

## カネカ・生命科学賞

眞鍋 史乃氏 (星薬科大学/東北大学大学院薬学研究科・教授)

Shino Manabe

### (業績)「複合糖質の均一合成による高機能化合物創成研究」

Research on the Homogeneous Synthesis of Glycoconjugates for Creation of Highly Valuable Compounds



グライコサイエンスの進展により、糖鎖・複合糖質が、細胞分化、炎症、免疫などの生命現象に深くかかわっていることが明らかになっている。生命現象解明のためには、均一構造をもつ研究試料の入手が必須であるが、核酸などの他の生体内高分子とは異なり、糖鎖・複合糖質は分子生物学による合成の範疇外である。また、糖鎖・複合糖質は、自然界では微細構造が異なる化合物群として存在するため、単離精製することも困難である。眞鍋氏は、これら入手が困難である糖鎖・複合糖質の合成法を開拓し、さらに抗体-薬物複合体 (antibody-drug conjugate: ADC) に代表される高付加価値をもつ化合物の創成において、成果を挙げてきた。以下に、眞鍋氏の受賞対象の研究業績を示す。

#### (1) 新たなタンパク質翻訳後修飾 C-マンノシルトリプトファン<sup>1</sup>の全合成と病態との関係の解明

新奇タンパク質翻訳後修飾として、マンノースとトリプトファンが炭素-炭素結合した C-マンノシルトリプトファン (C-Man-Trp) が見出されているが、その生命現象についての意義は未解明である。生体内における C-Man-Trp の役割を明らかにすることを目的として、ベンジル保護した 1,2-anhydro-D-mannose への付加反応を鍵反応として C-Man-Trp の短工程効率的な全合成を達成した。さらに、類縁体合成や抗体作成などとおして、卵巣がん、糖尿病、腎疾患において、C-Man-Trp の存在量が増加することを明らかにした。特に卵巣がんに対しては、既存のバイオマーカーより高い精度での相関関係が得られている。

#### (2) 糖鎖リモデリングによる構造均一抗体-薬物複合体の合成

次世代抗体医薬品として、ADC が注目されている。現時点では、抗体への薬物の付加に関して、結合数、付加位置を制御する手法に乏しい。安全域を拡大するため、かつ、合成時や薬効の安全性を担保するために、均一構造の ADC の合成法の開発が望まれている。加えて、抗体 Fc 領域に普遍的に存在する 1 対の N-結合型糖鎖構造は、不均一であり、抗体依存性細胞障害活性や免疫原性などの抗体機能にも影響を及ぼすことも知られている。糖鎖構造をエンド-β-N-アセチルグルコサミニダーゼ (ENGase) とその改変体を用いて、糖鎖構造を均一に改変しつつ、薬物を糖鎖部のみに結合させる手法の開拓を

行った。合成した ADC の均一性は、UPLC、MS、ペプチドマッピングにより証明した。糖鎖連結 ADC は、抗原を高発現した細胞に対して、強い細胞毒性を示す一方、抗原の発現量が低い細胞に対して、活性を示さなかった。以上より、糖鎖部位均一構造 ADC の概念を立証した。

#### (3) 固形がん治療を目的とする CAST 戦略の開発

医薬品において、抗体医薬品や ADC の台頭が著しいが、一方で、間質が豊富な固形がんの治療には限界がある。がん新生血管から漏れ出した抗体医薬品や ADC が、間質に阻まれて、がん細胞にまで到達できないためである。この問題点を克服するために、間質をターゲットにした外在型 ADC の開発を行った。がんと血液凝固の関連性から、間質の一種であるフィブリンをターゲットにし、抗フィブリン抗体に、新たに設計したプラスミン切断型リンカーを介して、細胞障害性化合物を結合させた ADC を作製した。作製した ADC は間質が豊富な動物モデルで効果を示し、明確な有害事象は見られなかった。

現時点では、放出された薬物の追跡手法がなく、ADC の生物活性評価からのみしかリンカー構造の妥当性の評価ができない。そのため、リンカーの構造と薬物放出の相関がとれないため、よいリンカーの探索には網羅的な試行錯誤に頼るしかない。放出された薬物の動態を、化学修飾を必要とせず検出する手法として、質量顕微鏡が有用であることを明らかにした。今後の論理的なリンカー設計のための評価系となることが期待できる。

以上のように眞鍋氏は、有機合成化学の視点からの複合糖質の均一合成を展開しており、国内外から高い評価を受けている。分子量の大きい複合糖質の構造解析や生体内における低分子化合物の動態追跡に対して最先端の構造解析・分析技術を積極的に取り入れるなど、有機合成が先導する形で生物学、医学分野との共同研究を展開している。また、多数のアカデミア機関・企業との共同研究により、積極的な知的財産権の創出や社会実装を行っている。同氏の研究業績は、低分子医薬品から新しいバイオ医薬品へのパラダイムシフトがおきているなかでの今後の有機合成化学の重要性、必要性を強く示すものである。よって、同氏の研究業績は、有機合成化学協会カネカ・生命科学賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。