

## カネカ・生命科学賞

田中 克典氏 (東京工業大学物質理工学院・教授/理化学研究所  
開拓研究本部・主任研究員)

Katsunori Tanaka



### (業績)「生体寛容性人工金属酵素の開発を基盤とした生体内合成化学治療」

Therapeutic In Vivo Synthetic Chemistry by Biocompatible Artificial Metalloenzymes

生体内のがん細胞で選択的に生物活性分子や薬剤を活性化させて、副作用を起こすことなくがんを治療する方法の開発は、ライフサイエンス分野や創薬化学分野において最も重要な課題の1つである。田中氏は、血清アルブミンの疎水性ポケットに様々な遷移金属触媒を導入することによって、金属触媒が様々な生体分子から保護・安定化されるとともに、基質汎用的な人工金属酵素として機能することを発見した。さらに、この人工金属酵素の表面アミノ基に対して糖鎖クラスター構造を「がん認識ベクター」として導入することで、マウスの特定のがんへ人工金属酵素を効率的に送達するとともに、がん部位で抗がん活性分子を触媒的に合成して副作用なく治療することに成功した。下記に田中氏の受賞対象業績を詳しく紹介する。

#### 世界初の生体寛容性をもつ万能人工金属酵素の開発

金属ナノ粒子や人工金属酵素を中心に、細胞内やマウス内での金属触媒反応が国内外で検討されているが、グルタチオンによって金属触媒が失活することや、生体毒性を引き起こすことから汎用的な方法ではない。同氏は、遷移金属触媒をアルブミンの疎水性ポケットに配位させることによって、金属錯体の溶解度を著しく向上させるとともに、高濃度のグルタチオン存在下や血中でも高効率に触媒反応が進行することを発見した。さらに生体毒性を劇的に低減することに成功し、マウスの体内で高効率かつ安全に使用できる万能な人工金属酵素として開拓した。

#### 人工金属酵素のがん細胞認識技術の開発と細胞内での金属触媒反応による抗がん活性分子の合成

標的のがん細胞で金属触媒反応を行うためには、がんを選択的にターゲティングすることが必要であるが、これまでヒト患者の不均一ながんでも高度に認識する一

般的な方法はなかった。同氏は、アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖からなる糖鎖クラスターを「がん認識ベクター」として人工金属触媒の表面に装着することにより、多数の細胞の中から標的のがん細胞を高選択的にターゲティングすることに成功した。さらにそのがん細胞内で金属触媒反応を実施して、抗がん活性をもつ天然物や薬剤を触媒的に合成し、がん細胞選択的に抗がん活性を効率的に発揮させることに成功した。

#### マウス体内での金属触媒反応による抗がん活性分子の合成と「生体内合成化学治療」の実現

同氏は、「がん認識ベクター」を装着した人工金属酵素と薬剤前駆体をマウスの静脈からたった1回注射することで、がんの現地で抗がん活性分子の骨格を触媒的に合成し、副作用なく治療することに初めて成功した。さらに、抗がん活性の弱い分子をマウス体内のがんに共有結合(タギング)して、がんで抗がん活性分子の濃度を上げて薬効を発揮させる画期的な「タギング治療」を開拓した。このように、高い触媒活性と生体安定性に加えて基質汎用性を兼ね備え、さらに安全性が立証された同氏の万能な人工金属酵素をマウス体内で駆使することにより、従来のプロドラッグのデザインを根本から変革する革新的な概念「生体内合成化学治療」を創出した。

以上のように、田中氏は体内有機合成化学による新規ながん治療戦略を次々と編み出すとともに、医療の現場にも使用できる実用的な研究を展開した。同氏が世界に先駆けて提案し、自ら実証した「生体内合成化学治療」の概念は、創薬研究を変革する新モダリティーとして国内外で大きな注目を集めている。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。