

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：82626

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05073

研究課題名(和文)糖鎖ケミカルノックインが拓く膜動態制御

研究課題名(英文)Regulation of membrane dynamics by glycan chemical knock-in

研究代表者

生長 幸之助(Oisaki, Kounosuke)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・研究チーム長

研究者番号：00583999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,600,000円

研究成果の概要(和文)：細胞表面糖鎖や膜タンパク質糖鎖は、エンドサイトーシスやラフトへの移行、細胞外小胞(EV)取り込みなど、生体内における膜動態制御に関わる。本領域では、【糖鎖修飾により膜タンパク質の動態を制御することで、新たな生体機能制御法が実現可能になるのではないか?】との学術的「問い」を設定し、反応化学と生命科学という新たな融合領域を推進した。具体的には、生体適合化学反応を用いて膜タンパク質へ糖鎖を修飾する「糖鎖ケミカルノックイン」技術を生命研究に取り入れ、膜タンパク質の動態・相互作用を高精度追跡可能とする標識法、糖鎖修飾形式に依存した膜動態変化を理解・制御する研究に挑む。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖タンパク質膜動態の高精度な理解を進め、人為制御法へと導いていく。これにより新たな薬物送達系の創出や、生体適合化学反応(速度論的化學擾動)による新たな生命操作法の創出が期待できる。基礎科学的知見を基に、化学・生命科学の学術変革と新たな研究領域の創成に繋げ、新しい視点からの生物製剤DDSの創出や反応化学的擾動による新たな生命操作法の応用展開も期待される。

研究成果の概要(英文)：Cell-surface glycans are involved in membrane dynamics of biomolecules related to various functions of life, such as endocytosis, migration to rafts, and extracellular vesicle (EV) uptake. Glycans connected to membrane proteins play a central role in membrane dynamics. We hypothesized that the regulation of membrane protein dynamics by glycans may lead to new artificial methods for analysis and regulation of biological functions. We have developed technologies based on the integration of biocompatible chemistry and biological research, such as synthesis of homogeneous glycoproteins and developing a chemical labeling method to precisely track the dynamics and interactions of membrane glycoproteins. We have also pursued "glycan chemical knock-in" as an innovative methodology to control the membrane dynamics of glycoproteins depending on the glycan structure, in which artificial glycans are modified on membrane proteins using biocompatible chemical reactions.

研究分野：生体関連化学

キーワード：生体適合化学 膜タンパク質 糖鎖 生体共役反応 膜動態 エクソソーム

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内における分子の適切な位置への配置は、その有効な機能に不可欠である。特に生体分子の「膜動態」は物質輸送、膜ラフト、シグナル伝達、細胞接着、細胞コミュニケーションなど多岐にわたり、生命の理解において重要である。膜タンパク質の動態はその機能に直結し、例えば細胞表面に存在することで外界の情報を受け取ることが可能となる。近年、エクソソームをはじめとする細胞外小胞 (EV) を介して膜タンパク質が細胞間を移動することも明らかになっている。エクソソームは癌転移、免疫細胞の活性化、神経変性疾患などの生命現象や病態に関与し、癌診断や薬物送達系 (DDS) への応用が期待される。また、糖鎖は細胞膜表面を覆うグリコカリックスの一部として、エンドサイトーシスやラフトへの移行、EV 取り込みなどの膜動態制御に関与する。特に糖鎖修飾はエンドサイトーシスの制御やエクソソームを介した細胞間移行の制御に深く関与し、低抗原性で安全性が高いため、生命科学ツールとしても理想的な特性を備える。

2. 研究の目的

上記背景から、【糖鎖修飾により膜タンパク質の動態を制御することで、新たな生体機能制御法が実現可能になるのではないかと】との学術的「問い」を設定した。本領域ではこの学術的「問い」に対し、反応化学研究と生命科学研究という、異なる専門分野の研究者が連携することで新しい融合領域研究を推進し、この解明につながる技術開発を狙う。より具体的には、高度な生体適合化学反応を用いて糖鎖を自在に膜タンパク質へ修飾する「糖鎖ケミカルロックイン」アプローチを生命研究に取り入れ、膜タンパク質の動態・相互作用を高精度に追跡可能とする化学標識法、糖鎖構造/修飾形式に依存した膜動態の変化を理解・制御する方法論の開発に挑む。これにより従来では為しえなかった精度にて糖タンパク膜動態の理解を進め、ひいてはその人為制御法へと導いていく。

総括班は計画班員 5 名で構成される。課題に必須となる反応化学と生命科学を融合させる「場の形成」を念頭におき、周辺分野への知的/人的ネットワークの拡張をも見据えた運営に注力する。領域の目標と方針を班員に周知徹底し、班員の研究と領域目標との整合性を管理するとともに、共同研究・広報・企画・事務に関わる支援を行う。

3. 研究の方法

本領域研究では「生体適合反応化学を用いた糖鎖修飾 (糖鎖ケミカルロックイン) による膜タンパク質動態の人為制御」を達成目標に据え、必要な技術開発を並行分担的に遂行するため、下記 3 班から成る研究組織を構成する。

・ A01: 糖鎖修飾タンパク質を膜上で「つくる」

多彩な構造を有する均質糖鎖ライブラリの構築を行う。並行して、糖鎖構造に制限されない膜タンパク質への糖鎖連結法を開発する。

・ A02: 化学プローブでタンパク質膜動態の糖鎖制御を「みる」

糖タンパク質の挙動と相互作用様式を追跡すべく、小サイズの生体適合触媒や極小タンパク質タグを用いたラベル化技術と、それを活用したタンパク質膜動態の追跡系を確立する。

・ A03：糖鎖修飾と外部刺激でタンパク質膜動態を「あやつる」

非天然型修飾基や刺激応答基を糖鎖へ精密導入する触媒的方法論を確立し、糖タンパク質の構造多様性を拡張する。エクソソーム上の膜タンパク質へと糖鎖修飾を施した膜タンパク質ライブラリを網羅的に調製し、膜動態との対応関係を綿密に調査する。また外部刺激による糖鎖構造を変化させることにより、膜動態の人為操作可能性を実証する。

研究成果はプレスリリース・ニュースレターなどを所属機関・研究室のホームページに掲載することで積極的に社会・国民に発信する。また、公開シンポジウムなど、研究内容を分かりやすく説明する活動や、領域外研究者との連携企画なども行い、領域研究の範囲を超えた融合を可能とする「場の形成」を進めていく。

4．研究成果

本報告書では、総括班としての取り組み・成果を記載する。計画班ごとの成果については、個別の報告書を参照されたい。

(1) 領域内会議・勉強会の実施

領域研究開始直後にはキックオフミーティング、1年経過後には中間報告会、研究期間終了時には最終成果報告会をそれぞれ開催し、計画班員の個別研究と、領域融合研究の進捗を各班員が報告することで、着実な研究進捗と今後の方針について情報共有し、理解と議論を深めた。また同席する評価班員4名からメンタリングをうけ、展開性の大きな研究推進戦略、研究成果のアピール方針、より大規模な学術変革領域への発展などについて、有益なアドバイスを頂いた。

その他にも、研究期間中の細かな方針確認・調整を目的に、総括班所属研究者5名による領域内打ち合わせを定例開催した(2~3ヶ月に1回程度、研究期間内で12回実施)。感染症リスクや班員所属地が遠隔であることに配慮し、原則としてオンラインで実施した。この機会と併せて、領域研究に関連するトピックの総説記事を要約して紹介する「領域内勉強会」を実施し、分野の将来像について、専門性の異なる班員間での知識共有・理解増進・議論促進に努めた。作成した資料は共用ストレージに保管し、常時参照できる共有知的資産としている。

(2) 学術変革領域共催セミナー・シンポジウムの開催

学術成果を発信するため、国内・国際学会において班員個別で積極的な成果報告を行う他、セミナー・シンポジウム開催を行った。特に他の学術変革領域(B)をパートナーとした研究会・シンポジウムなどの共催企画を提案・開催し、運営活動を通じて上述の目標達成に向けたネットワークと「場の形成」を意欲的に進めた。代表的な取り組みを下記に示す。

2021/11/2	第7回 ABC-InFO：学変 B「重水素学」と共催
2022/1/13	24回ケムステVシンポ「次世代有機触媒」(共催)：浅野・上田 登壇
2022/1/16	領域横断研究会：学変 B「遅延制御」と共催
2022/7/7-8	領域横断研究会：学変 B「低エントロピー」と共催
2022/10/17-18	領域横断研究会：学変 B「多元応答ゲノム」と共催
2022/12/27	35回ケムステVシンポ「有機合成が拓く最先端糖化学」(共催)：真鍋 登壇
2023/3/3	第15回 ABC-InFO：学変 B「高分子進化工学」と共催
2023/3/26	日本薬学会年会 一般シンポジウム：学変 B「生理因数分解」と共催

2023/7/5-7 蛋白質科学会ワークショップ：学変 B「neo-PTMs」と共催、生長・堀 登壇

2023/11/1 日本生化学会 企画シンポジウム（共催）：堀・真鍋 登壇

(3) 広報・アウトリーチ

広報力を強化すべく、領域ホームページの設営 (<https://glycan-chemical-knockin.com/>)・SNS (X(Twitter)) の運用を開始し、配信に努めた。具体的には領域としてのイベント・活動、論文発表や原稿掲載などのニュース、領域メンバーの昇任・受賞を掲載した。また、領域ロゴを作成し、領域活動の周知・宣伝に用いた。さらに、化学ポータルサイト Chem-Station とのコラボレーション企画 (<https://www.chem-station.com/author/glychemknockin>) を通じ、領域の趣旨と目標について、市井への情報発信を積極的に行った。また、学会誌・科学雑誌に学術成果をまとめた原稿や、本領域に関連する研究内容をまとめた記事を寄稿した。代表的な取り組みを下記に示す。

< 寄稿記事・総説・解説 >

・ *Trends in Glycosci. Glycotechnol.* **2022**, 34, E35 『LYTAC: Membrane/Extracellular Protein Degradation』 (真鍋)

・ *ファルマシア* **2022**, 58, 603 『液—液相分離を利用したタンパク質の細胞内送達』 (真鍋)

・ *医学のあゆみ* **2022**, 282, 23261 『有機触媒探索からの計画的セレンディピティ』 寄稿 (生長・浅野・上田)

・ *医学のあゆみ* **2022**, 283, 1173 『新たな機能性分子を合成する手法“クリックケミストリー”——2022年ノーベル化学賞によせて』 (生長)

・ *Chem. Rec.* **2023**, 23, e202200200 『Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups』 (浅野)

・ *有機合成化学協会誌* **2023**, 81, 96 『糖鎖の高次機能に迫るケミカルバイオロジー研究』 (真鍋)

・ *有機合成化学協会誌* **2023**, 81, 366 『計画的偶発性マインドがもたらした研究キャリア』 (生長)

・ 書籍 *Modern Natural Product Synthesis – Overcoming Difficulties* 『Sequential Site-Selective Functionalization: A Strategy for Total Synthesis of Natural Glycosides』 (上田)

・ *Trends in Glycosci. Glycotechnol.* **2024**, 6, J56 『Site-Selective Silylation of Carbohydrates by Molecular Catalysts』 (上田)

・ *Trends in Glycosci. Glycotechnol.* **2023**, 35, E29 『Chemical Glycan Editing Opens the Door to Understanding the Precise Structure–Function Relationships of Proteoglycans』 (真鍋)

・ *Biosens. Bioelec.* **2024**, 247, 115862 『Recent advancements of fluorescent biosensors using semisynthetic probes』 (堀)

< アウトリーチ >

・ リバネス「研究応援」2022年3月号 『反応化学で生命現象の解明・制御に挑む』インタビュー掲載(生長)

・ 坂田薫の『SCIENCE NEWS』(YouTube番組)出演、2022年11月18日(生長)

・ 産総研マガジン『“2022年ノーベル化学賞「クリックケミストリー”とは？科学の目でみる、社会が注目する本当の理由』取材協力(生長)

・ ペリかん社「なるには BOOKS 158 化学技術者・研究者になるには」『学術研究者として化学の可能性を広げる』インタビュー掲載(浅野)

(4) その他

< 班員の昇任・独立 >

・ 2022.4 A03 代表 生長幸之助 東京大学大学院薬学系研究科・講師
→ 産業技術総合研究所・触媒化学融合研究センター・主任研究員
同・研究チーム長 (PI) (2023.4)

・ 2022.4 A02 代表 堀雄一郎 大阪大学大学院工学研究科・准教授
→ 九州大学大学院理学研究院・教授 (PI)

・ 2022.5 A02 班員 浅野圭佑 京都大学大学院工学研究科・助教
→ 北海道大学 触媒科学研究所・准教授

・ 2023.4 A03 班員 上田善弘 京都大学化学研究所・助教
→ 産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター・主任研究員

< 班員の受賞 >

・ 大阪大学賞 (真鍋)

・ 日本化学会第 103 春季年会 第 37 回若い世代の特別講演『合成を基盤として糖鎖の高次機能に迫るケミカルバイオロジー研究』(真鍋)

・ 日本化学連合 化学コミュニケーション賞 2023『化学系バーチャルシンポジウムの開拓と実践』(生長)

・ 日本化学会 生体機能関連化学部会 バイオ関連化学シンポジウム講演賞『合成生物学的アプローチによる細胞表層糖鎖ネットワークの解析』(真鍋)

・ 第 15 回 アジア最先端有機化学国際会議 2022 Asian Core Program Lectureship Award (上田)
2021 年度 有機合成化学奨励賞『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』(真鍋)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

糖化学ノックイン 領域HP・成果と実績
<https://glycan-chemical-knockin.com/articles>
 Chem-Station: 糖化学ノックイン 記事一覧
<https://www.chem-station.com/author/glychemknockin>
 ケムステチャンネル: 糖化学ノックイン 動画リスト
https://www.youtube.com/playlist?list=PLCG6YhG6yIU53b9ia_ebb3JCCKrkr6Wsn
 日本薬学会第143年会 共同主催シンポジウム
<https://confit.atlas.jp/guide/event/pharm143/static/symposiumlist?lang=ja>
 糖化学ノックイン 領域HP・成果と実績
<https://glycan-chemical-knockin.com/articles>
 Chem-Station: 糖化学ノックイン 記事一覧
<https://www.chem-station.com/author/glychemknockin>
 ケムステチャンネル: 糖化学ノックイン 動画リスト
https://www.youtube.com/playlist?list=PLCG6YhG6yIU53b9ia_ebb3JCCKrkr6Wsn

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	堀 雄一郎 (Hori Yuichiro) (00444563)	九州大学・理学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	真鍋 良幸 (Manabe Yoshiyuki) (00632093)	大阪大学・大学院理学研究科・助教 (14401)	
研究分担者	浅野 圭佑 (Asano Keisuke) (90711771)	北海道大学・触媒科学研究所・准教授 (10101)	
研究分担者	上田 善弘 (Ueda Yoshihiro) (90751959)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員 (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------