

生命現象と機能性物質
2022 年度採択研究代表者

2022 年度
年次報告書

藤田 恭平

東京大学 大学院医学系研究科
助教

糖転移酵素活性検出蛍光プローブの開発による疾患バイオマーカーの探索と創薬への展開

研究成果の概要

糖鎖の合成と分解は細胞内シグナリング、細胞構造、遺伝子翻訳、細胞間コミュニケーションなど多くの生命現象に関与している。これらは、糖転移酵素と糖分解酵素によって調節されており、その酵素活性の評価は生物学の理解や疾患の治療に対して重要である。

本年度は、糖転移酵素活性検出蛍光プローブの設計を行いその開発を試みた。具体的には、有機化学的手法によって新規プローブ分子の開発を行い、これをケミカルバイオロジー的手法と組み合わせることで新たな糖転移酵素活性検出プローブの開発を目指した。検討結果として、複数の試作プローブの開発を有機合成により行い、その機能を酵素アッセイにより評価した。本年度検討した分子構造では、プローブ分子の酵素認識能が低いことが示唆された為、今後さらなる構造展開を実施する。

上記に加え、がん種 X における解析から、酵素 Y の活性ががん種 X で高選択的に亢進することを新たに見出し、酵素 Y を標的としたプロドラッグ型抗がん剤 Z を新たに有機合成により開発した。プロドラッグ型抗がん剤 Z の有効性を *in vitro* における細胞増殖抑制試験、及び *in vivo* における治療評価実験で確認したところ、プロドラッグ型抗がん剤 Z が酵素 Y の活性依存的に抗がん作用を示すことを確認し、既存薬に比べて副作用を軽減する結果が得られた。今後さらにプロドラッグ型抗がん剤 Z の有効性を薬物動態や毒性試験、他のがん種に対する有効性などの観点から精査していく。