

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	生体直交型反応を用いた体内での糖鎖クラスター構造変換と動態制御法の開発
Title(English)	
著者(和文)	山田健士郎
Author(English)	Kenshiro Yamada
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京科学大学, 報告番号:甲第306号, 授与年月日:2025年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 克典,大河内 美奈,芹澤 武,中村 浩之,伊藤 繁和,田中 浩士
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Institute of Science Tokyo, Report number:甲第306号, Conferred date:2025/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

## 論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	山田 健士郎	
論文審査 審査員		氏名	職名	氏名	職名
	主査	田中 克典	教授	伊藤 繁和	准教授
	審査員	中村 浩之	教授	田中 浩士	特任教授
		芹澤 武	教授		
		大河内 美奈	教授		

### 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「生体直交型反応を用いた体内での糖鎖クラスター構造変換と動態制御法の開発」と題し、細胞表面やマウス体内での化学的な糖鎖付け替え反応による動態制御分子の開発について述べたものである。全四章から構成され、日本語で書かれている。

第一章「序論」では、本論文の研究を想起した技術背景とアイデアが述べられている。すなわち、一本の糖鎖による相互作用は一般的に弱く、細胞認識には不十分であるが、多種類の糖鎖を複数組み合わせた「糖鎖パターン」として提示することで、強く選択的な認識を発現させることができる。そこで、標的に集積させた糖鎖クラスター分子の「糖鎖パターン」を、細胞表面やマウス体内で「新たな糖鎖パターン」に更新して、新たな標的へと体内で分子を移動させる新しい概念が述べられている。この際、生体内で糖鎖を変更する手法として、*trans*-シクロオクテン(TCO)とテトラジン(Tz)間の反応に基づく Click-to-Release 反応を体内で使用する可能性が、その実施例に基づいて議論されている。

第二章「生体直交性基を導入した糖鎖アルブミンの設計・合成および反応性の評価」では、TCO を含むシアリル化糖鎖クラスターおよびガラクトシル化糖鎖 Tz 分子をそれぞれ合成した後、両者を用いて糖鎖付け替え反応を検討している。TCO を介して導入したシアリル化糖鎖クラスターに対して、ガラクトシル化糖鎖を持つ Tz 分子を作用させると、両者の結合反応により新たにクラスター上にガラクトシル化糖鎖が付与され、次いでクラスター上の TCO 基からシアリル化糖鎖が放出されることで、糖鎖の付け替え反応が進行することを見出している。約 10 分子の糖鎖で修飾したシアリル化糖鎖クラスターとガラクトシル化糖鎖 Tz を反応させクラスターの分子量変化を追跡したところ、10 分子のガラクトシル化糖鎖がクラスターに付加され、半分相当のシアリル化糖鎖が放出されることを見出している。さらに、モデル小分子で糖鎖付け替え反応を詳細に検討することにより、糖鎖の付け替え反応が想定通りの付加中間体と機構を経由して進行していることを明らかにしている。さらに、マウス体内を模倣した環境として、マウス血液中で Click-to-Release 反応を実施し、Click-to-Release 反応が血中でも良好に進行することを実証している。

第三章「生体条件下での糖鎖付け替えと体内移動の検討」では、がん細胞表面およびマウス体内での糖鎖付け替え反応を実施し、糖鎖クラスターのマウス体内での移動を検討している。すなわち、糖鎖クラスターの腸管移行に関連する受容体 (ASGPR) を過剰発現する HepG2 がん細胞表面で糖鎖付け替え反応を検討した結果、ガラクトシル化糖鎖への付け替え反応の進行に従って、ガラクトシル化糖鎖を認識する ASGPR への相互作用が強くなることを明らかにしている。この結果を基に、マウス体内でシアリル化糖鎖からガラクトシル化糖鎖への付け替え反応を実施した結果、糖鎖クラスター分子を血中から腸管へ移動することに成功している。さらに細胞およびマウスを用いた実験で詳細に解析することにより、シアリル化糖鎖からガラクトシル化糖鎖への付け替え反応の進行に従って、標的が肝臓表面に高密度に発現する ASGPR へと変更し、糖鎖クラスターが肝臓に取り込まれたのちに代謝を受け、血中から腸管へと移動することを明らかにしている。一方で、SW620 がん表面にシアリル化糖鎖を認識するレクチン (Galectine-8) が発現しており、シアリル化糖鎖クラスターによって標的化できる。そこで、SW620 がん細胞表面でシアリル化糖鎖からガラクトシル化糖鎖への付け替え反応を実施し、細胞表面で SW620 がんへの相互作用を弱めることに成功した。さらに、マウス腫瘍組織内でも同様の糖鎖付け替え反応を実施することにより、がんへの相互作用を弱めつつ、ASGPR へと標的を変更することで、腫瘍組織から腸管への糖鎖クラスターの移動を達成した。

第四章「総括」では、本論文を総括している。

これを要するに本論文では、生体内での糖鎖付け替え反応を開発し、体内で標的の糖鎖パターン認識を変更することで、血中やがんから肝臓を経由して腸管へと分子を移動させることに成功した。これらの成果は、体内での有機合成化学反応による動態制御法の概念を提唱したものであり、工学上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

注意: 「論文審査の要旨及び審査員」は、東京科学大学リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。