

生命創薬科学科

和田（猛）研究室（有機化学）

<https://www.rs.tus.ac.jp/wadalab/index.html>

「流行り廃れに左右されず、興味あることは徹底的に追及を」これが私たちの研究室の方針です。有機化学的手法を駆使して、核酸、糖、ペプチド、脂質などの生体関連分子を自在に操り、世の中の役に立つ革新的な分子を開発すべく、日々研究に取り組んでいます。

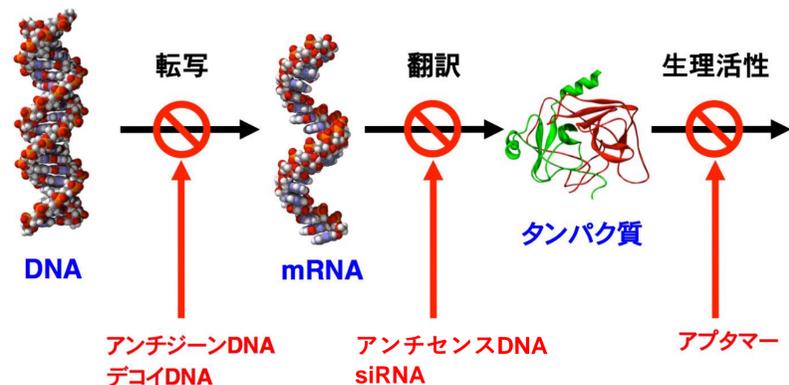


◆核酸医薬の実用化に向けて

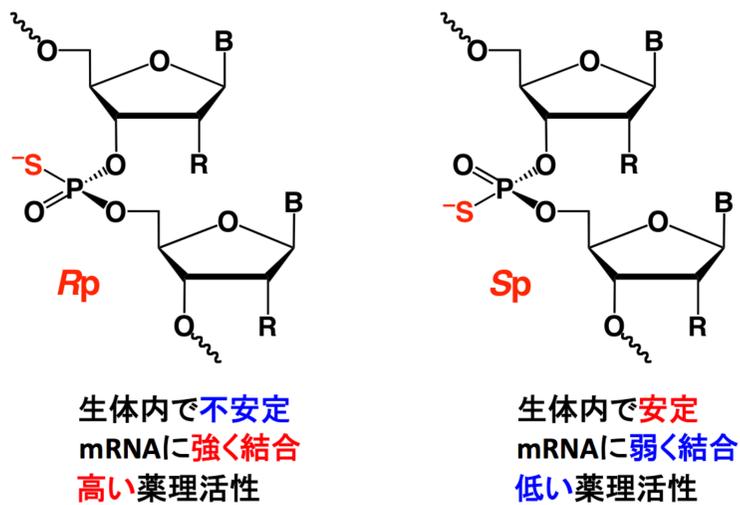
「核酸医薬」は、DNAやRNA等の核酸分子をベースとした新しいタイプの医薬品です。疾病関連遺伝子に直接作用することができる点でこれまでの医薬と大きく異なり、次世代医薬として期待されています。DNAやRNA分子は、そのまま体に投与すると即座に分解されてしまうため、医薬として用いるには工夫が必要です。和田研究室では大きく分けて、

- 1) リン原子修飾体の立体化学の制御
- 2) 二本鎖核酸に特異的に結合し安定化するオリゴ糖、ペプチドの開発

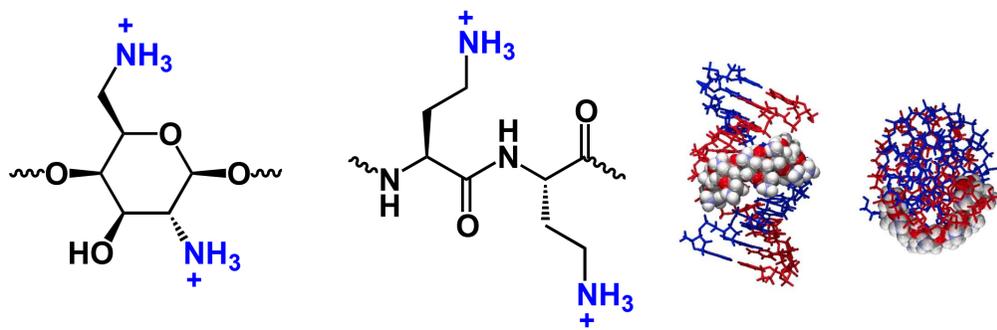
以上2つのアプローチを軸に、核酸医薬の実用化に向け研究を進めています。



遺伝情報の流れと核酸医薬



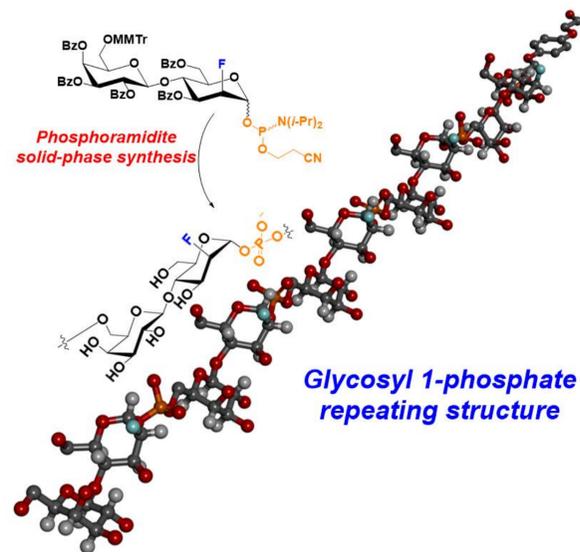
リン原子修飾核酸医薬の立体制御



二本鎖核酸結合性オリゴ糖、ペプチド

◆糖鎖ワクチンの開発

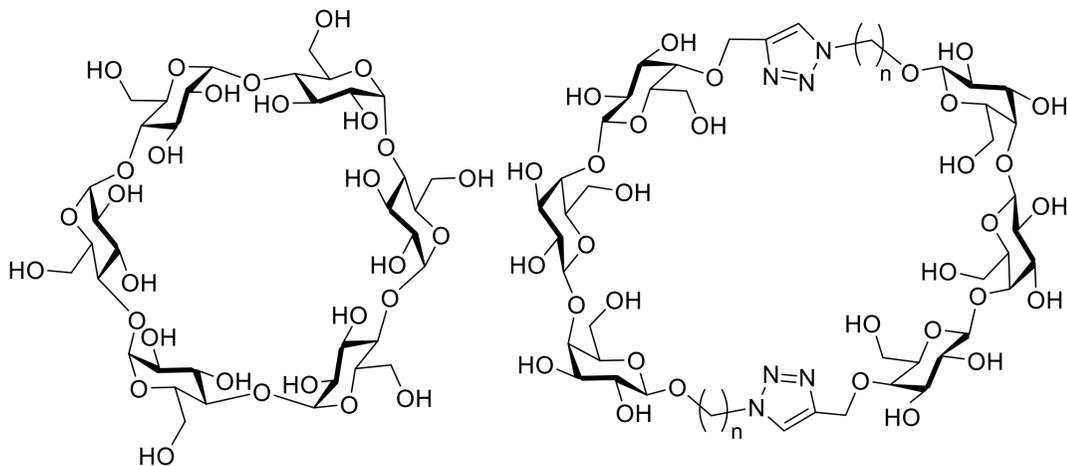
核酸やペプチドは、有機化学の発展により、長い分子を短時間で合成できるようになりました。一方で、第三の生命鎖とよばれる糖鎖は、今日でも合成が困難です。糖鎖の中には医薬品やワクチンの候補分子になるものが多数ありますが、合成が難しいことが開発の足かせになっています。和田研究室では、10年ほど前から、様々な糖鎖、及び糖鎖アナログ分子の合成に取り組んできました。これまで効率的に合成することが困難とされてきた、糖-リン酸の繰り返し構造からなる長い糖鎖の高収率での合成に成功しています。この知見を活かし、現状決定的な治療法のない病原体に対するワクチンの開発を目指しています。



当研究室で合成したLeishmania由来糖鎖部分構造アナログ

◆新規環状化合物の合成

シクロデキストリンはグルコースが環状に連なった環状オリゴ糖で、環のサイズに合った分子を取り込むことのできる性質があり、医薬品や食品、化粧品など、身の回りのものに利用されています。このような環状化合物はその長さや構成する糖の種類によって、水への溶けやすさや取り込む分子の特徴が変化する性質があり、これまで様々な誘導体が合成されてきました。一方で、分子を構成する糖の種類によっては、特異な性質を示すと期待されるものの、合成が困難なためにその評価ができないものも存在します。当研究室では、そのような合成難易度の高い分子の合成にも挑戦しています。



シクロデキストリン

当研究室で合成した新規環状オリゴ糖

Department of Life and Medicinal Sciences

Wada Laboratory (Organic Chemistry)

<https://www.rs.tus.ac.jp/wadalab/index.html>

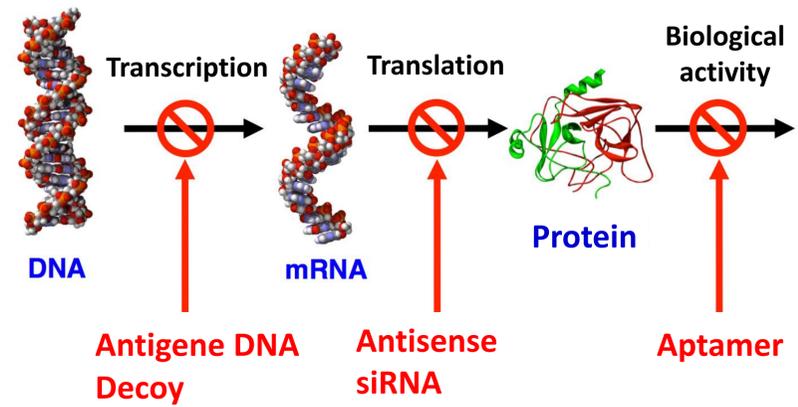


◆ Oligonucleotide therapeutics

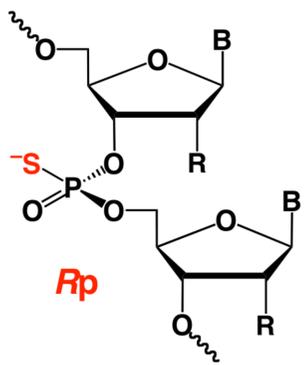
Oligonucleotide therapeutics are drugs whose scaffolds are nucleic acids and regarded as next-generation drugs. However, unmodified nucleic acid molecules are not suitable for oligonucleotide therapeutics since they are highly susceptible for nuclease digestion. An effective ingenuity is required to overcome the problem.

The strategy in our laboratory is divided to the following two approaches;

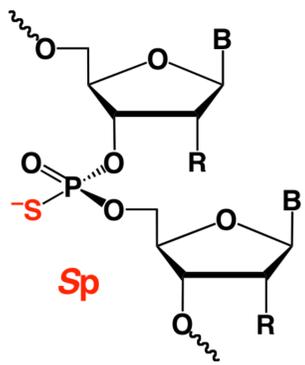
- 1) Stereocontrolled synthesis of P-modified oligonucleotides
- 2) Development of double-stranded nucleic acids binding cationic oligopeptides and oligosaccharides



Central dogma and oligonucleotide therapeutics

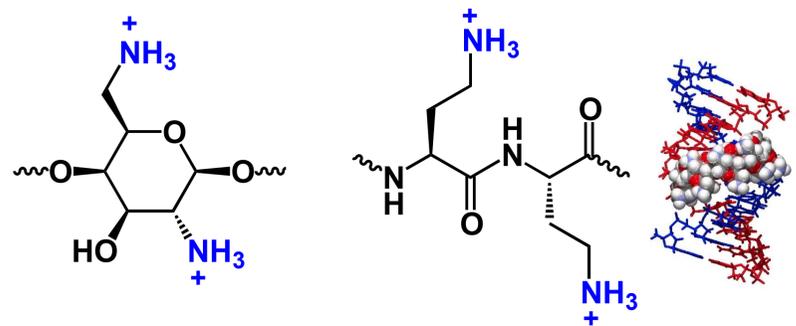


Higher hybridization ability
Higher knock-down efficiency
Lower nuclease resistance



Higher hybridization ability
Higher knock-down efficiency
Lower nuclease resistance

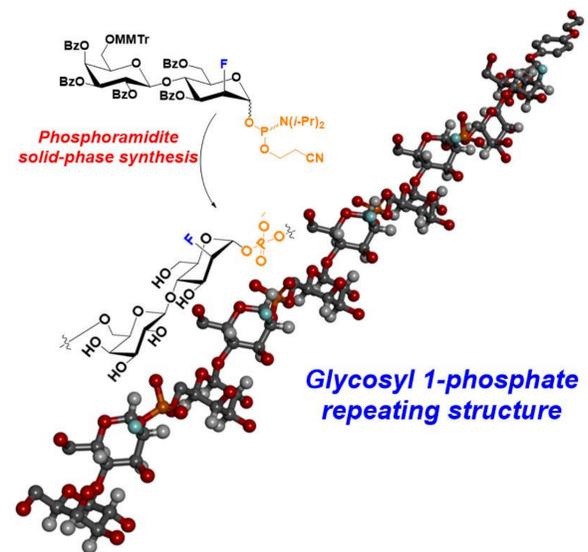
Properties of stereodefined P-modified oligonucleotides



Double-stranded nucleic acid binding cationic oligosaccharide and peptides

◆ Development of oligosaccharide vaccine

Although oligosaccharides are an essential component of biomolecules, the synthesis of oligosaccharide lacks a versatile strategy. This fact hampers the development of oligosaccharide-based drugs and vaccines. Our laboratory has dealt with the synthesis of oligosaccharides derived from biomolecules and their analogs. In particular, we have reported an efficient synthesis of glycosyl phosphate repeating units, which have been otherwise difficult to obtain. These moieties are attractive candidates of therapeutics medicines and vaccines for infectious diseases for which no effective remedy has established.

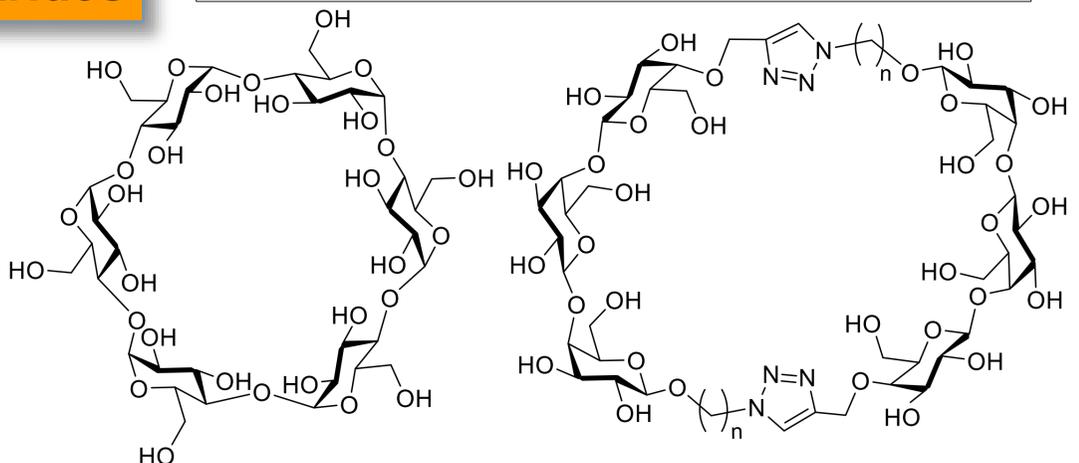


Chemically-modified glycosyl phosphate derived from lipophosphoglycans of *Leishmania*

◆ Synthesis of novel cyclic oligosaccharides

Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides composed of α -D-glucose units, and can encapsulate molecules in accordance of their cavity size. Cyclodextrins are widely used in daily lives such as drugs, food and cosmetics. The properties of cyclic oligosaccharides differ depending on the length and the structure of building carbohydrate and a vast numbers of cyclic oligosaccharides have been synthesized to date. On the other hand, some kind of cyclic oligosaccharide has not been obtained owing to a difficulty in the synthesis.

Our laboratory tackle such challenging molecules.



α -Cyclodextrin

Cycloractin derivative