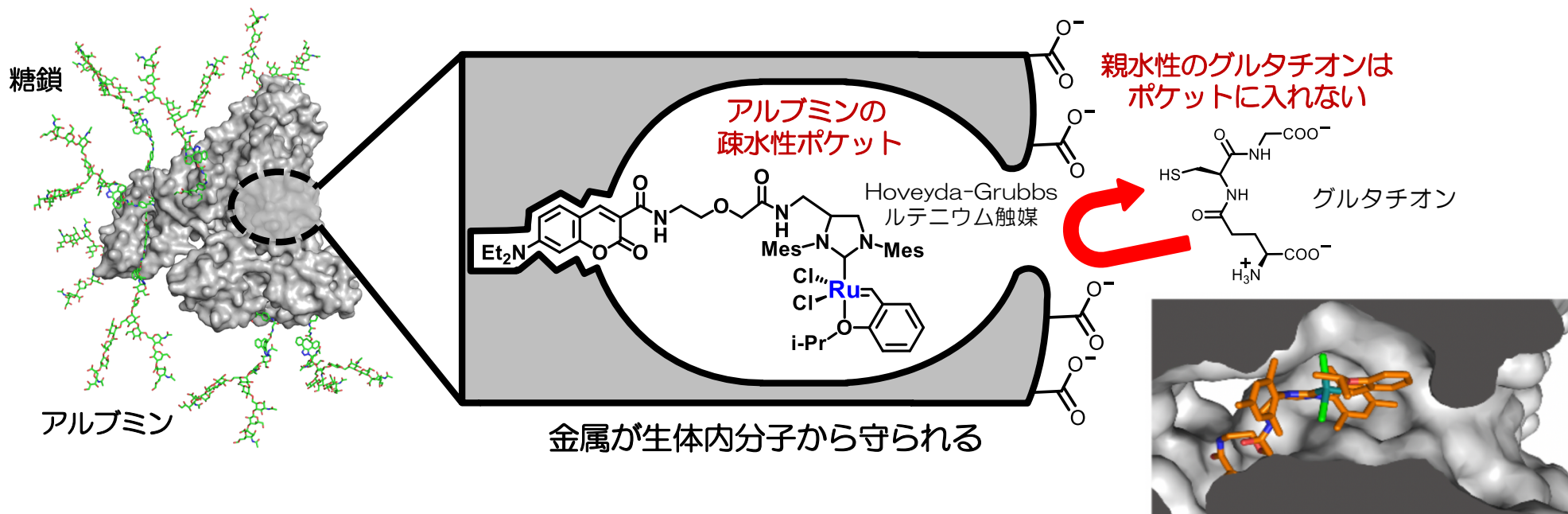
## Handbook of In Vivo Chemistry in Mice

From Lab to Living System



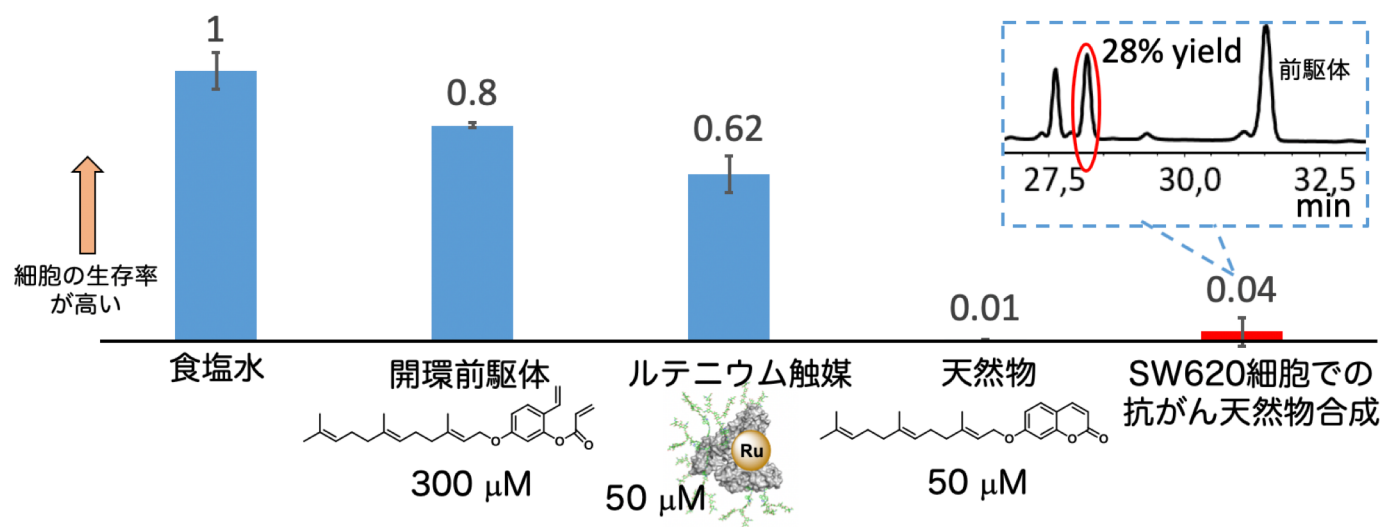
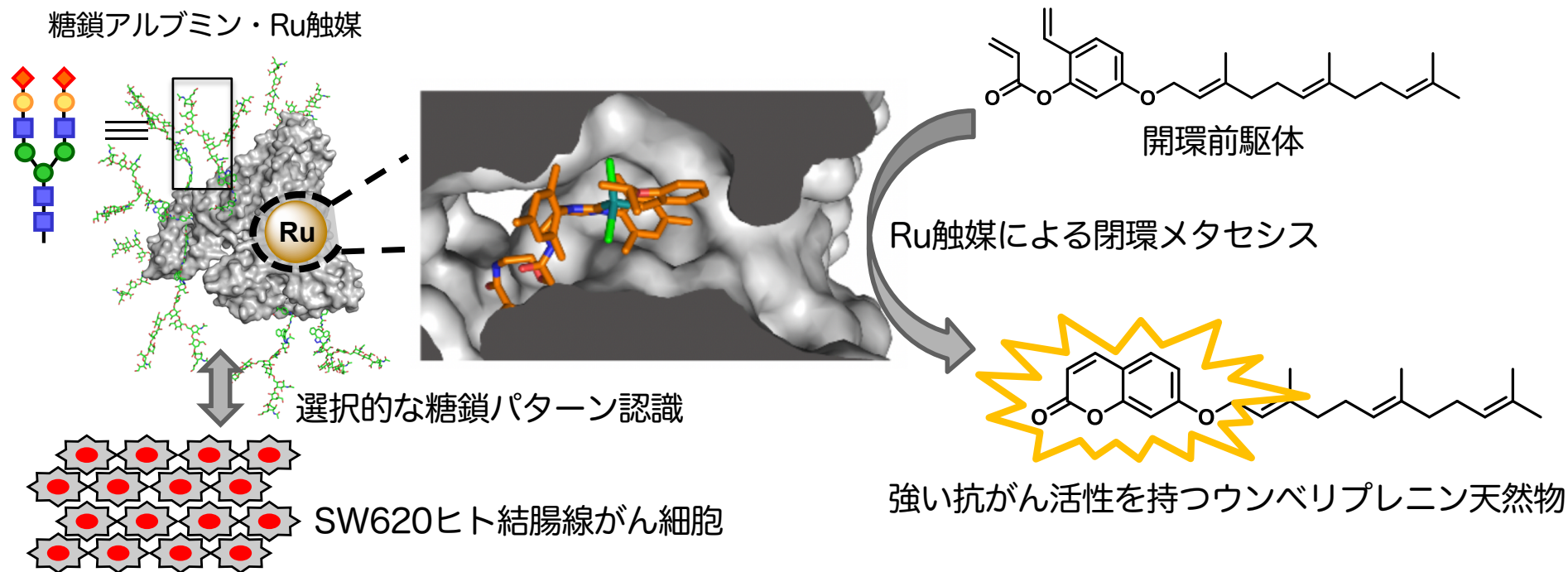
# 糖鎖アルブミンへの金属触媒の導入と生体内安定効果の発見

糖鎖構造を変えることで望む細胞や臓器に迅速（1時間程度）に移行する → 金属触媒の体内デリバリー分子



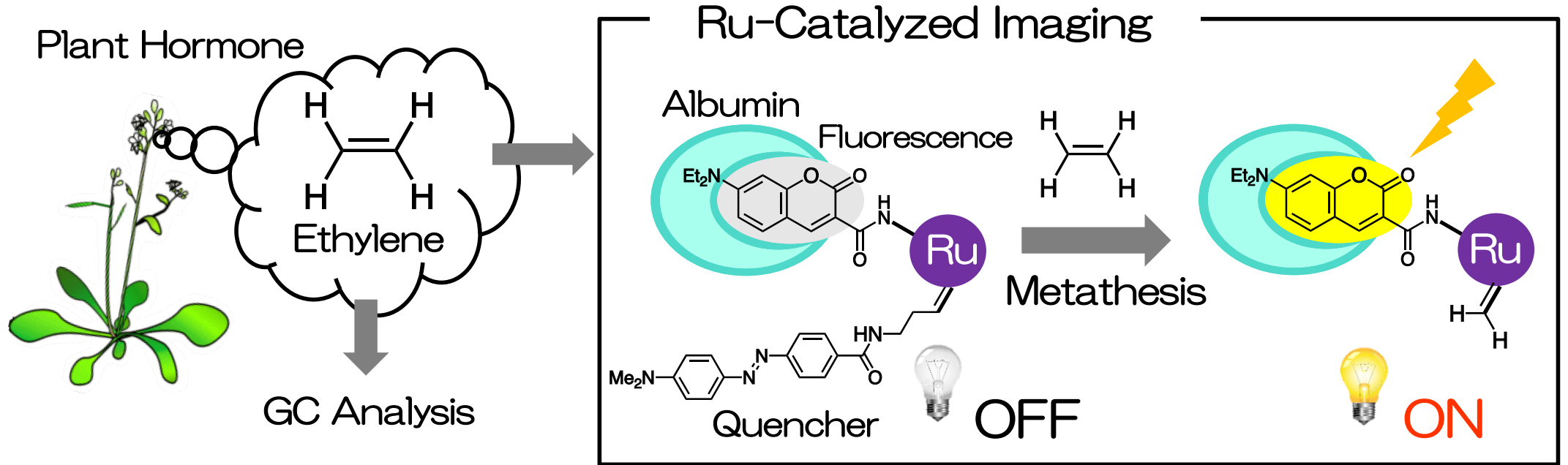
グルタチオンの濃度を20 mM (1,000当量) まで上げてても触媒が失活しない

# 標的のがん細胞でのルテニウム触媒による閉環メタセシス反応とがん治療

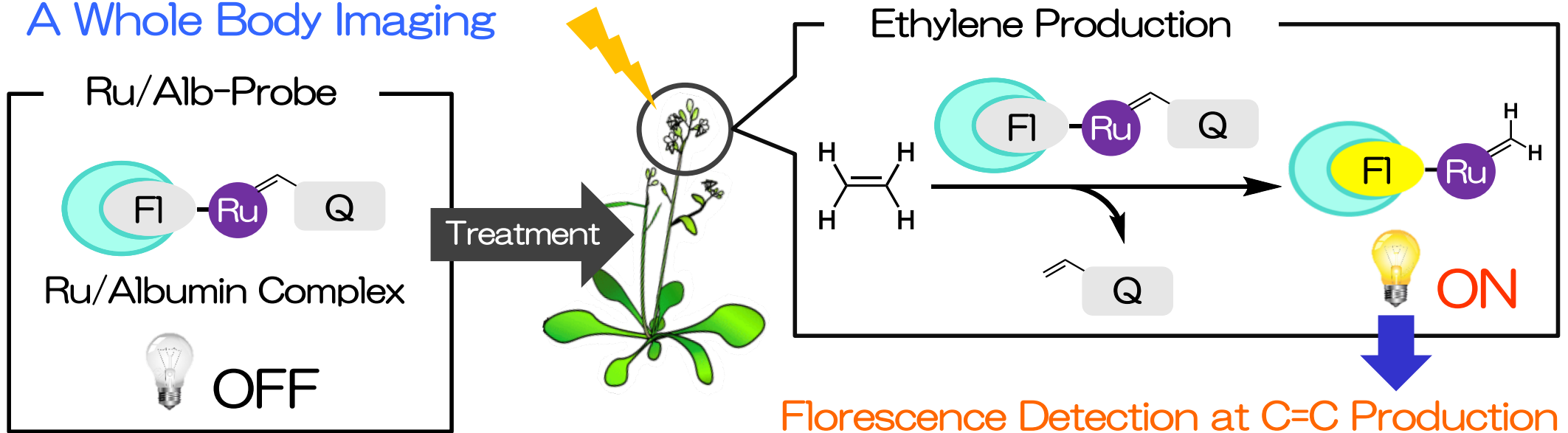


# 植物内での現地合成

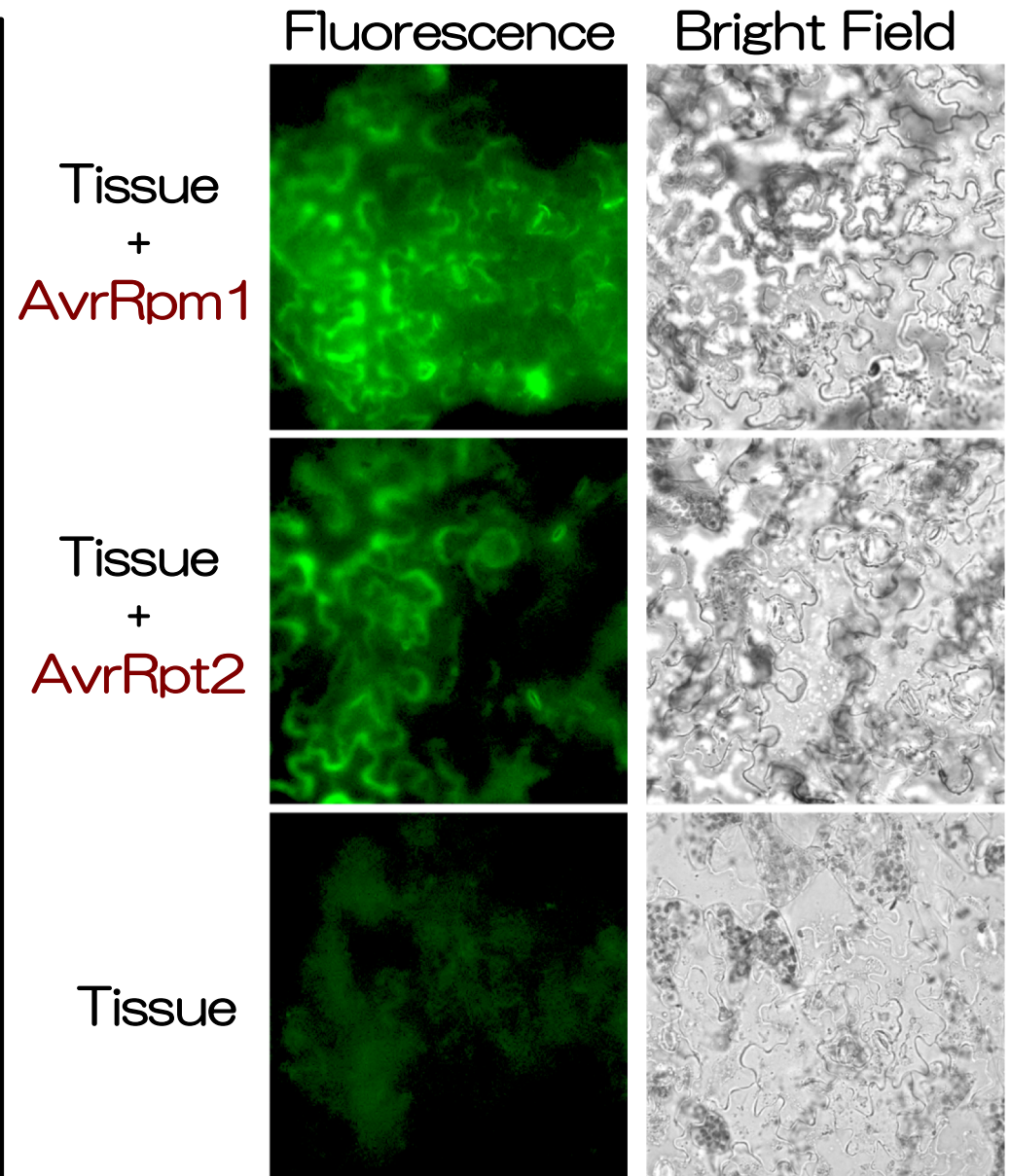
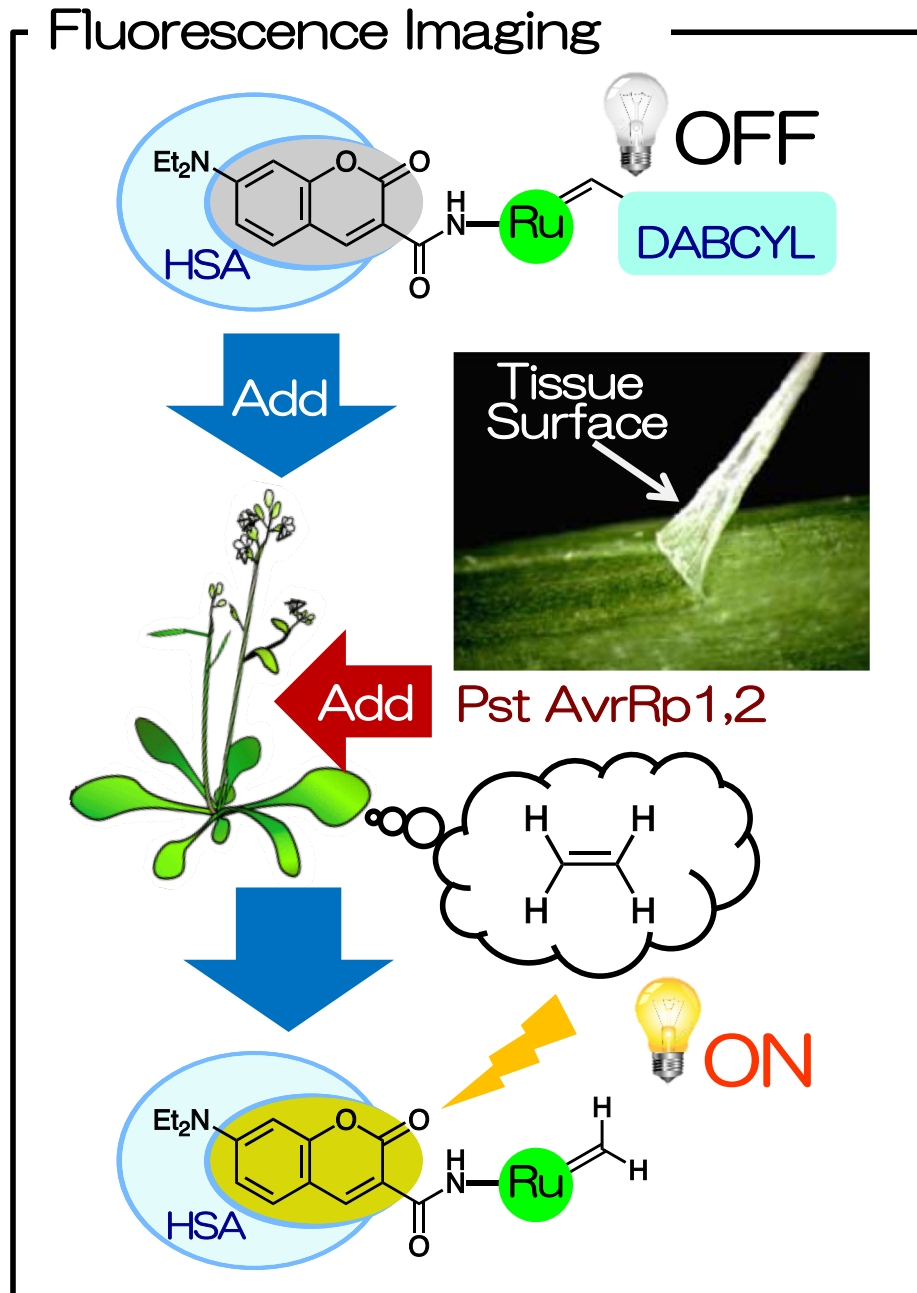
*Nature Commun.* 2019, 10, 5746.



## A Whole Body Imaging



# シロイナズナでの現地合成：エチレン検出



## 「現地合成」

現地で合成して、その場で機能を発揮させる

ケミカルバイオロジー、創薬、植物、  
食品、マテリアル、等々