

機関番号：14401
 研究種目：若手研究（A）
 研究期間：2007～2010
 課題番号：19681024
 研究課題名（和文）高速アザ電子環状反応による PET イメージング法の開発と糖鎖付加機能性高分子の創成
 研究課題名（英文）Development of PET Imaging through Rapid Azaelectrocyclization and Oligosaccharide-Engineered Functional Macromolecules
 研究代表者
 田中 克典（TANAKA KATSUNORI）
 大阪大学・大学院理学研究科・助教
 研究者番号：00403098

研究成果の概要（和文）：アザ電子環状反応を基盤とした高速標識プローブを開発した後、様々なペプチドやタンパク質の PET や非侵襲的蛍光イメージングに成功した。次いで、*N*-結合型糖鎖の汎用的固相合成法を確立した後、生体内での“糖鎖多価効果”を疑似化するために、効率的な糖鎖クラスター調製法やタンパク質や生細胞に対する糖鎖導入法を開発した。さらに、これら *N*-結合型糖鎖クラスターや糖鎖付加工細胞を用いて、糖鎖構造に依存する生体内分布や臓器／癌への選択的集積、または排出過程の相違を可視化することに成功した。

研究成果の概要（英文）：Efficient labeling of peptides, proteins, and antibodies were developed based on the rapid azaelectrocyclization, and the method was applied to the PET and the noninvasive fluorescence imaging. General solid-supported synthesis of *N*-glycans was established and their dendrimer-type clusters, mimicking the “glycan multivalency effects” in vivo, were efficiently prepared by his own “self-activating” Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. Modification of the proteins and/or the living cell surfaces by *N*-glycans were also established by rapid azaelectrocyclization. PET and noninvasive fluorescence imaging successfully visualized the trafficking of *N*-glycoclusters and *N*-glycan-engineered living cells to the specific organs and/or tumors implanted in living animals.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,000,000	3,000,000	13,000,000
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2010年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
総計	20,100,000	6,030,000	26,130,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：アザ電子環状反応、PET、標識化、イメージング、糖鎖

1. 研究開始当初の背景

PET (Positron Emission Tomography) や MRI (Magnetic Resonance Imaging)、もしくは一部の蛍光によるイメージングは、生物を生きたまま、無侵襲、経時的に体内の解剖学的情報を得ることができ、生理医学および臨床医学分野において最近大きな注目を集めている。特に放射線標識を基盤とする PET 法では直

接医薬・臨床への応用が可能であるが、現状では低分子生理活性分子、例えば、[F-18]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) の使用に限られている。このため、医療診断レベル・実用的な民間治療技術の確立を視野に入れた、より一般的な生体高分子の放射線核種標識および取り扱い技術の開拓が強く求められ、国内外の多くのグループによって検討が開始されていた。生体高分子の標識化法と

しては、タンパク質に発現したアジ化フェニルアラニンに対する[2+3]反応(Sharpless click 反応)やシュタウディンガー反応を用いた化学的標識化法が開発されていた。しかし、これらの反応は触媒、加熱、または長時間を必要とし不安定な生体分子に対して一般的とは言えず、さらに反応基質の利用範囲も限られていた。一方、標的タンパクにレセプタータンパク質を遺伝子操作で発現し、これに対して選択的標識化を行う生化学的手法も盛んに検討されていたが、実際の系で利用された例は少なかった。“誰にでも実施できる”一般的手法であるとは言いがたい。このように、様々な機能性生体高分子に一般的な標識化は、化学的および生化学的両観点から見ても、まだ多くの検討の余地を残していた。

このような背景のもと研究代表者らは、合成有機化学者からのアプローチとして、従来用いられてきた標識化法に代わる新たな有機反応を種々探索・検討してきたが、これまでにある種の共役アルデヒド化合物が加水分解酵素であるホスホリパーゼ A₂ のリジン残基を非常に速やかに、しかも選択的に修飾して環状化合物を与えることを見出していた。室温、5分以内で水中でも定量的に進行する電子環状反応はこれまでに全く報告例のない異常な反応であり、研究開始当時において研究代表者は、この高速アザ電子環状反応の新奇な反応性について有機合成化学の観点から解明すると共に、窒素原子を含む天然物合成における効率的かつ有用な合成戦略の一つとして世界に先駆けて開発していた。

そこで更なる展開として、本高速協奏反応を、PET に代表されるイメージング法のための新たな生体分子修飾技術として利用すべく本研究に着手した。この“超高速電子環状反応”による生体分子修飾イメージングが確立されれば、PET 法のみ限定されず、Gd(III)-DOTA などを常磁性金属種として用いる MRI、および蛍光イメージングへの応用も容易に可能となり、医療現場におけるその広い適応範囲に大きな期待が寄せられる。このような経緯で本研究を着想した。

2. 研究の目的

本研究では独自に開発した“超高速アザ電子環状反応”による迅速修飾法を用いて、(1) 水中での生体分子アミノ基選択的な高速放射線標識化法を開発する。次いでこれを用いて (2) ペプチド、タンパク質、および極微量の貴重なモノクロナール抗体のリジン残基選択的修飾による PET イメージング、さらにはこれまで単糖を除いてほとんど例のない糖鎖の PET イメージングを実施する。このように、オリジナルの迅速修飾反応を活

用して、非常に取り扱いにくい短寿命放射線中間体を単離することなく PET イメージングへと導き、生体内現象解明、ならびに診断技術に貢献する新たな一般的方法論を確立する。またこれらの結果を基に、(3) 申請者らが独自の合成技術により構築する合成糖クラスター分子や天然糖タンパク質または合成糖ペプチドライブラリー(アスパラギン結合型)の中から、PET イメージングを指標にして癌や炎症部位へのターゲティングを実施する。糖タンパク質またはペプチドに関しては、対応するペプチドや糖鎖部分自体の PET 集積挙動と比較することにより、糖鎖部分の新しい機能を見出す。すなわち、糖鎖を付加させることにより、全く新たな機能を有する高分子や人工糖ペプチドの探索・創成技術を開発する。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、まず、

(1) 超高速アザ電子環状反応を用いた各種陽電子放出単寿命放射線金属(配位子)、蛍光、あるいは常磁性金属の標識化プローブを開発し、この方法を用いた PET イメージングを実施する。次いで、

(2) ライブラリー合成に適応可能な汎用的な N-結合型糖鎖の固相合成法を確立する。さらに、生体内での糖鎖の“多価効果”を有効に活用して、効率的なイメージングを行うために、

(3) N-結合型糖鎖クラスタープローブを開発する。これら様々な N-結合型糖鎖クラスターの PET や非侵襲的蛍光イメージングを実施して、糖鎖構造に起因する体内排出過程や臓器選択的な集積、あるいは正常モデルと癌モデルとの動態の相違を可視化する。一方、(4) タンパク質や生細胞に対して高速アザ電子環状反応を用いて N-結合型糖鎖を導入し、この糖鎖付加人工タンパク質や人工細胞の生体内イメージングを行う。

以上の検討によって、糖鎖導入による生体分子や細胞の機能変化を解析するとともに、新しい機能を持つ人工分子や細胞をアザ電子環状という有機合成反応によって創製する。以下に、その詳細な方法と成果について記述する。

4. 研究成果

(1) 超高速アザ電子環状反応を用いた標識化プローブの開発と PET イメージング: まず標識プローブの効率的合成法を確立すべく、Meldal/Sharpless のクリック反応や¹⁸F-B アート錯体などを活用した様々な合成法を検討した結果、最終的に Stille カップリングを鍵反応とした新規合成法を開発した。その後、

ソマトスタチンなどのペプチド、または TNF- α や TGF- β 3 などの極微量サイトカインに対して、短時間 (10~30分)、 10^{-8} M の濃度 (サンプル量: ~100ng) でほぼ定量的に DOTA 標識することに成功した。さらに抗 EGFR 抗体に対しても同様に DOTA リガンドで標識を施し、放射性金属核種として ^{68}Ga を導入した後、マウスに移植した癌細胞を標的とした PET イメージングを行った。その結果、マウス血中内では、抗 EGFR 抗体の素早い分解が見られたものの、癌組織における集積を観察することに成功した。

一方、DOTA 配位子は MRI によるイメージングの配位子としてもよく利用されていることから、生体高分子に対する同手法を用いた希土類金属の導入を検討した。その結果、まず当該プローブに対して Gd(III)を導入した後、酸化、リジン残基への電子環状反応を経て、生体分子を一挙に標識化することに成功した。一方、同様の手法を用いて、蛍光基を導入したプローブの開発とそのリジン残基への高速・低濃度での標識化にも成功し、高速アザ電子環状反応による標識化法を一般化させた。

(2) N-結合型糖鎖の固相合成法の確立: 本研究では、N-結合型糖タンパク質糖鎖 (N-結合型糖鎖) を主なトレーサーとして PET 実験を計画したが、固相法による様々な糖鎖の供給法を検討した。その結果、*JandaJel*TM を担体として順次固相上に効率的なグリコシル化反応を実現することにより、シアル酸を有する初めての複合型 N-結合型糖鎖の固相合成に成功した。さらに本法を一般化させることを意図して、まずは固相合成に先立って、還元末端にアスパラギン残基、およびフコースやシアル酸を含む、天然から単離することが難しい複合型 N-結合型糖鎖の液相合成を初めて達成した。さらに、ライブラリー合成を指向したこれら糖鎖の固相合成への展開を図った。

(3) N-結合型糖鎖クラスタープローブの開発と PET や非侵襲的蛍光イメージング: 糖鎖多価効果を効果的に利用して、天然や合成糖鎖を効率良く特定器官や癌細胞に集積させることを意図して、N-結合型糖鎖のクラスター調製法を検討した。末端にアセチレン基を有するポリリジン型 dendrimer に対して、研究代表者が開発したヒスチジンを活性化基とする自己活性化型 Huisgen 環化反応を実施した。その結果、簡単な単糖や二糖構造だけではなく、N-結合型糖鎖のような複雑な構造を持つ 11 糖においても、室温、40分で定量的に 16 分子をクラスター化させることに成功した。このように調製した糖鎖クラスターは、末端にリジン残基を持つように設計した。そこで、(1) で開発した標識法を用いて

[^{68}Ga]-DOTA で短寿命放射線標識化を行った。まずアザ電子環状反応を用いて糖鎖クラスターを DOTA で標識した後、 ^{68}Ga の導入と HPLC での精製を経て迅速に放射線標識化することができた。一方、同様にアザ電子環状反応を用いて蛍光標識化し、これを正常マウスや担癌マウスに導入して、様々な N-結合型糖鎖ライブラリーの PET イメージングやターゲティングを実施する基盤を築いた。

次いで、天然から誘導した複合型 N-結合型糖鎖の非侵襲的イメージングを行った結果、2 次リンパ器官として重要な脾臓に選択的に取り込まれるクラスターを初めて見出すとともに、シアル酸糖鎖構造による胆嚢、または腎臓を経た代謝過程の相違を可視化することに成功した。一方、マウス正常モデルと DLD-1 (大腸腺癌株) を移植した癌モデルにおいて、それらのインビボダイナミクスを非侵襲的に比較した。その結果、2 者のモデル間で著しい集積やトラフィッキングの相違を観察することに成功し、癌のトレーサーとなる N-結合型糖鎖クラスターを見出した。

(4) N-結合型糖鎖付加人工タンパク質、および人工細胞の創成とインビボイメージング: タンパク質や生細胞に対して、超高速アザ電子環状反応と Staudinger ライゲーションを併用して用いることにより、ビオチン分子や N-結合型糖鎖を効率的に導入することに成功した。また、銅触媒下における Huisgen 環化反応との併用によるプロトコルも完成させ、糖鎖付加タンパク質や細胞の動態変化を PET や蛍光インビボイメージングにより検証する基礎を築いた。

そこで、Wild-type のマウスから抽出したリンパ球の表層上に対して、超高速アザ電子環状反応を用いて、シアル酸を持つ 2 分岐複合型 N-結合型糖鎖を効率的に導入した。さらに、このリンパ球に対して、同様にアザ電子環状反応を用いて蛍光標識すると共に、DLD-1 (大腸腺癌株) を移植した癌モデルにおいて非侵襲的な蛍光イメージングを行った。その結果、リンパ球の表層に対して化学的に N-結合型糖鎖でエンジニアリングすることにより、癌を認識する人工細胞を有機合成化学的に創製することに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- (1) K. Tanaka, E. R. O. Siwu, K. Minami, K. Hasegawa, S. Nozaki, Y. Kanayama, K. Koyama, C. W. Chen, J. C. Paulson, Y. Watanabe, K. Fukase, Positron Emission Tomography (PET) and Fluorescence Imaging of Dendrimer-type N-Glycan Clusters:

Remarkable Structural Dependency of Oligosaccharides on In Vivo Dynamics, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 8195-8200 (2010). [査読有]

- (2) **K. Tanaka**, K. Minami, T. Tahara, E. R. O. Siwu, K. Koyama, S. Nozaki, H. Onoe, Y. Watanabe, K. Fukase, A Combined 6π -Azaelectrocyclization/Staudinger Approach to Protein & Cell Engineering: Non-Invasive Tumor Targeting by *N*-Glycan-Engineered Lymphocytes, *J. Carbohydr. Chem.*, **29**, 118-132 (2010). [査読有]
- (3) **K. Tanaka**, K. Minami, T. Tahara, Y. Fujii, E. R. O. Siwu, S. Nozaki, H. Onoe, S. Yokoi, K. Koyama, Y. Watanabe, K. Fukase, Electrocyclization-Based Labeling Allows Efficient In Vivo Imaging of Cellular Trafficking, *ChemMedChem*, **5**, 841-845 (2010). [査読有]
- (4) **K. Tanaka**, K. Fukase, Renaissance of Traditional Organic Reactions under Microfluidic Conditions: A New Paradigm for Natural Products Synthesis, *Org. Process Res. Dev.*, **13**, 983-990 (2009). [査読有]
- (5) **K. Tanaka**, Y. Fujii, H. Tokimoto, Y. Mori, S. Tanaka, G.-m. Bao, E. R. O. Siwu, A. Nakayabu, K. Fukase, Library-directed Synthesis of *N*-Glycans: Synthesis of Sialic Acid-containing Complex-type *N*-Glycan on Solid-supports, *Chem. Asian J.* **4**, 574-580 (2009). [査読有]
- (6) **K. Tanaka**, K. Fukase, PET (Positron Emission Tomography) Imaging of Biomolecules Using Metal/DOTA Complexes: A New Collaborative Challenge by Chemists, Biologists, and Physicians for Future Diagnostics and Exploration of In vivo Dynamics, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 815-828 (2008). [査読有]
- (7) **K. Tanaka**, T. Masuyama, K. Hasegawa, T. Tahara, H. Mizuma, Y. Wada, Y. Watanabe, K. Fukase, A Submicrogram-scale Protocol for Biomolecule-based PET Imaging via Rapid 6π -Azaelectrocyclization: First Visualization of Sialic Acid-dependent Circulatory Residence of Glycoproteins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 102-105 (2008). [査読有]

[学会発表] (計 150 件)

[代表的な招待講演のみ記載]

- (1) **田中克典**, 効率的結合形成反応から始まるシンセティックバイオロジーの新戦略, 「生体分子の化学」シンポジウム, 独立行政法人理化学研究所, Host: 伊藤幸成主任 (Jan 21st, 2011)
- (2) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural

Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, Georgia State university, Atlanta, Host: Professor Binghe Wang (Nov 18th, 2010)

- (3) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Departments of Chemistry and Medicinal Chemistry, University of Michigan, Michigan, Host: Anna Mapp (Nov 16th, 2010)
- (4) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, The University of Toledo, Ohio, Host: Kana Yamamoto (Nov 15th, 2010)
- (5) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Wayne State university, Detroit, Host: Professor Zhongwu Guo (Nov 12nd, 2010)
- (6) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at North Carolina State university, North Carolina, Host: Christian Melander (Nov 10th, 2010)
- (7) **田中克典**, New strategy from synthetic chemistry & molecular imaging, *Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology*, 2nd Annual Conference for Asian Communicationsof Glycobiology and Glycotechnology, 台湾, (Oct 29th, 2010)
- (8) **田中克典**, 実用的合成を指向したマイクロフロー反応の適応範囲と可能性: 生理活性天然物の合成を例として, 塩野義製薬株式会社セミナー, 大阪 (Oct 12th, 2010)
- (9) **田中克典**, 非侵襲的イメージングを用いたタンパク質、細胞、およびデンドリマー上の *N*-結合型糖鎖の機能解析 -*N*-結合型糖鎖による非侵襲的イメージングとターゲティング-, 第59回高分子討論会, 北海道大学 (Sep 15th, 2010)
- (10) **田中克典**, 革新的結合形成反応の糖鎖科学への応用: マイクロフロー/固相合成システムによる *N*-結合型糖鎖の合成と非侵襲的イメージング, 財団法人野口研究所セミナー, 東京, Host: 水野真盛研究員 (May 28th, 2010)
- (11) **田中克典**, STELLA⁺標識キットの開発と生体内イメージング, (株)キシダ化学セミ

- ナー, 兵庫, (May 12th, 2010)
- (12) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Center for Chemical Methodology and Library Department, Boston University, Host: Professor John A. Porco Jr. (Mar 3rd, 2010)
- (13) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Radiology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, Host: Dr Jason S. Lewis (Mar 1st, 2010)
- (14) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, Host: Professor Gregory Verdine (Feb 26th, 2010)
- (15) **田中克典**, タンパク質および細胞上での革新的な化学反応を基盤とする糖鎖関連物質の非侵襲的イメージング, 第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 千里ライフサイエンスセンター, 大阪, (Dec 7th, 2009)
- (16) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, The University of Illinois at Chicago, Host: Professor Daesung Lee (Sep 1st, 2009)
- (17) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, University of Minnesota, Host: Professor Christopher J. Douglas (Aug 27th, 2009)
- (18) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry and Molecular Biology, NDSU North Dakota State University, Host: Professor Gregory R. Cook (Aug 25th, 2009)
- (19) **田中克典**, マイクロフロー反応を鍵とする生理活性天然物の実用的合成戦略, 有機合成化学春季講習会, 日本薬学会会長記念ホール, 東京, (Jun 18th, 2009)
- (20) **田中克典**, 超高速 6 π -アザ電子環状反応を用いた生体高分子標識化法の開発とPET イメージングへの応用, 日本薬学会第129年会 有機合成の若い力, 京都国際会議場 (Mar 26th, 2009)
- (21) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, Michigan State University, Host: Professor Babak Borhan (Mar 13th, 2009)
- (22) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, The University of Chicago, Host: Professor Hisashi Yamamoto (Mar 12th, 2009)
- (23) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, CUNY - Hunter College, Host: Professor Akira Kawamura (Mar 11th, 2009)
- (24) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, University of Wisconsin at Madison, Host: Professor Richard P. Hsung (Mar 9th, 2009)
- (25) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, New York University (NYU), Host: Professor James W. Canary (Mar 6th, 2009)
- (26) **田中克典**, “化合物”ではなく“有機反応”を駆使したケミカルバイオロジー, 理化学研究所, 第8回ケミカルバイオロジー領域研究会, 和光, Host: 谷口直之教授 (Jan 28th, 2009)
- (27) **田中克典**, “化合物”ではなく“有機反応”を駆使したケミカルバイオロジーの新戦略, 平成20年度「戦略的大学連携支援事業」先端科学セミナー京都 ケミカルバイオロジーシンポジウム, 京都府立大学, 京都, Host: 椿一典教授 (Dec 15th, 2008)
- (28) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6 π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, University of Pennsylvania, Host: Professor Jeffrey Bode (Nov 18th, 2008)
- (29) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural

Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Chemistry, Columbia University, Host: Professor Koji Nakanishi and Professor Nina Berova (Nov 17th, 2008)

- (30) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Molecular & Medical Pharmacology, UCLA, Host: Professor Hsian-Rong Tseng (Nov 10th, 2008)
- (31) **田中克典**, 革新的電子環状反応による生体高分子の標識化とインビボイメージング, (財) サントリー生物有機科学研究所セミナー, Host: 楠本正一 所長 (Oct 21th, 2008)
- (32) **田中克典**, A New Strategy in Synthetic Biology: From Enzyme Inhibition, Natural Products Synthesis to PET Imaging by 6π -Azaelectrocyclizations, Departmental Seminar at Department of Organic Chemistry and Biochemistry, Laboratory for Stereoselective Catalysis and Biocatalysis, Rudjer Boskovic Institute, Croatia, Host: Professor Vitimir Sunjic and Professor Marin Roje (Sep 16th, 2008)
- (33) **田中克典**, 酵素阻害機構に学ぶアザ電子環状反応の開発と天然物合成および生体内イメージング, 東京農工大学工学部セミナー, Host: 長澤和夫 教授 (July 18th, 2008)
- (34) **田中克典**, 高速アザ電子環状反応を用いたケミカルバイオロジー研究, 早稲田大学理工学部セミナー, Host: 中尾洋一 教授 (May 8th, 2008)
- (35) **田中克典**, マイクロ反応を用いた新合成戦略, 和歌山県工業技術センターセミナー, Host: 森一 研究員 (Feb 8th, 2008)

[図書] (計 10 件)

- (1) **K. Tanaka**, K. Fukase, Chemical Approach to A Whole Body Imaging of Sialo-N-linked Glycans, In R. Gerardy-Schahn, P. Delannoy, and M. von Itzstein (eds) Topics in Current Chemistry volumes, SialoGlyco Chemistry and Biology, in press 未定 (2011). [査読有]
- (2) **K. Tanaka**, K. Fukase, Oligosaccharide Synthesis on Solid-supports, In P. Toy (ed) Solid-Phase Organic Synthesis Book. Wiley, in press 未定 (2011). [査読有]
- (3) **K. Tanaka**, Y. Fujimoto, S. Tanaka, Y. Mori, K. Fukase, Combinatorial Methods in Oligosaccharide Synthesis, In B. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (eds) Glycoscience. Springer, Berlin, in press 未定 (2011). [査読有]
- (4) **K. Tanaka**, K. Fukase, Polymer-supported

and Tag-assisted Methods in Oligosaccharide Synthesis, In B. Fraser-Reid, K. Tatsuta, J. Thiem (eds) Glycoscience. Springer, Berlin, in press 未定 (2011). [査読有]

- (5) **田中克典**, 深瀬浩一, 糖鎖のインビボバイオイメージング, 正田晋一郎, 稲津敏行 監修, 株式会社シーエムシー出版, 複合糖質の化学と最新応用技術, 235-244 (2009). [査読有]

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: リジンデンドリマー型糖鎖クラスターの製造法とその応用

発明者: 深瀬浩一、**田中克典**、渡辺恭良、小山幸一

権利者: 国立大学法人大阪大学、独立行政法人理化学研究所、キシダ化学株式会社

種類: PCT/JP2009

番号: 080637

出願年月日: 2009年3月27日

国内外の別: 国内

名称: 新規ヘキサトリエン- β -カルボニル化合物

発明者: 深瀬浩一、**田中克典**、渡辺恭良、長谷川功紀、田原強

権利者: 国立大学法人大阪大学、独立行政法人理化学研究所

種類: PCT/JP2008

番号: 051871

出願年月日: 2008年2月5日

国内外の別: 国外

[その他]

ホームページ等

[代表的な報道]

1. 科学新聞 (2010年6月4日)
2. 読売新聞 (2010年5月21日)
3. 読売新聞 (HP) (2010年5月21日)
4. 神戸新聞 (HP) (2010年5月20日)
5. 日経プレスリリース (HP) (2010年5月20日)
6. 朝日新聞 (2010年5月18日)
7. 日経プレスリリース (HP) (2010年4月19日)
8. 化学工業日報 (2009年6月22日)
9. (株) キシダ化学ホームページ (2008年4月1日)
10. 理化学研究所ホームページ (2008年4月1日)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 克典 (TANAKA KATSUNORI)

大阪大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 00403098