

田中生体機能合成化学研究室

主任研究員 田中 克典 (Ph.D.)



(0) 研究分野

分科会: 化学、生物

キーワード: 分子イメージング、診断・治療、生物活性分子、糖鎖、生体内合成化学治療

(1) 研究背景と研究目標

有機合成化学の分野では、様々な効率的結合形成反応が開発されていますが、これを生体内や細胞内での標識、あるいは機能性分子の複合化のために積極的に利用する試みは非常に限られています。私達は、生体内アミンに由来する共役イミン誘導体の「見過ごされてきた新奇な反応性」を、生体内アミンが関与する真の生物活性構造をヒントにして、有機合成化学的に再開拓しています。また、これらの反応が生体内で実際に進行していることを証明し、その反応性が持つ「生物学的意義」を解明します。さらにこれら新奇反応を逆に利用して、生きている動物内での生物活性分子の多段階合成にチャレンジします。例えば、私達が「生体内合成化学治療」と呼ぶ方法で、血中内や標的臓器上で反応や試薬開発を行い、ある時間枠にピンポイントで生物活性天然物や薬剤を直接動物内で合成して治療の実現を目指します。このために、糖鎖分子が生体内で行っている複雑な「パターン認識機構」を分子イメージング法により初めて解析するとともに、これを生きている動物内の目的部位に対して、様々な分子を自由自在にターゲティングするために積極的に活用しています。

(2) 2019年度成果と今後の研究計画(中長期計画2025年度まで)

1. 体内での金属触媒反応による治療

我々は、糖鎖クラスターの「パターン認識」という技術を使用し、まるで携帯画面が同じような顔の中から特定の人物だけを識別するように、体内のたくさんの細胞の中から特定の細胞を高度に認識することに成功した。さらに、この糖鎖クラスターを金属触媒の「運び屋」として用いることで、体内の特定の細胞やがん細胞に触媒を迅速・安全に運搬し、その場で金属触媒反応を起こして治療することに成功した(図1)。世界で唯一、体内で実施できる金属触媒反応の技術を用いて、体内で様々な生物活性天然物や薬剤を自在に合成することを目指す。

2. がんで生産される毒性物質を診断薬に変える

がんで大量に生産される毒性のアクロレインを体内で直接、有機合成化学により診断薬に変換することに成功した。乳がんの手術中に患者さんから取り出したがん組織の中で、複数の有機合成反応を迅速に実施することで、5分でがんの種類まで判別することに成功した(図2)。Click-To-Release法と名付けたこの方法は既に臨床研究にも成功し、乳がんの患者さんを救う画期的な方法として実用化を目指している。さらに、がんで発生する様々な有機合成化学の原料として用いて、体内で診断や治療に有用な分子を創り出すことを目指す。

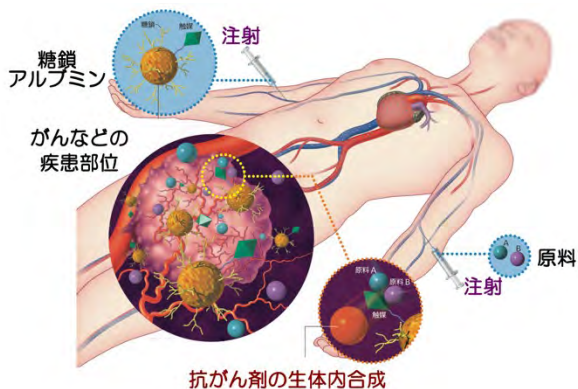


図1 がんでの選択的な金属触媒反応と治療

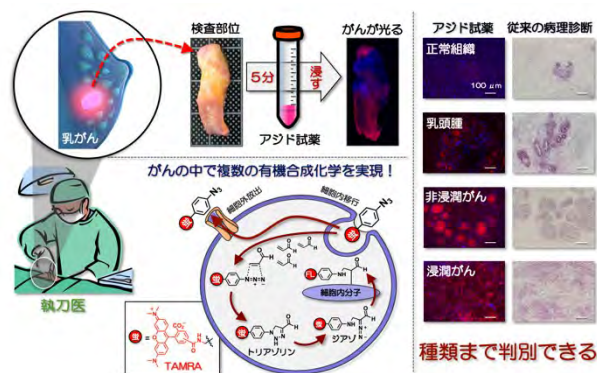


図2 ヒト乳がんでの有機合成化学による迅速・簡便な術中診断

(3) 研究室メンバー

(2019年度)

(主任研究員)

田中克典

(基礎科学特別研究員)

Ambara Pradipta、Kenward Vong

(特別研究員)

藤木勝将、野村昌吾、Ahmadi Peni、

Igor Nasibullin、Tsong-che Chang、

山本智也、中村佳代

(テクニカルスタッフ)

浦野清香、藤井素子

(客員研究員)

田村理、村瀬健文、盛本浩二

(研究パートタイマー)

江河泰子、岸本有沙

(アシスタント)

小原雅代

(4) 発表論文等

1. “An artificial metalloenzyme biosensor can detect ethylene gas in fruits and Arabidopsis leaves”, K. Vong, S. Eda, Y. Kadota, I. Nasibullin, T. Wakatake, S. Yokoshima, K. Shirasu, K. Tanaka, **Nature Commun.**, 10, 5746 (2019).
2. “Biocompatibility and therapeutic potential of glycosylated albumin artificial metalloenzymes”, S. Eda, I. Nasibullin, K. Vong, N. Kudo, M. Yoshida, A. Kurbangalieva, K. Tanaka, **Nature Catal.**, 2, 780-792 (2019).
3. “Cascade reaction in human live tissue allows clinically applicable diagnosis of breast cancer morphology”, 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, **Adv. Sci.**, 6, (2019).
4. “²¹¹At-Labeled immunoconjugate via a one-pot three-component double click strategy: Practical access to α -emission cancer radiotherapeutics”, K. Fujiki, Y. Kanayama, S. Yano, N. Sato, T. Yokokita, P. Ahmadi, Y. Watanabe, H. Haba, K. Tanaka, **Chem. Sci.**, 10, 1936-1944 (2019).
5. “The core fucose on an IgG antibody is an endogenous ligand of Dectin-1”, Y. Manabe, R. Marchetti, Y. Takakura, M. Nagasaki, W. Nihei, T. Takebe, K. Tanaka, K. Kabayama, F. Chiodo, S. Hanashima, Y. Kamada, E. Miyoshi, H. P. Dulal, Y. Yamaguchi, Y. Adachi, N. Ohno, H. Tanaka, A. Silipo, K. Fukase, A. Molinaro, **Angew. Chem. Int. Ed.**, 58, 18697-18702 (2019).

Supplementary

田中主任研究員は東京工業大学・物質理工学院・応用化学系とのクロスアポイントメント制度のもとに研究を行っている。また、理研・ロシアカザン大学との連携研究室、ならびに理研バトンゾーンプログラム・糖鎖ターゲティング研究チームを含めた4研究室の緊密な連携のもとに研究を進めている。



理研開拓研・田中生体機能合成化学研究室



東工大・物質理工・応化・田中克典研究室



理研/ロシアカザン大・生体機能化学研究室



理研バトンゾーンプログラム・糖鎖ターゲティング研究チーム

Laboratory Homepage

https://www.riken.jp/research/labs/chief/biofunct_synth_chem/index.html

<http://www.apc.titech.ac.jp/~noritanaka/>