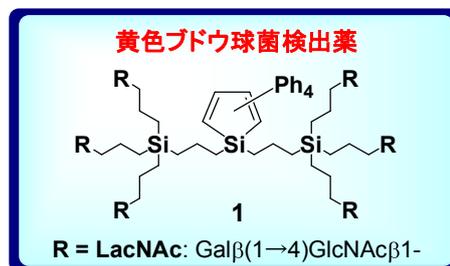


その場観察で診断できる黄色ブドウ球菌検出薬の新規開発

プロジェクト代表者：幡野 健（理工学研究科・准教授）

1 研究背景および研究目的

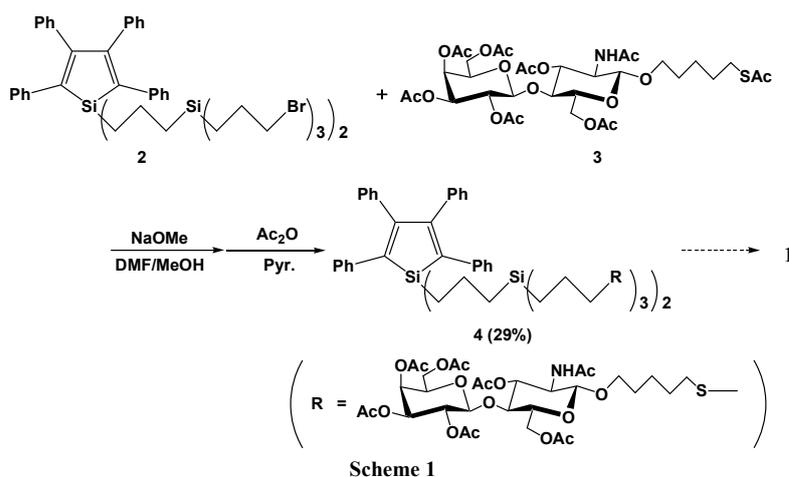
毒素・ウイルスは細胞表層を形成している糖タンパク質・糖脂質の特定の糖鎖を特異的に認識・接着することが明らかにされ、現在では、この機構を応用した感染症の予防薬・治療薬の開発研究が国内外で活発に行われている。その基本となるのが“糖鎖クラスター効果”である。これは細胞表層の糖鎖のように高分子等の担体に機能性糖鎖をクラスター化させウイルスに対する接着効果を向上させる方法であり、糖鎖単体よりも接着作用が3桁も高められることが知られている。我々は、カルボシランデンドリマーを糖鎖の集積場に用い、病原性大腸菌 O-157 の産生するペロ毒素に対して強い阻害活性を示す糖鎖クラスター化合物の創製に成功した¹⁾。更にデングウイルス²⁾、インフルエンザウイルス³⁾ の引き起こす感染症に対し効果を示す糖鎖クラスター化合物の創製をこれまでに行ってきた。また、最近我々は上述のカルボシランデンドリマーへ凝集状態により発光強度が著しく変化する 2,3,4,5-テトラフェニル-1-シラシクロペンタジエニル（以下シロールと略す）基を導入した化合物（1）を合成し、それがウイルス・毒素などのレクチン類の検出薬として有用であることを報告してきた⁴⁾。



一方、黄色ブドウ球菌による感染症は時には重篤な症状を発症し、免疫力が低下した患者が感染すると日和見感染を起こし、米国では感染により医療機関を訪れた約50万人のうち、約2万人が命を失っている。現状の当該菌検出には菌体の分離や培養過程を要し、数時間から数日を要するため、菌検出時には症状の重篤化や院内感染拡大など状況悪化は避けられない。本研究では、当該菌を迅速・簡便に検出できると予想される化合物（1）の合成、およびその化合物を用いた当該菌の検出方法の確立を目的とするものである。

2 研究方法と結果

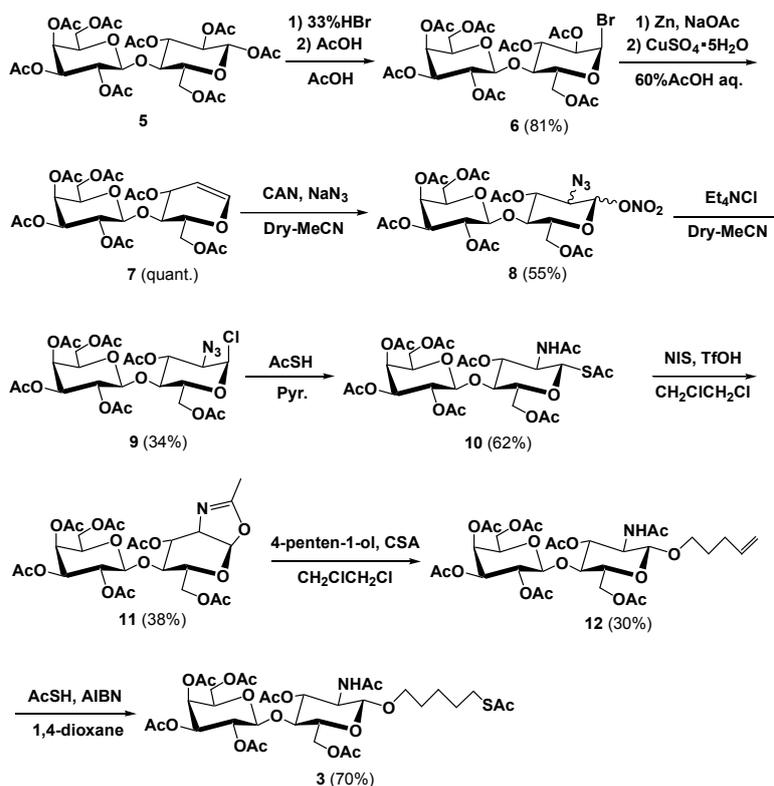
これまでの当研究室の研究成果をもとに目的とする黄色ブドウ球菌検出薬となりうる化合物（1）は、発光部位となるシロールデンドリマー化合物（2）と黄色ブドウ球菌に接着すると報告されているN-アセチルラクトサミン [LacNAc: Galβ(1→4)GlcNAcβ1-] の誘導体（3）のカップリング反応により合成することとした（式1）。シロールデンドリマー（2）はこれまでの当研究室で確立してきた方法により、ジフェニルアセチレンを出発物質として、8段階の化学反応を経て合成した⁴⁾。



また、N-アセチルラクトサミンの誘導体は、報告されている方法を参考にしてラクトース完全アセチル体を出発物質として、式2に示すように合計8段階の化学反応にて合成した（式2）。化合物（10）から化合物（11）への変換反応では、通常ではトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを当該反応の反応促進剤として用

いているが、これでは収率があまりにも低く満足がいくものではなかった。そこで種々の反応促進剤を用いた類似の反応を行ったところ、トリフルオロメタンスルホン酸を利用した場合に化合物 (11) の収率が改善した (38%)。しかしながら、それでも収率が低いため更なる反応条件の検討が今後の課題として残った。

合成したシロール dendrimer 末端臭素体 (2) と *N*-アセチラクトサミンの誘導体 (3) のカップリング反応を行い、*N*-アセチラクトサミンを担持したシロール dendrimer (4) を合成することに成功した (式 1)。化合物 (4) の構造は、核磁気共鳴スペクトル (NMR)、赤外吸収スペクトル (IR)、発光スペクトル (PL)、質量分析 (MS) などにより行った。



Scheme 2

3 今後の研究展開

化合物 (4) を加水分解すれば黄色ブドウ球菌の検出薬となりうる化合物 (1) となる。今後、その合成・精製を可能な限り早い時期に実施し、凝集状態でその発光効率が変化することを PL スペクトル解析により調査する。その後、実際に共同研究先で黄色ブドウ球菌を使った検出試験を実施する予定である。また、検出感度の向上は検出薬において重要な課題である。感度向上のため化合物 (1) の類縁体合成、および検出試験方法の模索を共同研究先と継続していくこととしている。

4 参考文献

- 1) K. Nishikawa *et al.*, *J. Infect. Dis.*, **2005**, *191*, 2097-2105; 2) A. Yamada *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **2006**, *341*, 467-473; 3) K. Matsuoka *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3327-3330; 4) K. Hatano *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 5816-5819; 幡野 健, 松岡浩司, 照沼大陽, “ウイルス、微生物の検出方法”, 特願 2008-283976; 5)