

## がん細胞殺傷能を有するカルレティキュリン標的型糖鎖リガンドの開発

(成蹊大理工<sup>1</sup>・立命館大院生命科学<sup>2</sup>・大阪国際がんセンター<sup>3</sup>) ○廣瀬 光了<sup>1</sup>・小林 優佳<sup>1</sup>・民秋 均<sup>2</sup>・栗原 大輝<sup>3</sup>・戸谷 希一郎<sup>1</sup>

Development of glycan ligand targeting calreticulin having cancer cell killing ability (<sup>1</sup>Department of Science and Technology, Seikei University, <sup>2</sup>Graduated School of Life Sciences, Ritsumeikan University, <sup>3</sup>Osaka International Cancer Institute) ○Mitsuaki Hirose,<sup>1</sup> Yuka Kobayashi,<sup>1</sup> Hitoshi Tamiaki,<sup>2</sup> Taiki Kuribara,<sup>3</sup> Kiichiro Totani<sup>1</sup>

Various cancer treatment methods such as surgery, chemotherapy, radiation therapy, and cancer immunotherapy are established. Particularly, cancer immunotherapy can treat cancer by improving immunity. By contrast, it has a problem that the immune checkpoint which stops immune cell ability. The development of lead compounds overcoming immune checkpoints or treatments without the immune system is required.

We focused on a chaperone protein, Calreticulin (CRT), which migrates to the cancer cell surface as a signal for immune response cell death in adding anticancer drugs<sup>1)</sup> and developed CRT-targeting ligand. The first-generation ligand, GMM-EG8-Fmoc, has the potential to be expanded as an anticancer drug (Figure 1: R = Fmoc). Herein, we synthesized a novel CRT ligand bound chlorophyll (Chl) applied as photodynamic therapy. CRT-binding ability and photo function of the synthetic GMM-EG8-Chl is reported (Figure 1: R = Chl).

**Keywords:** anti-cancer drug; chlorophyll; immune checkpoint; photodynamic therapy; trisaccharide

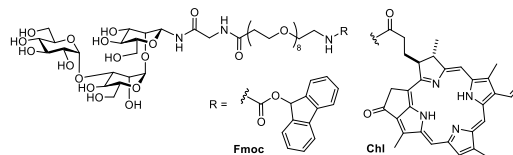
がん治療には、外科手術や化学療法、放射線治療やがん免疫療法などの様々な治療法が確立されている。特に、がん免疫療法は、免疫力を向上させることで治療できる方法であるが、免疫細胞にブレーキをかける免疫チェックポイントが問題点として挙げられる。免疫チェックポイントを克服したリード化合物、もしくは免疫システムに頼らない治療法の開発が求められる。

我々は、ある種のがん細胞に抗がん剤

を投与すると、免疫応答細胞死のシグナ

ルとして、その細胞表面に移行するシャペロンタンパク質の Calreticulin (CRT) に注目し<sup>1)</sup>、CRT 標的リガンドを開発してきた。その第一世代リガンドである GMM-EG8-Fmoc は、抗がん剤として展開できる可能性を秘めている (Figure 1: R = Fmoc)。本研究では、その第一世代リガンドに光応答性機能を備えた新たな CRT リガンドを合成した。具体的には、光線力学療法に应用されているクロロフィル (Chl) を CRT リガンドと結合させた GMM-EG8-Chl を合成し (Figure 1: R = Chl)、CRT との結合の有無や光機能性について評価した。この CRT リガンドは、抗がん剤や免疫療法で処理できなかったがん細胞を選択的に殺傷できる補助ツールに展開できる可能性がある。

1) Y. Azuma, K. Suzuki, K. Higashi, S. Tada, *Biol. Pharm. Bull.* **2020**, 43, 1595–1599.



**Figure 1. CRT リガンドの化学構造**