

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19154

研究課題名(和文)動物内での生理活性ポリマー合成による生体内合成化学治療

研究課題名(英文)Therapeutic In Vivo Synthetic Chemistry: Synthesis of Bioactive Polymers In Animals

研究代表者

田中 克典(Tanaka, Katsunori)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員

研究者番号：00403098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：報告者は、糖鎖付加アルブミンの疎水性ポケットにルテニウム触媒を導入することで、生体内でも閉環メタセシス反応の触媒活性が保持されることを見出した。さらに、ヒトがん細胞に選択的に糖鎖付加アルブミン・ルテニウム触媒を導入して、強い抗がん活性を持つ天然物であるウンベリプレニンを経路特異的な閉環メタセシス反応により「現地合成」し、治療することに成功した。報告者が開発した糖鎖付加入工金属触媒により、今後、細胞内や動物内で様々な抗がん活性を持つ天然物を合成したり、高分子を合成する手法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本課題で実現した糖鎖付加入工金属触媒は、ルテニウム触媒にかかわらずあらゆる金属触媒反応に展開可能であると考えられる。金属触媒が狙った疾患のところで自在に利用できれば、これまで副作用や安定性の問題で使用できなかった薬理活性分子や創薬候補分子、あるいは診断分子を「現地合成」できる可能性が生まれる。報告者が提唱する「生体内合成化学治療」は、新しい分子を開発するのではなく、既存の分子を有機合成化学の視点で改めて見直す“分子ルネッサンス”であり、創薬や治療を改革すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The presented work focuses on the development of albumin-based artificial metalloenzymes (ArMs) designed for biological applications. The key foundation of this study is based on the observation that ruthenium metal catalysts bound inside the albumin hydrophobic binding pocket can be resistant to inactivation from biological thiols (i.e. glutathione). For the first bioapplication, investigations were conducted to develop an anticancer prodrug therapy. To elicit cancer-targeting, ArMs were functionalized with N-glycan targeting moieties, which then showed preferential accumulation to varying cancer cells lines (i.e. HeLa, A549, SW620). Subsequent work then showed the successful activation of an umbelliprenin prodrug via ring-closing metathesis. Overall, the work presented in this study highlights the biocompatibility, versatility, and potential applications of albumin-based ArMs.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：生体内合成 抗がん活性分子 人工金属触媒 アルブミン 糖鎖

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学の分野では、薬剤や機能性材料などさまざまな分子を自在に合成するために、これまでに多くの金属触媒が開発されてきた。近年、金属触媒の中でも遷移金属（周期表で第3族から第11族までに属する元素）触媒を用いた新しい有機合成反応が盛んに研究されている。

これまで遷移金属触媒反応は、無水かつ反応を妨げる分子がない条件のフラスコ内で行われてきた。しかし、体内には、水、血清、タンパク質、糖鎖、脂質、あるいはグルタチオンなど、さまざまな分子が混在し、遷移金属触媒を失活させる。このため、体内で効率的に遷移金属触媒反応を進行させることは不可能だと考えられてきた。

しかし、遷移金属触媒反応を体内の特定の臓器や疾患細胞で行うことができれば、患者の体内の狙った臓器で速やかに薬を合成することが可能になり、副作用を軽減することができる。また、これまで体内で不安定だった薬が、狙った疾患部位で安定な化合物として合成できる可能性も生まれる。疾患を薬剤による有機反応で直接治すことになれば、従来の創薬研究の問題点を解決する次世代的治療戦略、「生体内合成化学治療」が実現されると期待される。

2. 研究の目的

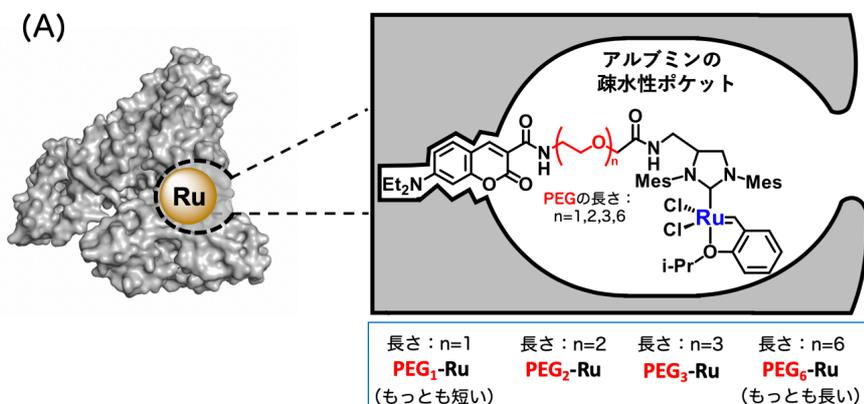
これまでに報告者は、糖鎖を人工的に付加した血清アルブミンの疎水性ポケットに金(III)触媒を配位させる研究を行ってきた。この研究では、糖鎖付加アルブミン・金触媒をヌードマウスに静脈注射したところ、糖鎖構造によって肝臓や腸管に運び分けられ、さらに肝臓や腸管で金触媒による化学反応が実現できることを見出した。そこで本課題では、金触媒の部分ルテニウム(Ru)触媒に変えることにより、生体内で触媒的な閉環メタセシス反応を実現し、抗がん活性を持つ天然物を合成したり、高分子を合成する手法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

これまでに報告者が実現した、金触媒を基盤とする糖鎖付加工金属の知見を基にして、アルブミンの疎水性ポケットに対して、様々な長さのリンカーを介してRu触媒を導入し、メタセシス反応の効率性を検討するとともに、がん細胞での反応を計画した。

4. 研究成果

報告者は、血清アルブミンの疎水性ポケットに対して、疎水性リガンドである*N*-ジエチルアミノクマリンを介することで、ルテニウム触媒を配位させた(図1A)。配位は*N*-ジエチルアミノクマリンとルテニウム触媒との距離を変えた4つの分子(PEG₁-Ru, PEG₂-Ru, PEG₃-Ru, PEG₆-Ru)を用いて行い(PEGはポリエチレンリンカー)、得られた4つのアルブミン・ルテニウム触媒で、二重結合や三重結合を持つ5種類の基質1~5の閉環メタセシス反応を検討した(図1B)。その結果、水中、37°Cで2時間反応させたところ、たった1 mol% (基質に対して mol 比で 1% の量) のアルブミン・ルテニウム触媒を用いた場合にも、閉環メタセシス反応が効率的に進行し、それぞれの基質に対応する環状化合物6~10が得られた。特に、*N*-ジエチルアミノクマリンとルテニウム触媒との距離が最も短いPEG₁-Ruが、最も高い触媒活性を示した。また、基質4や5との反応では、触媒1 mol あたり 20~30 mol もの基質が生成物に変換されたことが分かった。これは天然の金属酵素にも匹敵する値であり、これまで報告されている中で人工金属酵素としては驚異的な触媒活性である。



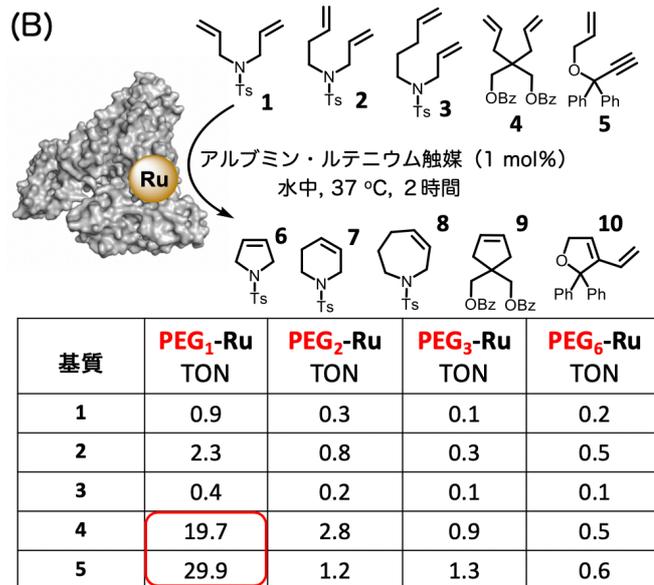


図1 血清アルブミン疎水性ポケットへのルテニウム触媒の導入と閉環メタセシス反応

生体内、特に細胞内には、ルテニウム触媒に配位して触媒活性を失活させるグルタチオンが過剰に存在することが知られている。したがって、生体内におけるルテニウム触媒による閉環メタセシス反応は実現が困難であった。しかし、本研究課題で開発したアルブミン・ルテニウム触媒を用いた場合には、グルタチオン存在下でも閉環メタセシス反応が効率的に進行することが判明した(図2)。例えば、基質4に対する閉環メタセシス反応では、系内に20 mM(基質に対して1,000当量に相当する)のグルタチオンを共存させた場合でも効率的に進行し(図2)、かつ*N*-ジエチルアミノクマリンとルテニウム触媒との距離が最も短いPEG₁-Ruが最も高い触媒活性を示すことのほか、グルタチオンだけでなく、さまざまな生体分子が共存する血清中でも効率的に反応が進行することも明らかとなった。

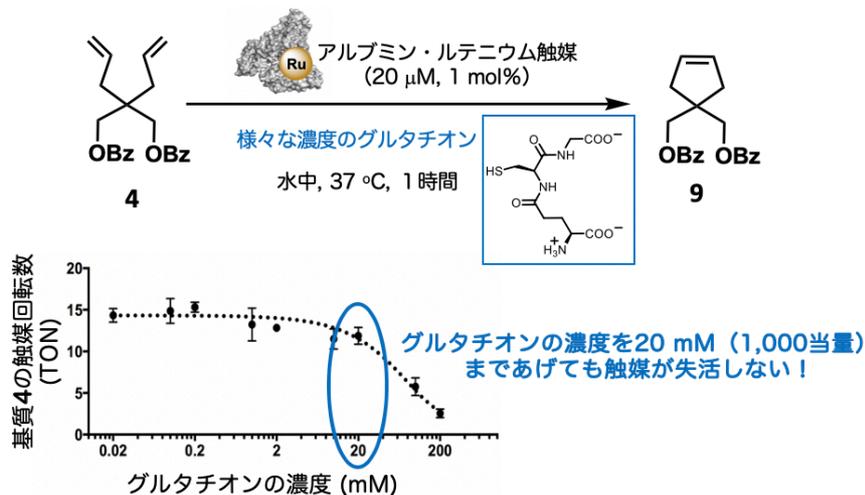


図2 グルタチオン存在下でのアルブミン・ルテニウム触媒の閉環メタセシス反応

そこで、さまざまな反応基質、あるいはグルタチオン誘導体の合成やそれらの速度論解析、さらに計算科学を用いて調べた結果、ルテニウム触媒はアルブミンの疎水性ポケットの中でうまく覆い隠され、守られていることが示された(図3A)。グルタチオンなどの親水性分子は、この疎水性ポケットの中に入り込めず、ルテニウム触媒を失活させることができない。これに対して疎水性の基質は、疎水性ポケットの中でルテニウム触媒と効果的に出会うことができるため、閉環メタセシス反応が良好に進行すると考察できた。この疎水性効果は、*N*-ジエチルアミノクマリンとルテニウム触媒との距離が最も短いPEG₁-Ruにおいて顕著で、この距離を次第に長くしていくと、ルテニウム触媒が疎水性ポケットから出てしまうために反応性が悪くなることが分かった(図3B)。

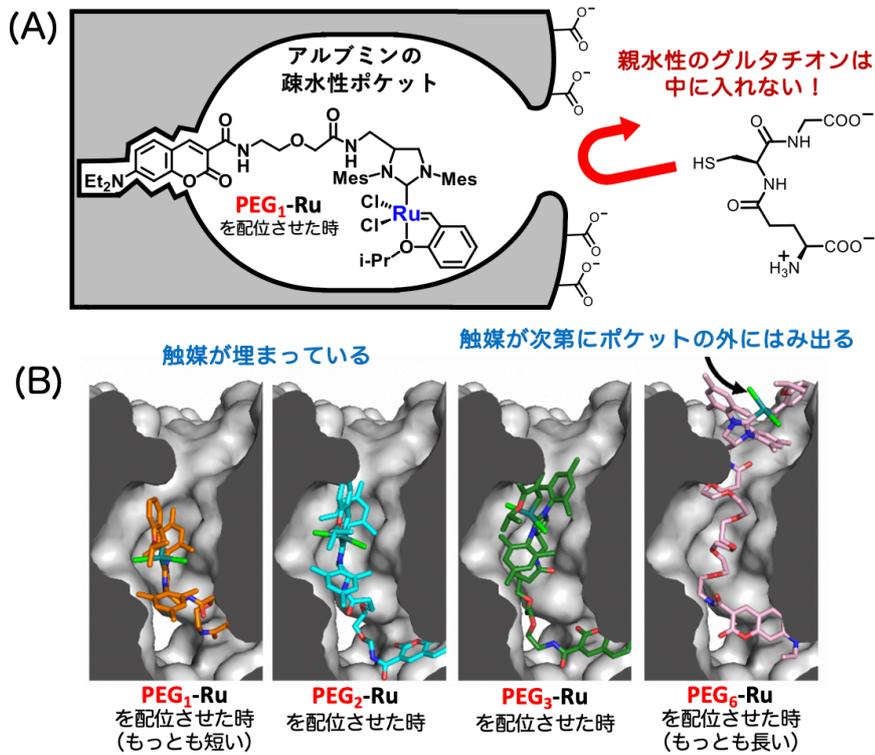


図3 グルタチオン存在下でアルブミン・ルテニウム触媒が失活しない理由

次に、特定のがん細胞上でアルブミン・ルテニウム触媒を用いてがん活性分子を触媒合成し、治療することができるかを調べた。植物から単離された天然物のウンベリプレニンのがん細胞に対して強力な細胞毒性を示すことが知られているが、正常細胞に対しても毒性を示す。一方、その前駆体である開環体（開環前駆体）は、がん細胞にも正常細胞にもほとんど活性を示さなかった。この性質を利用し、目的のがん細胞で触媒的に開環前駆体からウンベリプレニンを合成することで、がんが治療できると考えた。

これまでに報告者らは、「糖鎖パターン認識」により標的の細胞を高度に見分けることに成功している。今回開発したアルブミン・ルテニウム触媒の表面に対して、ヒト結腸腺がんである SW620 細胞を選択的に認識する *N*-型糖鎖を付加し、数種類のがん細胞に作用させたところ、予想通り、SW620 細胞のみにルテニウム触媒を固定させることができた。加えて、ウンベリプレニンの開環前駆体を作用させたところ、SW620 細胞で開環メタセシス反応によりウンベリプレニンを触媒的に合成することができ、著しい細胞障害を与えることに成功した（図4）。

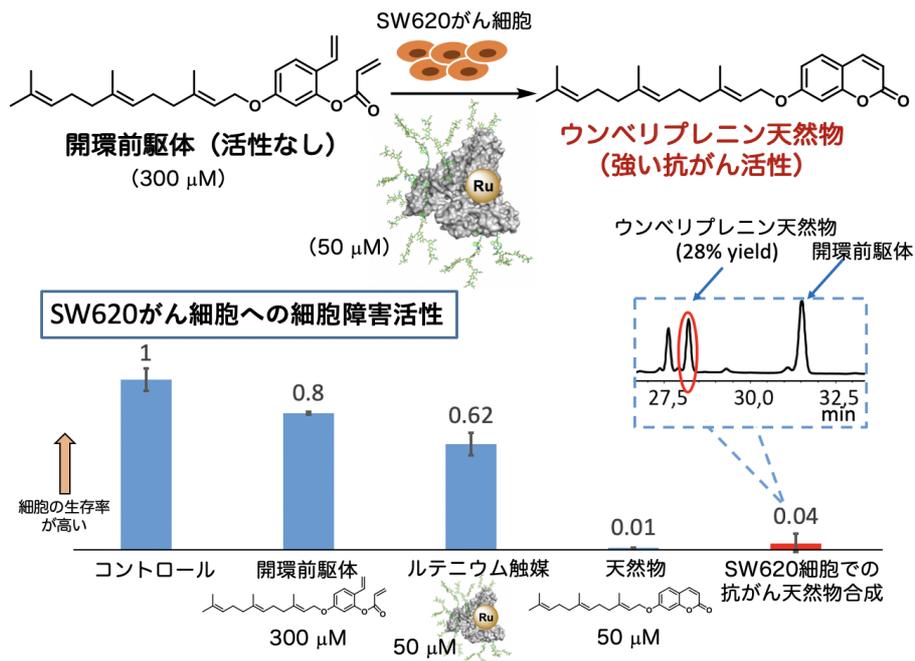


図4 アルブミン・ルテニウム触媒への *N*-型結合糖鎖の導入とがん選択的な細胞障害

以上のように、アルブミンの疎水性ポケットに遷移金属触媒を配位させることにより、遷移金属触媒を水に可溶化するとともに、生体内の環境下でも金属触媒を安定化させ、効率的な触媒反応を実現した。本課題ではルテニウム触媒による閉環メタセシス反応を検討したが、あらゆる金属触媒反応に展開可能であると考えられる。

金属触媒が狙った疾患のところで自在に利用できれば、これまで副作用や安定性の問題で使用できなかった薬理活性分子や創薬候補分子、あるいは診断分子を「現地合成」できる可能性が生まれる。報告者が提唱する「生体内合成化学治療」は、新しい分子を開発するのではなく、既存の分子を有機合成化学の視点で改めて見直す“分子ルネッサンス”であり、創薬や治療を改革すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件/うち国際共著 8件/うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 K. Nakamura, K. Tsubokura, A. Kurbangalieva, Y. Nakao, T. Murase, T. Shimoda, K. Tanaka	4. 巻 in press
2. 論文標題 Efficient route to RIKEN click probes for glycoconjugation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Carbohydr. Chem.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 小椋章弘, 田中克典	4. 巻 77
2. 論文標題 生体内でのパターン認識を可能とする次世代糖鎖クラスター	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 163-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.77.163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 田中克典	4. 巻 Vol. 29, No.1
2. 論文標題 生体内合成化学治療 - 哺乳動物内での有機合成化学が導く未来の医療診断技術-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 MEDCHEM NEWS	6. 最初と最後の頁 22-28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://medchem.pharm.or.jp/medchem_news/medchem-news-vol-29-no-1/	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 I. S. Sharafutdinov, A. S. Pavlova, A. M. Khabibrakhmanova, R. G. Faizova, A. R. Kurbangalieva, K. Tanaka, E. Y. Trizna, D. R. Baidamshina, M. I. Bogachev, A. R. Kayumov	4. 巻 42(1)
2. 論文標題 Targeting Bacillus cereus cells: Increasing efficiency of antimicrobials by the bornyl-possessing 2(5H)-furanone derivative	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 New Microbiol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30671584	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Fujiki, Y. Kanayama, S. Yano, N. Sato, T. Yokokita, P. Ahmadi, Y. Watanabe, H. Haba, K. Tanaka	4. 巻 10
2. 論文標題 211At-Labeled immunoconjugate via a one-pot three-component double click strategy: Practical access to -emission cancer radiotherapeutics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Sci.	6. 最初と最後の頁 1936-1944
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/C8SC04747B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 T. Tanei, A. R. Pradipta, K. Morimoto, M. Fujii, M. Arata, A. Ito, M. Yoshida, E. Saigitbatalova, A. Kurbangalieva, J.-I. Ikeda, E. Morii, S. Noguchi, K. Tanaka	4. 巻 Vol.6, Issue 2
2. 論文標題 Cascade reaction in human live tissue allows clinically applicable diagnosis of breast cancer morphology	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv. Sci.	6. 最初と最後の頁 1801479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/adv.201801479	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Qi, X. Zhao, J. Chen, A. R. Pradipta, J. Wei, H. Ruan, R. P. Hsung, K. Tanaka, L. Zhou	4. 巻 -
2. 論文標題 In vitro and in vivo cancer cell apoptosis triggered by competitive binding of Cinchona alkaloids to the RING domain of TRAF6	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biosci. Biotechnol. Biochem.	6. 最初と最後の頁 1-16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1080/09168451.2018.1559030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Kitamura, K. Asahina, Y. Nagai, K. Zhang, S. Nomura, K. Tanaka, T. Hamura	4. 巻 16
2. 論文標題 A new synthetic route to 5,6,11,12-tetraarylethynyltetracenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 9143-9146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1039/C8OB02450B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 S. Nomura, K. Tanaka	4. 巻 99
2. 論文標題 Renovation of glycomolecules for molecular imaging studies: Low-affinity glycan ligands can be used for selective cell imaging?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.3987/REV-18-SR(F)3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 田中克典	4. 巻 76巻、10号
2. 論文標題 私は有機合成化学者である！ in Message from Young Principal Researcher (MyPR)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 1110-1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.76.1110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Nakamoto, A. R. Pradipta, H. Mukai, M. Zouda, Y. Watanabe, A. Kurbangalieva, P. Ahmadi, Y. Manabe, K. Fukase, K. Tanaka	4. 巻 19
2. 論文標題 Expanding the applicability of metal-labeling of biomolecules by RIKEN click reaction: A case study with ⁶⁸ Ga-PET	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ChemBioChem.	6. 最初と最後の頁 2055-2060
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/cbic.201800335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Shindo, S. Nomura, Y. Saikawa, M. Nakata, K. Tanaka, K. Hanaya, T. Sugai, S. Higashibayashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Synthesis and properties of hydrazine-embedded biphenothiazines and application of hydrazine-embedded heterocyclic compounds to fluorescence cell imaging	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Asian J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1797-1801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/ajoc.201800364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Handa-Narumi, T. Yoshimura, H. Konishi, Y. Fukata, Y. Manabe, K. Tanaka, G.-m. Bao, H. Kiyama, K. Fukase, K. Ikenaka	4. 巻 43
2. 論文標題 Branched sialylated N-glycans are accumulated in brain synaptosomes and interact with Siglec-H	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Struct. Funct.	6. 最初と最後の頁 141-152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1247/csf.18009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. Ogura, S. Urano, T. Tahara, S. Nozaki, R. Sibgatullina, K. Vong, T. Suzuki, N. Dohmae, A. Kurbangalieva, Y. Watanabe, K. Tanaka	4. 巻 54
2. 論文標題 Viable strategy for screening the effects of glycan heterogeneity on target organ adhesion and biodistribution in live mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 8693-8696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1039/C8CC01544A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Lin, K. Vong, K. Matsuoka, K. Tanaka	4. 巻 24
2. 論文標題 2-Benzoylpyridine ligand complexation with gold critical for propargyl ester-based protein labeling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 10595-10600
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/chem.201802058	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 A. R. Pradipta, L. Latypova, D. Chulakova, I. Smirnov, A. Kurbangalieva, K. Tanaka	4. 巻 97
2. 論文標題 Cycloaddition reactions of N-alkyl-, -unsaturated imines: Facile preparation of azaheterocycles for synthesis and biological applications	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-18-SR(T)4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Manabe, H. Shomura, N. Minamoto, M. Nagasaki, Y. Takakura, K. Tanaka, A. Silipo, A. Molinaro, K. Fukase	4. 巻 13
2. 論文標題 Convergent synthesis of a bisecting GlcNAc-containing N-glycan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Asian. J.	6. 最初と最後の頁 1544-1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1002/asia.201800367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Fujiki, K. Tanaka	4. 巻 50
2. 論文標題 Bis(N,N'-(2-indanolyl))-1,5-diazacyclooctane as Unique Metal Ligand: Self-Assembly of Palladium Nanoparticles and Catalytic Reactivity on C-C Bond Formation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1097-1104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1055/s-0036-1590956	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Tsubokura, K. Vong, R. Sibgatullina, A. Kurbangalieva, K. Tanaka	4. 巻 48
2. 論文標題 Therapeutic in vivo synthetic chemistry: exploring on opportunity to activate drugs at specific sites in the body	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 219-220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 A. R. Pradipta, E. Saigitbatalova, A. Kurbangalieva, K. Tanaka	4. 巻 48
2. 論文標題 Acrolein detection by in vivo synthetic chemistry: unexplored reactivity of acrolein with azide	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Fujiki, S. Yano, T. Ito, Y. Kumagai, Y. Murakami, O. Kamigaito, H. Haba, K. Tanaka	4. 巻 51
2. 論文標題 One-pot three-component double-click method for synthesis of [67Cu]-labeled biomolecular radiotherapeutics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RIKEN Accel. Prog. Rep.	6. 最初と最後の頁 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計47件 (うち招待講演 19件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yixuan Lin, Kenward Vong, Tsung-che Chang, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In vivo prodrug activation using Au(III)-catalyzed hydroamination
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学 (兵庫県神戸市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsung-che Chang, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Towards in vivo gold (III)-catalyzed chemical glycosylation via intramolecular aglycone delivery
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学 (兵庫県神戸市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Peni Ahmadi, Yasuko Egawa, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In vivo kinetics of functionalized albumin in mouse
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学 (兵庫県神戸市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江田昌平、門田康弘、白須賢、田中克典
2. 発表標題 植物内でのオレフィンメタセシスを基盤としたエチレン検出
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学（兵庫県神戸市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Igor Nasibullin, Shohei Eda, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 N-Glycoconjugated albumin-Ru catalytic complex for localized drug synthesis
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学（兵庫県神戸市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuki Tsubokura, Kenward Vong, Peni Ahmadi, Yoichi Nakao, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Inhibition of tumor metastasis and proliferation by in vivo metal catalyzed reaction
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学（兵庫県神戸市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤木勝将、田中克典
2. 発表標題 トリフルオロボレートを用いた触媒的脱シリル化反応の開発と有機触媒修飾生体分子への利用
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学（兵庫県神戸市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ivan Smirnov, Regina Sibgatullina, Almira Kurbangalieva, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Tumor targeting by “high ordered” pattern recognition of N-glycocluster
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会、甲南大学（兵庫県神戸市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 「異分野融合ワークショップ」、奈良先端科学技術大学院大学（奈良県生駒市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学医療：創薬候補分子のルネッサンス
3. 学会等名 大日本住友製薬講演会、大日本住友製薬株式会社大阪研究所（大阪府大阪市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学医療
3. 学会等名 第42回白金シンポジウム、北里大学大村記念ホール（東京都港区）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 大正製薬講演会、大正製薬株式会社大宮総合研究所（埼玉県さいたま市）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ambara R. Pradipta、田中克典
2. 発表標題 実臨床合成化学：乳癌の術中断端迅速診断
3. 学会等名 第1回新学術「ケモコピキチン」班会議・第2回コピキチン研究会、東京大学武田先端知ビル武田ホール（東大浅野キャンパス）（東京都文京区）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yixuan Lin, Kenward Vong, Tsung-Che Chang, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In vivo prodrug activation using Au(III)-catalyzed hydroamination
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所（埼玉県和光市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsumasa Fujiki, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 One-pot three-component double click strategy for radiotheranostics
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所（埼玉県和光市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenward Vong, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Gold-catalyzed 2-ethynylbenzamide cyclization for anticancer drug release
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Igor Nasibullin, Shohei Eda, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 N-Glycoalbumin as carrier of transition metal catalyst
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Tsubokura, Kenward Vong, Sayaka Urano, Lin Yixuan, Tsuyoshi Tahara, Satoshi Nozaki, Regina Sibgatullina, Almira Kurbangalieva, Yasuyoshi Watanabe, Yoichi Nakao, Katsunori, Tanaka
2. 発表標題 In vivo gold catalyzed reaction using glycocluster as organ selective metal carrier
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsung-che Chang, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Chemical glycosylation in water via gold complex catalysis
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ivan Smirnov, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Synthesis of heterogeneous glycoclusters and investigation of glycan pattern recognition mechanism
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江田昌平、田中克典
2. 発表標題 生体内メタセシス反応を鍵とした蛍光イメージングによる植物でのエチレン検出
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Peni Ahmadi, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Cytotoxic studies of natural product precursors for therapeutic in vivo synthetic chemistry
3. 学会等名 東京糖鎖研究会(GlycoTOKYO2018)、理化学研究所(埼玉県和光市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム、京都テルサ(京都府京都市)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsumasa Fujiki, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Three-component-labeling click probes for molecular targeted radiotherapeutics
3. 学会等名 The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, リーガロイヤルホテル京都（京都府京都市）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenward Vong, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In Vivo Synthetic Chemistry: Overview and Future Outlook
3. 学会等名 日本化学会新領域研究グループ「有機合成化学を起点とするものづくり戦略」最終研究成果発表シンポジウム、ウェスティンホテル淡路（兵庫県淡路市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療！-哺乳動物内の精密有機合成化学が導く未来の創薬・医療-
3. 学会等名 Departemental Talk in Hokkaido University、北海道大学大学院水産科学函館キャンパス（北海道函館市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤木勝将、田中克典
2. 発表標題 診断治療を目指した生体分子の効率的標識プローブの開発
3. 学会等名 QiSS課題5進捗会議、大阪大学豊中キャンパス（大阪府豊中市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 薬を体の中でつくる！-合成化学が叶える未来の医療-
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018、タワーホール船堀（東京都江戸川区）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 第11回ChemBioハイブリットレクチャー、東京大学本郷キャンパス（東京都文京区）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Tsubokura, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In vivo gold catalyzed reaction using glycocluster as organ selective metal carrier
3. 学会等名 ケミカルブローブ合同合宿セミナー、メイプルイン幕張（千葉県幕張市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsung-che Chang, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Chemical glycosylation in water via gold complex catalysis
3. 学会等名 ケミカルブローブ合同合宿セミナー、メイプルイン幕張（千葉県幕張市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsumasa Fujiki, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 One-pot three-component double click strategy for radiotheranostics
3. 学会等名 ケミカルブローブ合同合宿セミナー、メイプルイン幕張（千葉県幕張市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 江田昌平、田中克典
2. 発表標題 アルブミン-ルテニウム触媒による生体内メタセシス反応の開発
3. 学会等名 ケミカルブローブ合同合宿セミナー、メイプルイン幕張（千葉県幕張市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療！-哺乳動物内の精密有機合成化学が導く未来の創薬・医療-
3. 学会等名 化学が先導するライフ・イノベーション - 医療・創薬研究の最前線 -、日本化学会7階ホール（東京都千代田区）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 10年後にやっと役立つ化学技術を！-体の中で薬を創る-
3. 学会等名 武蔵野市立小中学校教育研究会講演会、武蔵野市民文化会館（東京都武蔵野市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Igor Nasibullin, Shohei Eda, Shogo Nomura, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 N-Glycoalbumin as carrier of transition metal catalyst
3. 学会等名 37th Annual Meeting of Japanese Society of Carbohydrate Research、仙台国際センター（宮城県仙台市）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 患者を治療する哺乳動物内での「生体内貴金属触媒反応」
3. 学会等名 TKG技術交流イベント第17回助成金記念講演、日本工業倶楽部（東京都千代田区）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Therapeutic in vivo synthetic chemistry
3. 学会等名 29th International Carbohydrate Symposium, Universidade de Lisboa(Lisbon, Portugal)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuki Tsubokura, Kenward Vong, Sayaka Urano, Lin Yixuan, Tsuyoshi Tahara, Satoshi Nozaki, Regina Sibgatullina, Almira Kurbangalieva, Yasuyoshi Watanabe, Yoichi Nakao, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 In vivo gold catalyzed reaction using glycocluster as organ selective metal carrier
3. 学会等名 29th International Carbohydrate Symposium, Universidade de Lisboa(Lisbon, Portugal)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsunori Tanaka
2. 発表標題 Therapeutic in vivo synthetic chemistry
3. 学会等名 54th International Conference on Medicinal Chemistry, STRASBOURG CONVENTION & EXHIBITION CENTRE(Strasbourg, France) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katsumasa Fujiki, Katsunori Tanaka
2. 発表標題 One-pot three-component double click strategy for radiotheranostics
3. 学会等名 54th International Conference on Medicinal Chemistry, STRASBOURG CONVENTION & EXHIBITION CENTRE(Strasbourg, France)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 次世代の創薬戦略・生体内合成化学治療
3. 学会等名 第55回薬剤学懇談会研究会、シーサイドホテル舞子ピラ神戸(兵庫県神戸市)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生きている動物内での創薬研究・生体内合成化学治療
3. 学会等名 平成30年度前期(春季)有機合成化学講習会、日本薬学会長井記念ホール(東京都渋谷区)(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤木勝将、田中克典
2. 発表標題 診断治療を目指した生体分子の効率的標識プローブの開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第13回年会、東京医科歯科大学M&Dタワー（東京都文京区）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 第32回阪大医療組織工学フォーラム、大阪大学吹田キャンパス内銀杏会館（大阪府吹田市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 糖鎖の不均一による生体内パターン認識
3. 学会等名 「物質階層原理研究」と「ヘテロ界面研究」合同春合宿、かんぼの宿熱海本館（静岡県熱海市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中克典
2. 発表標題 生体内合成化学治療
3. 学会等名 Departemental Talk in Kyoto University、京都大学大学院工学研究科（京都府京都市）（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 K. Vong, K. Tanaka	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 127-161
3. 書名 Influence of Glycosylation Pattern on Protein Biodistribution and Kinetics In Vivo Within Mice (In Kinetic Control in Synthesis and Self-Assembly, M. Numata, S. Yagi and T. Hamura (eds))	

1. 著者名 K. Tanaka	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 131-163
3. 書名 Glycan Molecular Technology for Highly Selective In Vivo Recognition (In Molecular Technology, Life Innovation, Volume 2, H. Yamamoto and T. Kato (eds))	

1. 著者名 K. Fujiki, K. Tanaka	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Wiley	5. 総ページ数 -
3. 書名 RIKEN click reagent for protein labeling (e-ROS Encyclopedia of reagents for organic synthesis)	

1. 著者名 田中克典	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本糖質科学コンソーシアム	5. 総ページ数 189-191
3. 書名 ラベル化糖鎖を用いた診断とイメージング (未来を創るグライコサイエンスー我が国のロードマップー (日本糖質科学コンソーシアム))	

〔産業財産権〕

〔その他〕

アスタチン-211の実用的な標識法の開発 - 線がん治療の実用化に向けて進展 -
http://www.riken.jp/pr/press/2019/20190118_3/
理研クリック試薬の誕生 - 生物学的製剤による医療診断に有効な標識・複合化試薬を開発 -
http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180223_2/
がんを糖鎖のパターンで識別 - 生体内でがんの「顔」認証が可能な時代へ -
http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180704_1/
マウス内で金属触媒によるカップリング反応 - 副作用のない薬の実現へ -
http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180628_1/

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
--	---------------------------	-----------------------	----