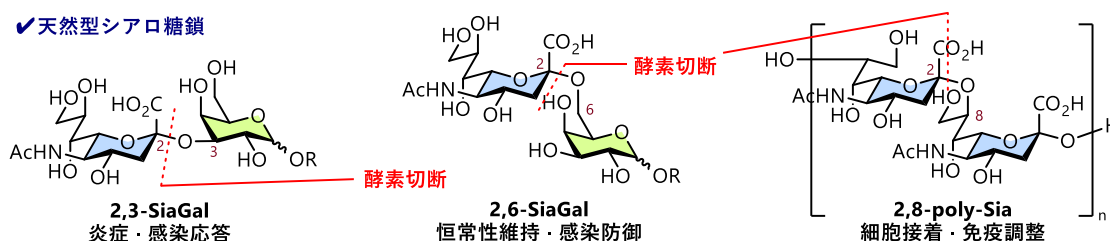


立体選択的 C-シアリル化反応の開発と連結部編集シアロ糖鎖の網羅的合成

九州大学 大学院 薬学研究院 講師 寄立 麻琴

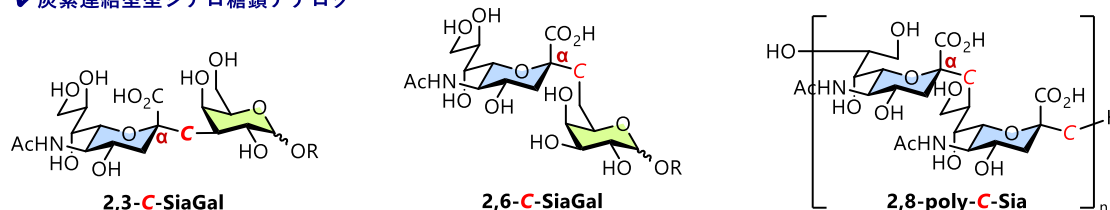
糖鎖は免疫応答や分子認識を担う重要な生体分子であり、ワクチンアジュバントや薬物送達 (DDS) ナノキャリアなどへの応用が進められている。一方、核酸やペプチドでは本来生分解性を有するにもかかわらず、化学修飾による分解耐性アナログが確立され、医薬品としての応用が進展してきた。これに対し、糖鎖では分解耐性アナログの開発が遅れており、創薬応用の大きな制約となっている。その中で、グリコシド結合中の酸素原子を炭素に置換した C-グリコシドアナログは、構造を保持したまま分解耐性を付与できる点で注目されている。近年、アノメリックラジカルの制御法が進展したことで、グルコースやガラクトースなどの一般的なピラノースでは C-グリコシド化が可能となったが、構造的に複雑なシアロ酸では同様の手法を適用することが困難であり、効率的な C-シアロシド合成法は未確立である。申請者は、これまでに開発してきた高反応性アノメリックラジカルを基盤とする C-グリコシル化反応を応用し、高収率かつ高選択的に C-シアロシドを合成する革新的手法を提案する。

✓天然型シアロ糖鎖



→他にも様々なシアロ糖鎖が存在し、がんのマーカーや肥満症と関連の深い糖鎖が多数存在

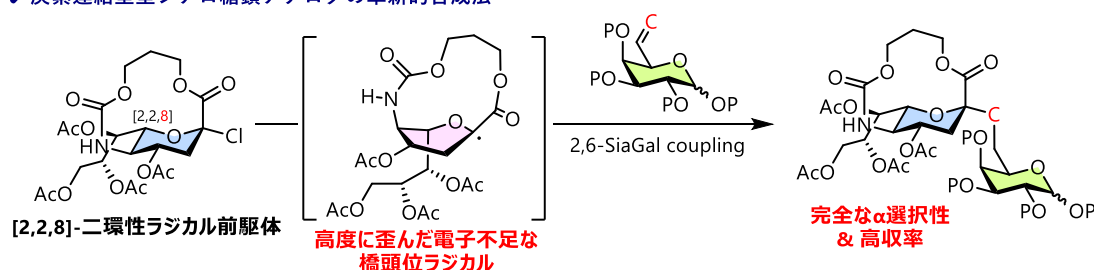
✓炭素連結型シアロ糖鎖アナログ



→酵素加水分解を受けないアナログ：シアロ糖鎖の機能解明や機能向上を志向した分子設計

・問題点：合成が煩雑、炭素連結型アナログの中で最も合成難易度が高い

✓炭素連結型シアロ糖鎖アナログの革新的合成法

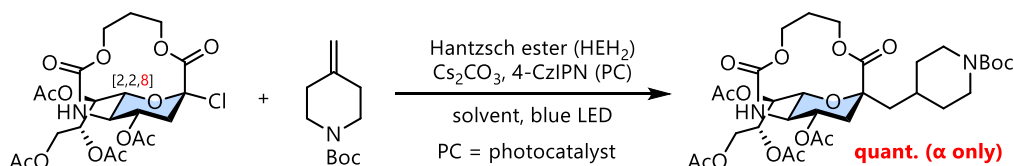


【実用化が期待される分野】

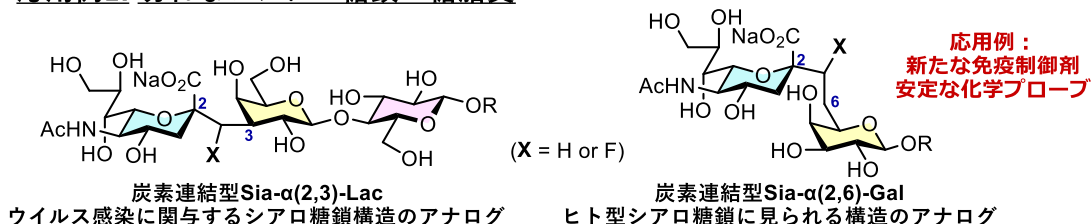
現在までに、計画した反応が進行することを確認しており、さらに反応条件を最適化することで、様々な不活性アルケンと定量的に反応することを見出している。本反応条件は、図に示した 1,1'-二置換アルケンに加え、ガラクトースなどの糖鎖型アルケンとも反応し、良好な収率で炭素連結型シアロシドを与える。

ガラクトース 3 位または 6 位にシアル酸が結合した二糖や、ラクトースにシアル酸が連結した三糖の炭素連結型 C-シアロシドは、新規免疫調整剤や抗癌剤開発を志向した化学プローブへの応用が期待される。また、連結部の酸素原子を全て炭素に置換した C-ポリシアル酸は、シアロ糖鎖高分子を模倣した全く新しい糖鎖材料として、人工抗体活性化剤や新規機能性材料など、幅広い分野への展開が可能であると考えている。

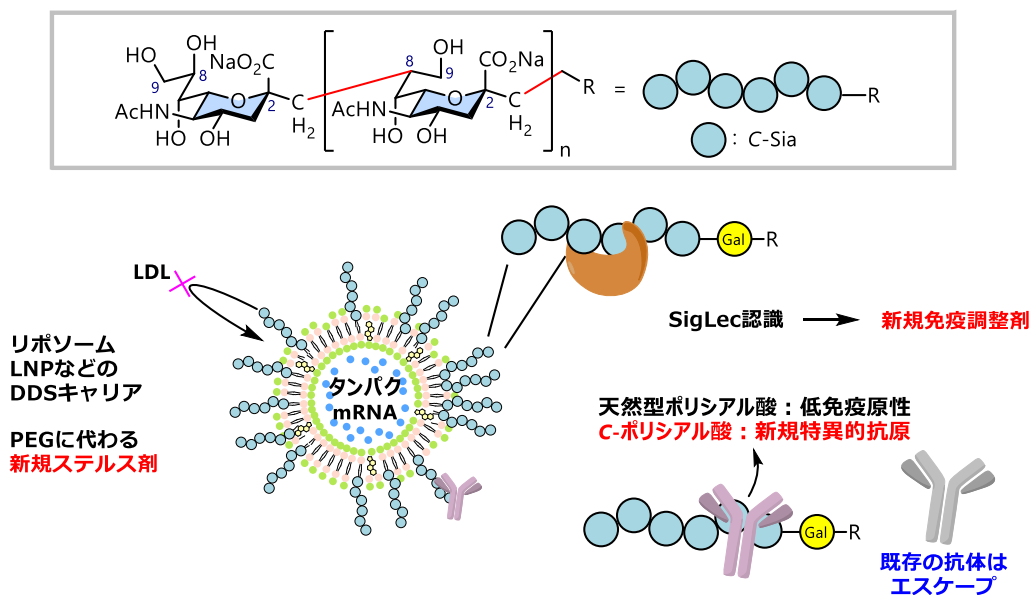
✓研究の現状



応用例1: 切れないシアロ糖鎖・糖脂質



応用例2: 切れない高分子シアロ糖鎖（C-ポリシアル酸）



研究の現状と将来