

Title	Efficient synthesis of α -gal epitope and its chemical conjugation for cancer immunotherapy
Author(s)	Julinton, Sianturi
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/70717
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Julinton Sianturi)

Title	Efficient synthesis of α -gal epitope and its chemical conjugation for cancer immunotherapy (がん免疫療法開発のための α -galエピトープの効率合成と複合化)
-------	--

Abstract of Thesis

α -Gal epitope (Gal α 1,3Gal β 1,4GlcNAc-R) is a unique trisaccharide, which is naturally synthesized by glycosylation enzyme α 1,3GT on glycolipid and glycoprotein of non-primate mammals, prosimians, and New World monkeys. This epitope is absent in human, apes and Old World monkeys due to inactivation of α 1,3GT. Instead human produces a large amount of anti-Gal Abs which exhibit the high affinity to α -gal. The anti-Gal Abs/ α -gal interaction causes hyperacute rejection of xenotransplantation from pig to baboon. α -Gal has attracted attention as an adjuvant to promote the effective uptake of antigens by APC through anti-Gal Abs/ α -gal interaction. On the other hand, this interaction can be also used to activate immune response through antibody recruitment.

The author reports herein the efficient synthesis of α -gal epitope and its conjugation with vaccine antigen and tumor Abs. The efficient synthesis of fully protected α -gal was achieved by one-pot and one-flow glycosylation using thioglycosides and diacetyl strategy. The diacetyl strategy was applied for second glycosylation to enhance the reactivity. For large-scale synthesis, we applied microfluidic system. Fully protected α -gal was obtained in excellent yields (82-86%) after two times glycosylation under one-pot and one-flow conditions. After global deprotection of α -gal, α -gal was conjugated with various biomolecules. When tumor antigens (WT1 and eEF2 proteins) were conjugated with α -gal, adjuvant effect of α -gal was observed in α -gal-eEF2 vaccine candidate. However, when the α -gal-WT1 was used, α -gal cannot enhance the immunogenicity. Probably, the antigenicity of WT1 was partially affected by α -gal labeling, therefore this result suggested that the importance of the α -gal loading position on antigens. On the other hand, α -gal Abs conjugates was also prepared. These α -gal Ab conjugates can induce hyperacute rejection against tumor through anti-Gal Abs/ α -gal interaction. This immune response was enhanced by increasing the loading number of α -gal on Ab.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Julinton Sianturi)	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 深瀬 浩一
	副 査 教授 梶原 康宏
	副 査 特任教授 島本 啓子
論文審査の結果の要旨	
<p>Julinton Sianturi 君は、α-gal エピトープと呼ばれる糖鎖抗原を用いた免疫制御とその新しい抗がん療法への展開について研究を行った。</p> <p>α-Gal エピトープ（ガラクトシル α1,3-ガラクトースからなる抗原糖鎖）は、哺乳動物を含む様々な動物に普遍的に発現している糖鎖抗原である。旧世界ザル、類人猿、ヒトはα-gal 転移酵素を欠いているため、この糖鎖を有しない。一方、これらの種は、α-gal エピトープに対する自然抗体（抗 Gal 抗体）を多量に有している。そこで本研究ではα-gal エピトープと抗 Gal 抗体の相互作用を利用した免疫制御法を企画した。</p> <p>まずα-gal エピトープ含有 3 糖（ガラクトシル α1,3-ガラクトシルβ1,4-N-アセチルグルコサミン）の効率合成法について検討した。これまでにα-gal 含有 3 糖の合成は実施されていたが、総収率が低かったため、より実用的な合成法の確立を目指し、更に改良する必要があった。当該研究室では、N-アセチルグルコサミンのアミド基をアセチル基で保護することで、グリコシル化の反応性が格段に向上することが見出されていたため、この手法ならびにマイクロフロー合成法を用いることにより、α-gal エピトープ含有 3 糖の効率合成法を確立した。</p> <p>続いてα-gal エピトープを用いた免疫応答の亢進について研究を行った。まず、がんワクチンの開発を目指し、合成したα-gal エピトープとがん抗原との複合体を合成した。抗原提示細胞上の抗 Gal 抗体とα-gal エピトープとの相互作用により、抗原取込の促進を利用する方法である。有名ながん抗原である Eukaryotic elongation factor2 とα-gal エピトープの複合体を、α-gal エピトープ欠損マウスに免疫したところ、顕著に Eukaryotic elongation factor2 に対する IgG 抗体の産生が向上した。</p> <p>腫瘍特異的 IgG 抗体の抗がん作用の増強に、α-gal エピトープを用いる手法を検討した。そこで抗がん抗体にα-gal エピトープを導入した複合体を合成した。Julinton Sianturi 君は、この複合体が、抗がん抗体の作用によりがん細胞を認識し、α-gal エピトープの作用により抗 Gal 抗体をがん細胞に集積させ、さらに抗 Gal 抗体を介した補体依存性がん細胞障害作用（CDC）により強力な抗腫瘍作用を誘導することを明らかにした。以上のように、本研究では、α-gal エピトープ合成法を確立し、合成α-gal エピトープを用いた免疫制御法を開発して抗がん療法に向けた新展開について成果が得られた。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>	