

アレルギー関連糖鎖エピトープの合成と機能化に関する研究 Study of syntheses and functions of allergy-related glycoepitopes

松岡 浩司 (理工学研究科・助教授)

Matsuoka, Koji (Grad. Sch. of Sci. & Eng., Assc. Prof.)

1 緒言

近年、糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンと呼ばれる複合糖質中の糖鎖の構造と役割が徐々に解明されてきている。その過程において、それら複合糖質は、細胞の分化、老化、癌化などの生命現象に深く関わっていることなど、極めて重要な生体分子であることが認識されてきた。しかしながら、生体に関連する(特に哺乳類)糖鎖構造に多くの注目が注がれる一方において、植物の糖鎖における研究は、進展が後れがちである。これまでの知見では、動物に存在している糖鎖構造と植物のそれとでは、L-フコース(Fuc)の結合している位置が異なることとD-キシロース(Xyl)が特定部位に結合していることなどの情報が得られている。図1には、これらの動物に見られない糖鎖構造を示してある。非還元末端の三糖構造(フコシルラクトサミン)、中央の三糖構造(キシロシルマンノビオース)、還元末端の三糖構造(フコシルキトビオース)が、アレルゲンとなりアレルギーをはじめとする免疫系の過剰反応を引き起こしていることが分かってきている。¹⁾これらのアレルギー関連糖鎖構造の合成に関する報告は、皆無であり、それぞれの糖鎖構造を合成することには、それらの生命現象を解明する上において大きな意義がある。我々は、これまでに種々の生理活性糖鎖の合成を達成し、²⁾それらを集積化することによる細胞の模倣体の構築を行い、³⁾活性が著しく向上する現象を確認してきた。⁴⁾本研究では、アレルギーエピトープの1構造と推定されるフコシルキトビオースの三糖骨格の系統的合成を行い、多価型の化合物への誘導を目指す。

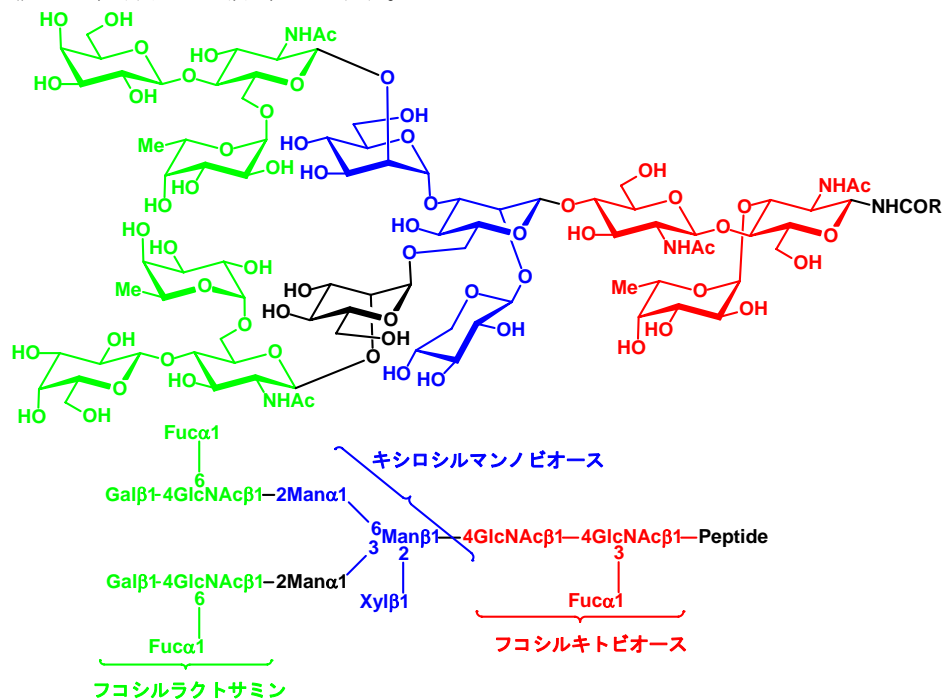


図1. アレルギーエピトープと推定される糖鎖構造

2 結果と考察

上述のフコシルキトビオース誘導体を効率よく調製するために、図2に示したビルディングブロックに分解し、系統的に組上げていく収束的合成経路を選定した。二糖骨格となるキトビオース(GlcNAc β 1 \rightarrow 4GlcNAc)構造を構築するためには、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)のグリコシル化反応が必要である。しかしながら、その反応は、通常、そのオキサゾリン誘導体となり、停止してしまうため、本研究では、異なる保護基を利用することとした。すなわち、アミドプロトンのアセチル化、ジアセテートとした後、グリコシル化反応の検討を行った。また、グリコシル化反応における脱離基には、低悪臭のメルカプタンから誘導できるチオラウリル基を利用することとした。²⁾

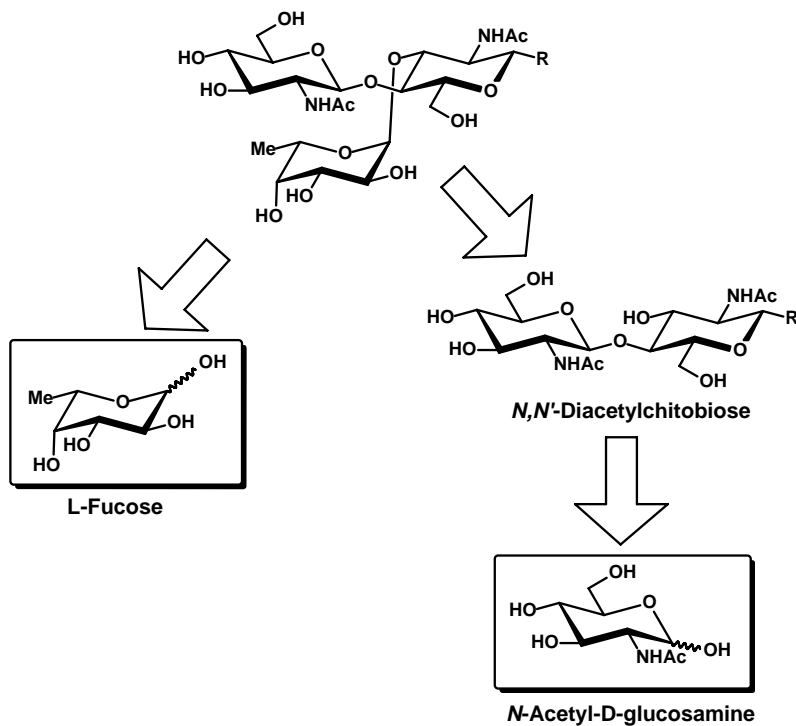


図 2. 合成計画

グリコシル供与体 **3** は、既知の GlcNAc 完全アセチル体 **1** とラウリルメルカプタンを $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ 存在下、処理することにより、チオグリコシド **2** へと変換後、Hunig's 塩基の存在下、塩化アセチルと反応させることにより効率よく調製した。(図 3)

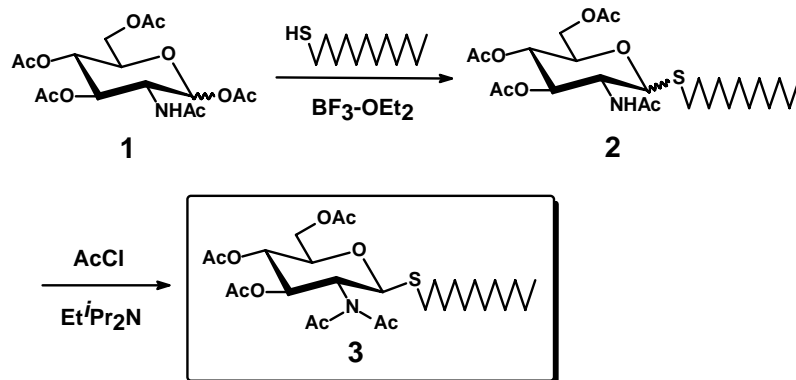


図 3 ジアセチル誘導体の合成経路

次に、新規化合物 **3** のグリコシル化反応に対する反応性を検討した。すなわち、図 4 に示すチオグリコシドの活性化条件である NIS-TMSOTf を用いて、別途調製した糖受容体 **4** とのグリコシル化反応を行った。TLC により反応を追跡したところ、原料の消失と新規なスポットを確認することができ、グリコシル化反応が進行したことを確認した。通常の後処理の後、 $^1\text{H NMR}$ により生成物の構造確認を行った。その結果、予想した化合物 **5** とは異なり、環状化合物と思われる生成物と推定した。これまでに知られているオルトエステル誘導体と類似の構造と推定されるため、ルイス酸触媒を用いた転移反応によるグリコシドへの変換、酸加水分解による安定性などの物性を検討した。その結果、転移反応は進行せず、分解すること、また、酸加水分解は容易に起こることを確認した。

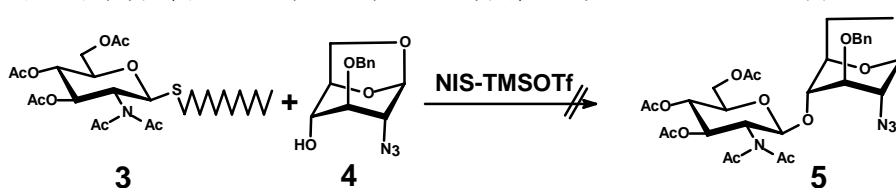


図 4 グリコシル化反応

次に、この生成反応のメカニズムを図 5 のように推察した。まず、アルキル硫黄が脱離したカルボカチオンが生成し、分子内のカルボニル酸素が環の下側から攻撃することにより環化中間体となる。共鳴構造の N と O の間のカルボカチオンをアルコールが攻撃し、脱プロトン化することにより、単離精製可能な環状化合物 **6** が生成したと推測した。

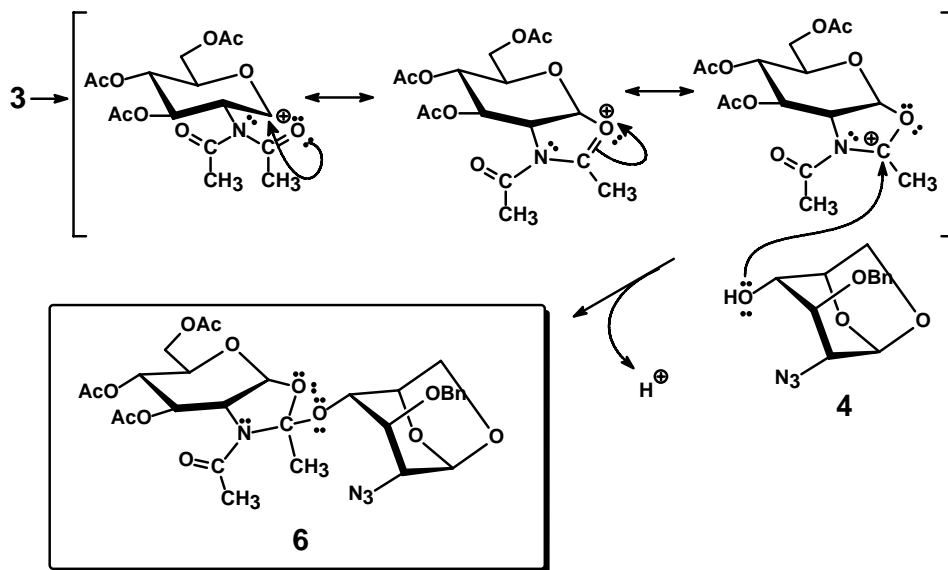


図 5 推定した反応機構

3 結論

GlcNAc 由来の *N,N*-ジアセチルチオグリコシド誘導体 **3** を効率よく合成した。**3** のグリコシル化反応における挙動を観察したところ、通常のグリコシル化条件により反応が進行することを確認した。さらに、単離した化合物の構造確認を行ったところ、興味深いことに目的とするグリコシドへの変換は、達成されていなかったが、環状中間体 **6** の形成が、示唆された。今後、他のルートによるキトビオース誘導体の合成を行う予定である。

4 参考文献

- 1) Ueda, H. and Ogawa, H. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1999**, *11*, 413-428.
- 2) Matsuoka, K., Onaga, T., Mori, T., Sakamoto, J.-I., Koyama, T., Sakairi, N., Hatano, K., and Terunuma, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9383-9386.
- 3) Miyagawa, A., Kurosawa, H., Watanabe, T., Koyama, T., Terunuma, D., and Matsuoka, K. *Carbohydr. Polym.* **2004**, *51*, 441-450. (b) Matsuoka, K., Terabatake, M., Umino, A., Esumi, Y., Hatano, K., Terunuma, D., Kuzuhara, H. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2274-2283. (c) Matsuoka, K., Terabatake, M., Esumi, Y., Hatano, K., Terunuma, D., Kuzuhara, H. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 2284-2290.
- 4) (a) Nishikawa, K., Matsuoka, K., Kita, E., Okabe, N., Mizuguchi, M., Hino, K., Miyazawa, S., Yamasaki, C., Aoki, J., Takashima, S., Yamakawa, Y., Nishijima, M., Terunuma, D., Kuzuhara, H., and Natori, Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 7669-7674. (b) Nishikawa, K., Matsuoka, K., Watanabe, M., Igai, K., Hino, K., Hatano, K., Yamada, A., Abe, N., Terunuma, D., Kuzuhara, H., and Natori, Y. *J. Infect. Dis.* **2005**, *191*, 2097-2105. (c) Watanabe, M., Matsuoka, K., Kita, E., Igai, K., Higashi, N., Miyagawa, A., Watanabe, T., Yanoshita, R., Samejima, Y., Terunuma, D., Natori, Y., and Nishikawa, K. *J. Infect. Dis.* **2004**, *189*, 360-368. (d) Watanabe, M., Igai, K., Matsuoka, K., Miyagawa, A., Watanabe, T., Yanoshita, R., Samejima, Y., Terunuma, D., Natori, Y., and Nishikawa, K. *Infect. Immun.* **2006**, *74*, 1984-1988.