

## 糖鎖構造制御分子のゴルジ体送達法の開発

代表研究者 真鍋 良幸  
大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 助教

### 研究要旨

細胞内には、核、小胞体、ゴルジ体、ミトコンドリアといった多くの細胞内小器官（オルガネラ）が存在する。オルガネラは、生体膜を隔てて化学環境を区別化し、それぞれ異なる生体反応を行う。ゴルジ体は糖鎖付加工場とも呼ばれ、タンパク質の糖鎖修飾において中心的な役割を果たす。ゴルジ体内では、糖転移酵素が、糖ヌクレオチドを基質として糖を一つずつ付加する。タンパク質の60%以上は糖鎖による翻訳後修飾を受けており、その構造に基づき、発生、免疫、がん化など多くの生命現象を制御する。コアフコースはN-グリカンの還元末端のN-アセチルグルコサミンに付加したフコースで、 $\alpha$ -1,6-フコシルトランスフェラーゼ（FUT8）により形成され、がんや免疫調節に関わるさまざまな活性を持つ。本研究では、コアフコースの活性制御を目指し、FUT8阻害剤の開発を検討した。加えて、この化合物のゴルジ体への送達も検討した。

ハイスループットスクリーニング（HTS）により、FUT8阻害剤を探索した。まず、HTS系を構築し、これを用いて約30000化合物をスクリーニングした。その結果、8個のFUT8阻害剤を得ることができた。興味深いことにこの阻害剤のうち5個の化合物が共通の構造を持っており、これをFUT8阻害剤のファーマコフォアと考え、これをもとに構造活性相関研究を進めることで、 $IC_{50}$ が $10^{-6}$ M程度のFUT8阻害剤の創製に至った。さらに、その作用機構を精査したところ、発見したFUT8阻害剤はコバレントドラッグとして機能していることを見出した。本研究で開発したFUT8阻害剤は細胞系においてもFUT8の活性を有意に抑えることができた。

また、申請者は薬剤のゴルジ体への送達を検討した。本手法のプルーフオブコンセプトを示すために、蛍光基のゴルジ体送達を検討したところ、期待通り、ゴルジ体選択的染色に成功した。さらに、上記で開発したFUT8阻害剤や抗体のゴルジ体送達も検討した。