



研究領域名 糖鎖ケミカルノックインが拓く膜動態制御

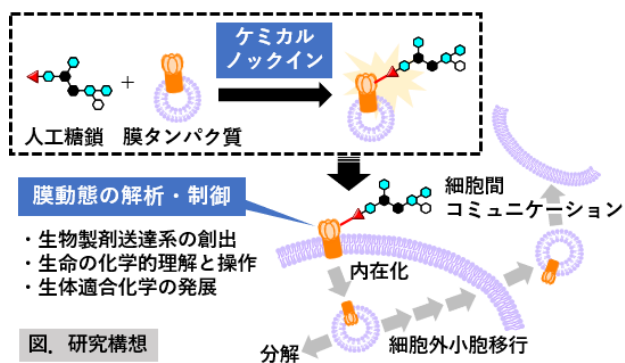
東京大学・大学院薬学系研究科・講師

おいさき こうのすけ
生長 幸之助

領域番号： 21B201 研究者番号：00583999

【本研究領域の目的】

細胞表面糖鎖は、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。特に膜タンパク質に結合している糖鎖はその膜動態においても中心的な役割を果たしている。本研究領域では『糖鎖修飾により膜タンパク質の動態を制御することで、新たな生命機能制御法が実現可能ではないか？』との仮説の下、反応化学と生命科学の融合に基づく技術開発を行う。具体的には、生体適合化学反応を用いて人工糖鎖を膜タンパク質へ修飾する「糖鎖ケミカルノックイン」アプローチにより、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変化の理解／制御法の開発を目指す。



【本研究領域の内容】

下記 3 班から研究組織を構成し、技術開発を並行分担的に遂行する。

● 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。

【期待される成果と意義】

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（速度論的化學撻動）による新たな生命操作法の創出が期待できる。

【キーワード】

- ・ケミカルノックイン: 生体適合反応化学を用いて、生命機能をアドオン／アップグレードする技術の総称。
- ・膜動態: 生体分子が生体膜上で示す時空間的挙動。生体分子は膜とともに局在を変化させ、生体膜に適切に局在することで適切な機能を発揮する。

【領域設定期間と研究経費】

令和3年度－5年度 104,800 千円

【ホームページ等】

<https://glycan-chemical-knockin.com/>
glycan.chem.knockin@gmail.com