

## 令和3年度有機合成化学奨励賞

大阪大学大学院理学研究科・助教  
Yoshiyuki Manabe

真鍋 良幸 氏



(業績) 「精密合成を基盤とした糖鎖機能解析・制御分子の創製とその利用」

糖鎖は、免疫・炎症に深く関与し、種々の疾患に関連するが、多様かつ複雑な構造を有し、また化学合成が困難であることもあり、機能解明は十分ではなく、医薬等への応用も限られていた。真鍋氏は、糖鎖機能の解明を目指し、種々の糖鎖の効率合成を達成し、それら合成糖鎖を利用することで、糖鎖認識分子との相互作用解析や新規因子の同定に成功した。さらに複合化を基盤として、高次の免疫制御機能を有する糖鎖複合体を新たに創製した。以下に代表的な業績を示す。

### 1. N-グリカンのライブラリ合成と機能解析

アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖 (N-グリカン) は、多様な構造を持ち、その構造に基づいた機能を発現する。同氏は、機能解析のために、そのライブラリ合成を検討した。まず、マイクロフロー反応を用いて、N-グリカンの合成中間体フラグメントの量的供給を実現した。また、In(III)やAl(III)を用いた新規グリコシル化法の開発により、効率的な糖鎖連結が可能となった。N-グリカンの骨格構築においては、短工程化のために、収束的ルート採用した。本ルートにおいては、反応性の低い大きなフラグメント間のグリコシル化がカギである。同氏は、アミド基 (NHAc) の分子間水素結合がグリコシル化の反応性を下げるとの現象を見出した。これをジアセチルイミド (NAc<sub>2</sub>) として保護することで、反応性が大きく向上することを見出し、NAc<sub>2</sub>保護体を用いて糖鎖骨格を構築する“ジアセチル戦略”を提唱した。さらに、エーテル溶媒によるカチオン中間体の配位安定化や保護基パターンによる立体選択性制御なども利用した。N-グリカンの実用的な合成を達成した。さらに世界有数の合成 N-グリカンライブラリを用いて、免疫制御性のコアフコース含有 N-グリカンを認識する因子を生体内から世界で初めて見出すなど、N-グリカンの免疫制御機能の解析に貢献した。

### 2. α-gal-抗体複合体によるがん細胞に対する免疫誘導

多くの動物は3糖構造 α-gal を有するが、ヒトはこの糖鎖を持たず、代わりに、この糖鎖に対する自然抗体 (抗 Gal 抗体) を大量に持つ。そのため、α-gal は激しい免疫反応 (超急性拒絶反応) を引き起こす。同氏は、これ

を利用したがん免疫療法を開発した。まず、α-gal 糖鎖を、マイクロフロー系で、2度のグリコシル化を経て、ワンフローで一挙に構築した。この合成においても、同氏が提案した上記の“ジアセチル戦略”が有効であった。続いて、合成した α-gal と抗がん抗体を複合化した。この際、効率的な抗 Gal 抗体との反応を指向して、α-gal を 16 量体の dendrimer として用いた。合成した α-gal dendrimer と抗体の複合体は、狙い通り、高い抗腫瘍効果を示した。本手法は、十分な活性を示さない抗体の再開発につながると期待される。

### 3. 複合化ワクチンの合成と機能評価

シアリル Tn (STn) はがんの特異的に発現する“がん細胞の顔”と言える糖鎖構造である。同氏は、この糖鎖を抗原として用いるがんワクチンを開発した。がんワクチン開発においては、①正常細胞との区別化、②がん抗原選択的な免疫反応の誘導、が課題である。STn は、がん細胞で過剰に発現するが、正常細胞にも発現する。そこで、三量化した STn を抗原として利用することで、①の問題を解決した。また、通常のワクチンは、抗原と免疫制御因子の混合物を用いるが、本研究では、免疫制御因子を抗原と共有結合で連結することで、これらを同一の免疫細胞に作用させ、②の問題を解決した。このようにして設計した複合化ワクチンは、期待通り、がん細胞を特異的に認識する抗体の産生を強く誘導した。このような機能集積型の複合化分子は、生物機能の精密制御を実現し、高い選択性と効果を両立できるニューモダリティー分子で、同氏はその有効性を明確に示した。

以上のように同氏は、効率的糖鎖合成法の開発や高次機能糖鎖複合体の創製という有機合成化学への貢献により有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴]

平成 24 年 東北大学大学院理学研究科博士課程修了  
現在 大阪大学大学院理学研究科 助教