

化学合成糖鎖で 筋ジストロフィーを治す

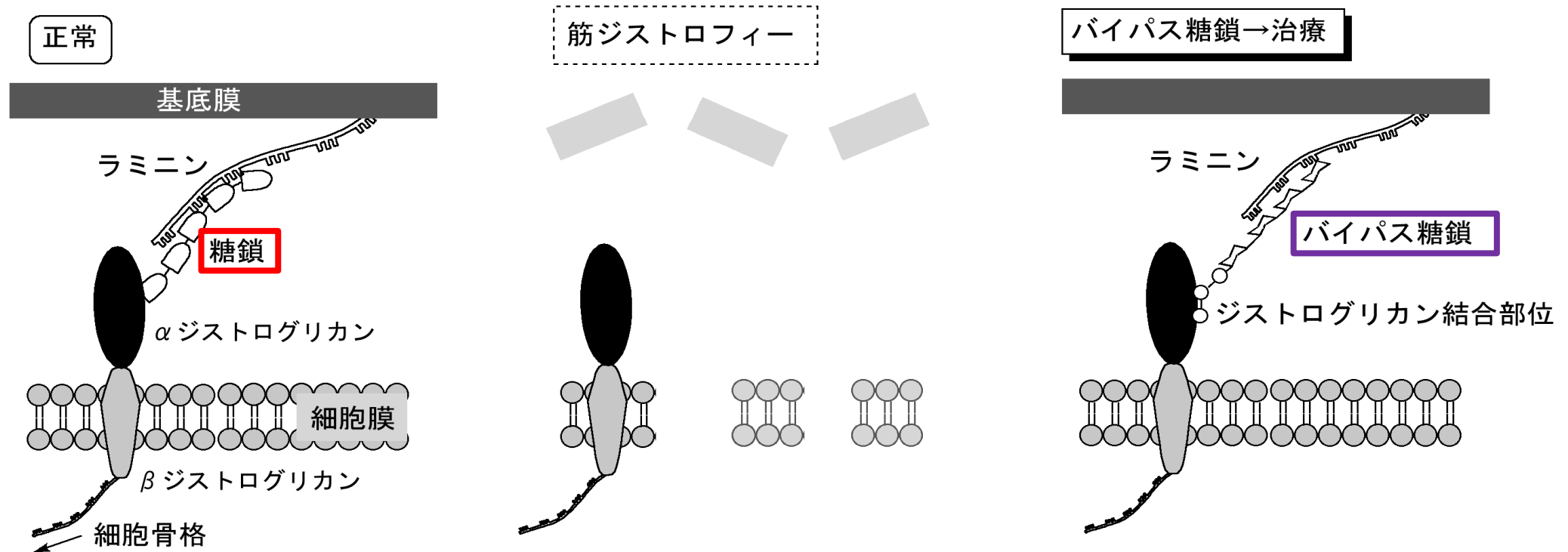
鳥取大学 農学部 生命環境農学科
教授 田村純一

令和3年3月2日

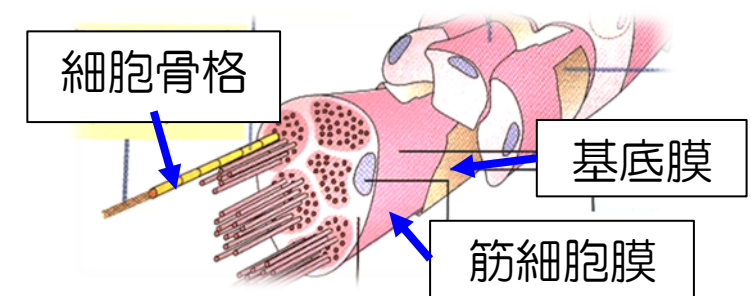
従来技術とその問題点

- **筋ジストロフィー症**（指定難病113）の原因は遺伝子異常。
- 有病率：10万人あたり20人前後
- 進行を遅らせる薬剤はあるが、**根本的治療薬はない**。
- 遺伝子治療による治療は全ての患者に適応できるとは限らない（不適合の場合がある）。

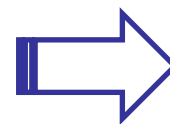
糖鎖異常による筋ジストロフィー発症のメカニズム



α DG (ジストログリカン) の糖鎖異常が
原因の疾患群
= α ジストログリカノパチー

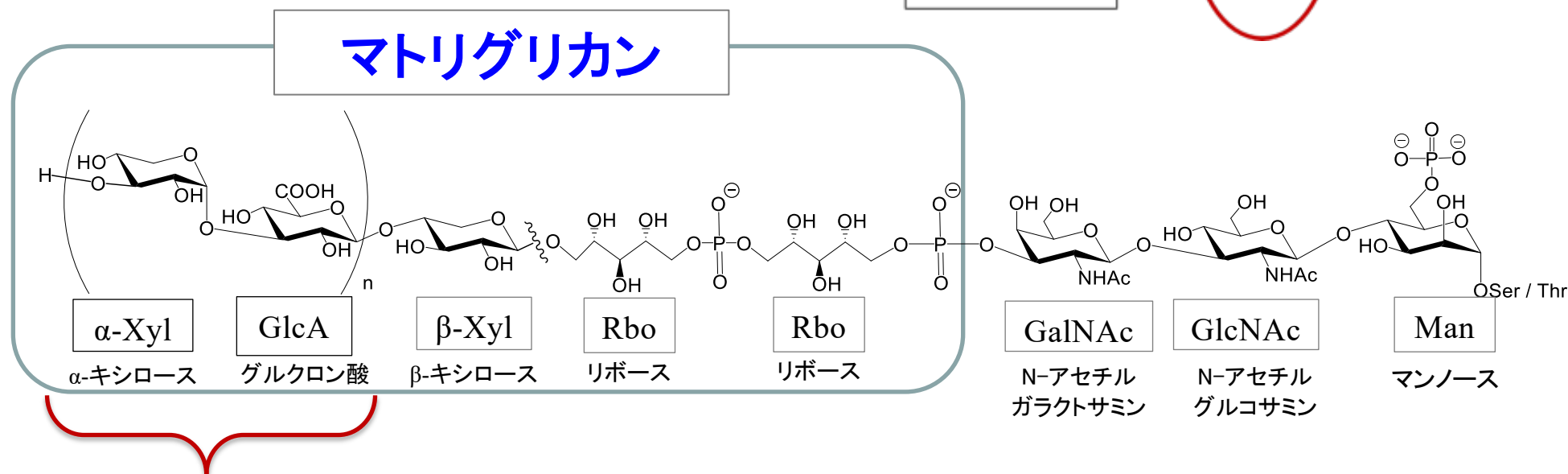
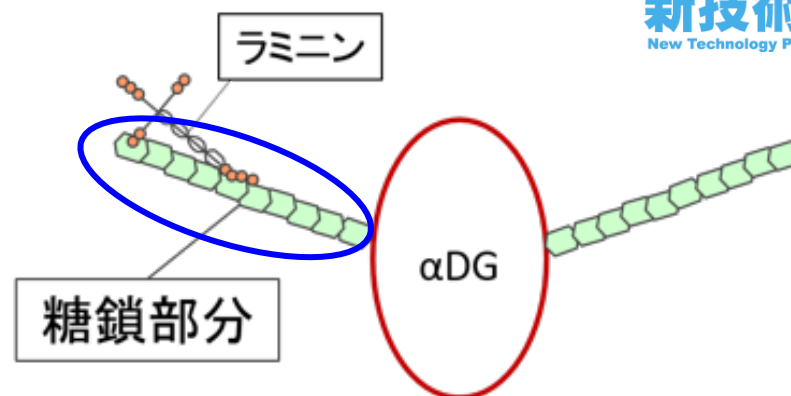


糖鎖が発症の要因に
深くかかわっている



糖鎖合成の研究によって
疾患の解明につなげる

α DGに結合する糖鎖の構造



Xyl-GlcA繰返し糖鎖 (XGリピート)

- 非還元側末端部分はXyl-GlcAからなる繰返し二糖構造¹⁾
- LARGEと呼ばれる糖転移酵素により形成²⁾

✓ Xyl-GlcA繰返し糖鎖がラミニンとの結合に必要である³⁾

1) Kanagawa, M. *et al.*, *Cell Rep.*, **14**, 2209-2223 (2016).

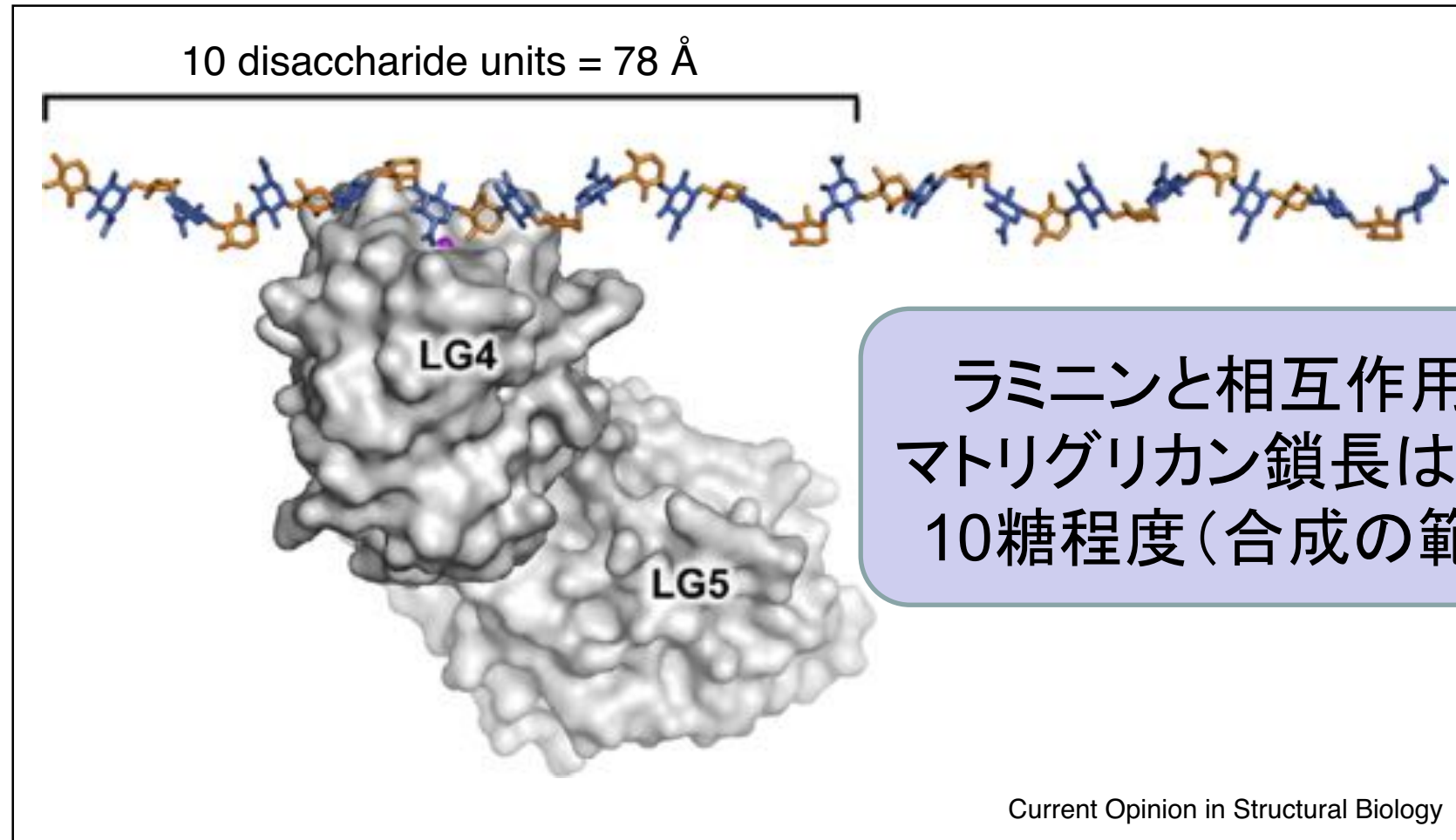
2) Inamori, K. *et al.*, *Science* **335**, 93 (2012).

3) Goddeeris, M. M. *et al.*, *Nature* **503**, 136-140 (2013).

発明の背景（従来技術）とその問題点

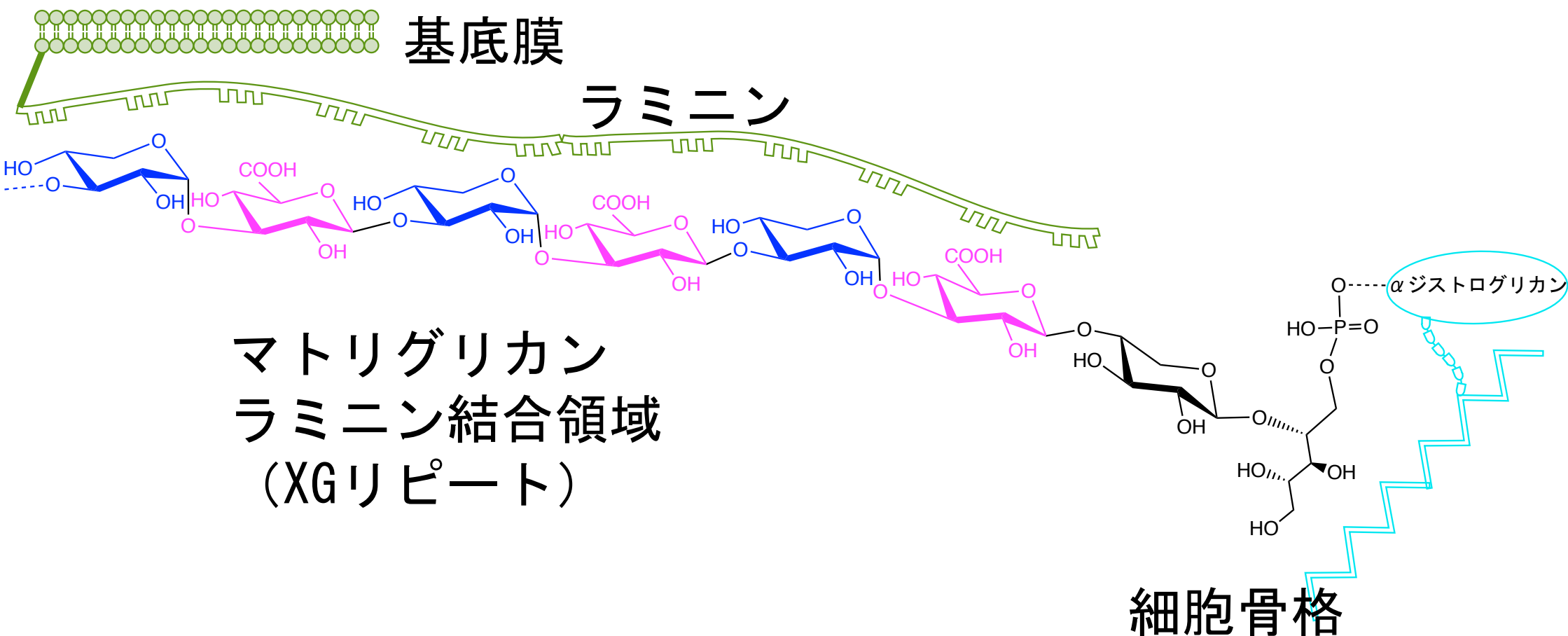
- 筋ジストロフィー症（筋ジス）の多くは糖鎖伸長遺伝子の異常が原因である。
- 筋肉の糖鎖部分（マトリグリカン）の構造は最近発見・報告されたもので、その糖鎖合成は我々以外から報告されていない。
Kanagawa, M. *et al.*, *Cell Rep.*, 14, 2209-2223 (2016)
- バイパス糖鎖を構成する「繰返し二糖」やその類似糖鎖、プライマー糖鎖の合成は未だなされていなかった（糖鎖合成という点では類似性のある合成法は当然存在する）。
- 酵素（large）で糖ヌクレオチドを使って作るより、化学合成の方が大量にでき、安価。一般的にアノマー制御は酵素法が確実だが、今回の発明はそれを克服できた。
- Xyl-GlcA糖鎖がないとがん転移が起こりやすい。Xyl-GlcA糖鎖はがん抑制効果が期待できる。
- 筋ジスの遺伝子治療は、本発明とは全く異なる概念である。

ラミニンとマトリグリカンの相互作用



Relative dimensions of LG domains and the matriglycan polysaccharide. The matriglycan chain was modelled by repeating the tetrasaccharide observed in the crystal structure with laminin $\alpha 2$ LG4-5 [43^{••}]. This procedure gives a helix with a rotation of 107° and a translation of $7.8 \text{ \AA}$ per GlcA-Xyl disaccharide.

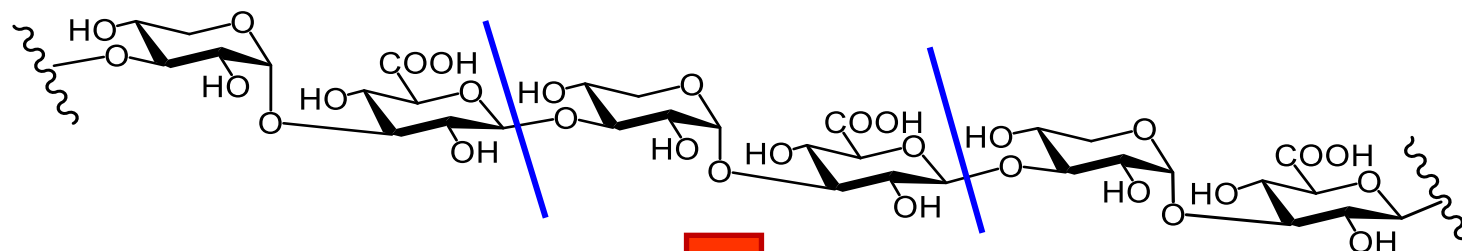
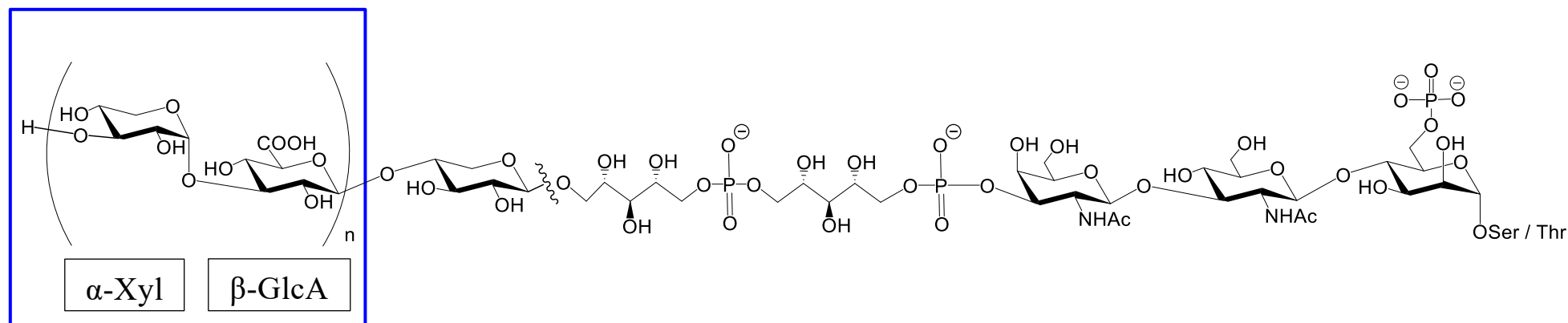
D.C. Briggs et al., Nat. Chem. Biol., **12**, 810-814 (2016).



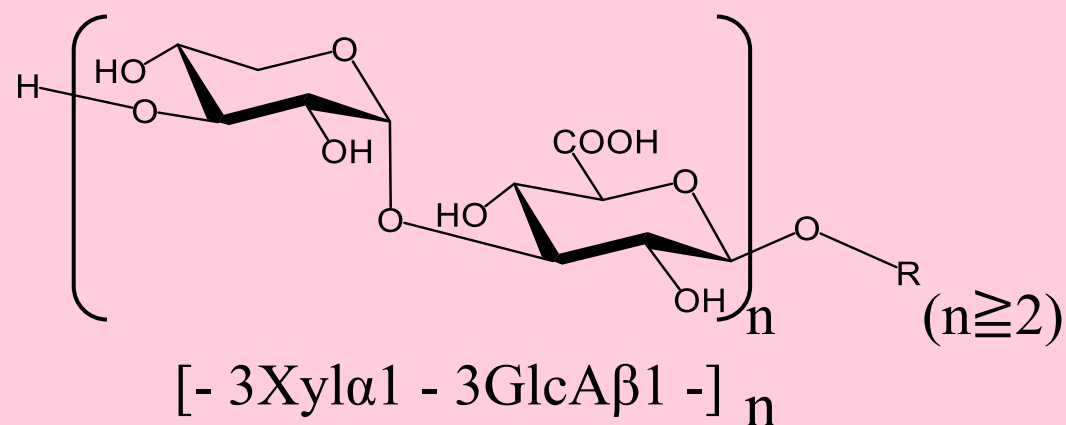
ラミニンと親和性の高いオリゴ糖鎖が
細胞骨格と基底膜をつなぎ、筋肉組織を形成している

Stereo- and Regioselective Synthesis of *O*-Mannosyl Glycan Containing Matriglycan and a Part of Tandem Ribitol Phosphate.
Takahiro Tamura, Yuka Omura, and Jun-ichi Tamura, *J. Org. Chem.*, **85**, (20) 12935-12946 (2020)

標的化合物の設定



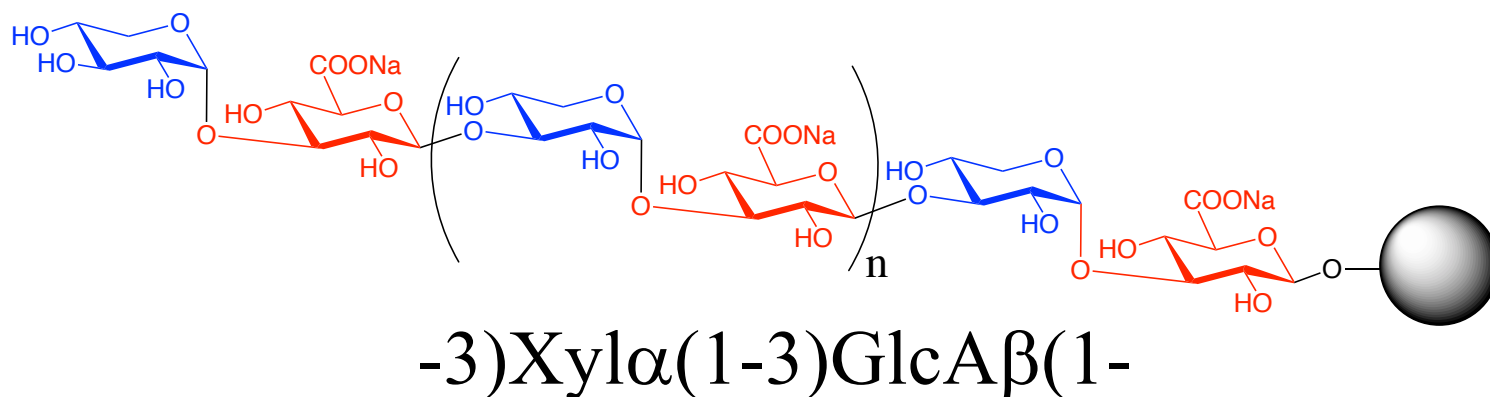
標的化合物



合成戦略

D-Xylose
(キシロース) + D-Glucuronic acid
(グルクロン酸)

↓ 保護基の装着
↓ 立体選択的な二糖合成
↓ オリゴマー化
↓ コンジュゲートの形成

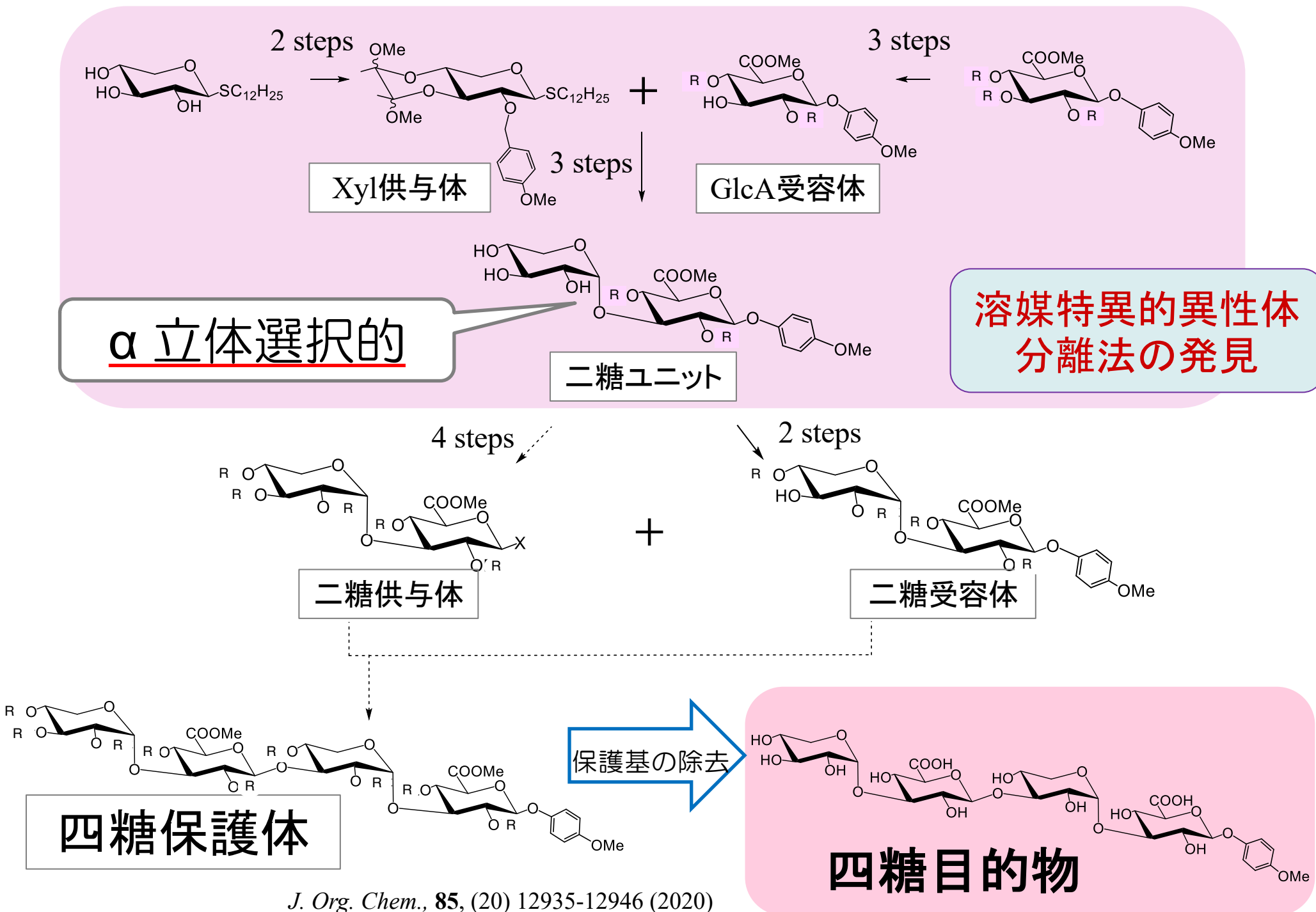


ラミニンと親和性の高い繰返しオリゴ糖鎖の合成

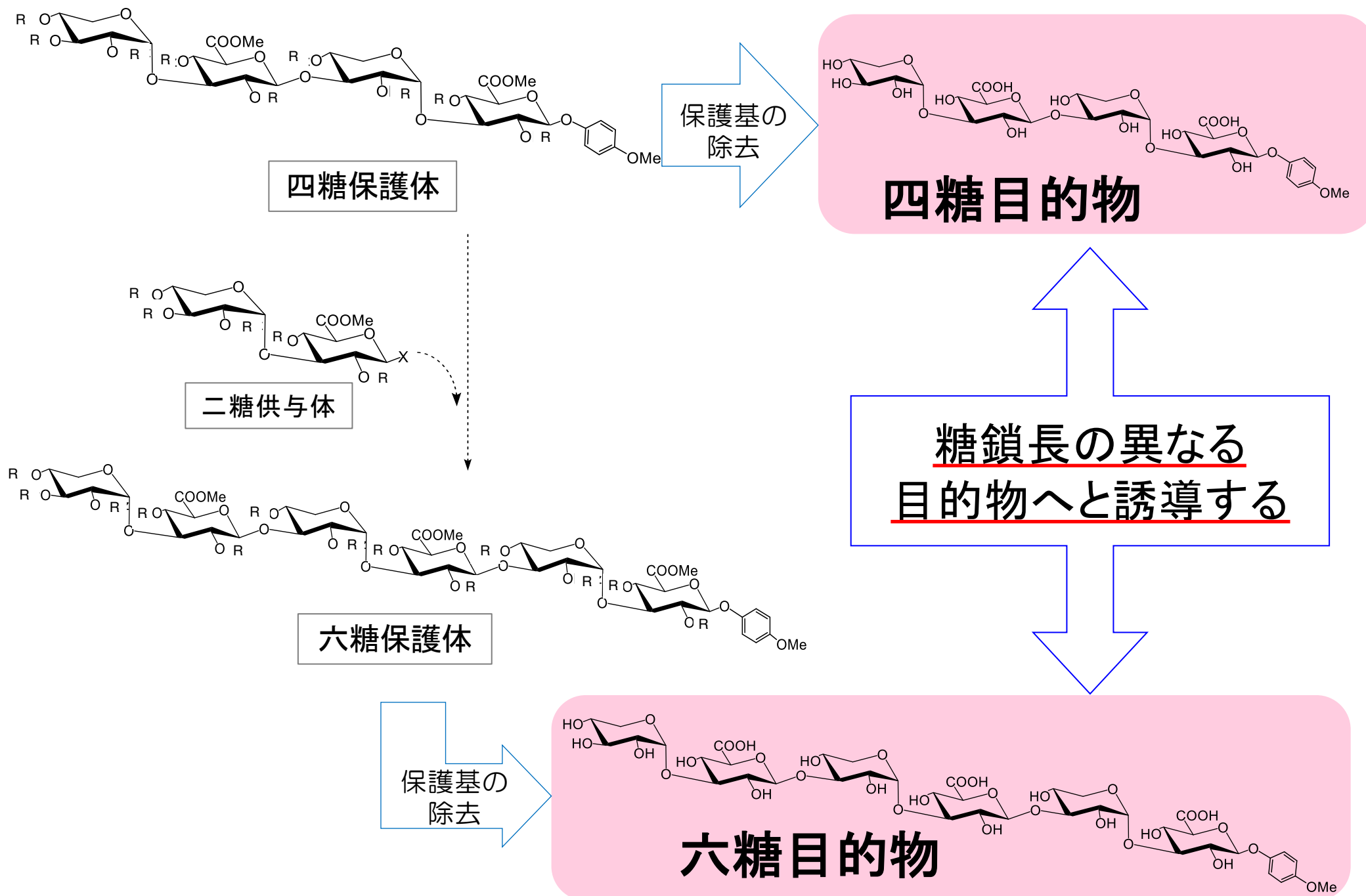


筋組織の再構築による筋ジストロフィー症の治療

合成経路(～四糖目的物)



合成経路(四糖保護体～)



新技術の特徴・従来技術との比較

- 類似の先行研究は存在しない。
- 従来法(分子内アグリコン転移)による二糖ユニット形成は立体選択性には優れていたが、低収率で実用的ではなかった。
- 今回見出した「溶媒特異的立体異性体分離法」により、高度な立体選択的合成が省略でき、精製コストの顕著な削減が期待される。

想定される用途

- 本技術は、糖鎖製造における立体異性体分離のコスト削減メリットが大きいと考えられる。
- 上記技術をもとに、筋ジストロフィー治療のためのバイパス糖鎖の効率的作成が期待される。
- 達成された糖鎖合成技術に着目すると、筋ジストロフィー治療のみならず、ラッサ熱の治療薬や制がん剤に展開することも可能と思われる。

実用化に向けた課題

- 実用化に向けた課題
 - 六糖以上のオリゴマーの形成(合成中)
 - ラミニンと高い親和性を持つオリゴマーの鎖長の最適化
 - バイパス糖鎖の機能評価
- 関連技術の動向
 - 知る限りでは類似課題を進めるグループは見当たらない
- 今後の計画
 - 実用化に向けた外部資金を申請予定
 - 科研基盤C(2018年度終了)の成果が基盤。現在、共同研究により、AMED事業(2018~2020)、科研基盤B (2018~2020)と科研基盤S (2019~2023)が進行中。

企業への期待

- 糖鎖の大量合成の実現は、化学系企業の持つ装置や技術により克服できると考えている。
- バイパス糖鎖の臨床応用には製薬企業の協力が必要。
- 糖鎖医薬分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称：オリゴ糖合成にかかる繰り返し二糖とそのオリゴマーの製造法
- 出願番号：特願2019-171012
- 出願人：国立大学法人鳥取大学
- 発明者：田村 純一、田村 敬裕
- 外国出願：PCT出願済み

お問い合わせ先

国立大学法人鳥取大学 研究推進機構

TEL: 0857-31-5703

FAX: 0857-31-5571

e-mail: sangakucd@ml.cjrd.tottori-u.ac.jp