

医薬品への応用を目指した 糖誘導体合成及び糖鎖解析法の開発

SATテクノロジー・ショーケース2022

■ はじめに

糖鎖は、第一の生命鎖である核酸、第二の生命鎖であるタンパク質に次いで、第三の生命鎖として、様々な生命現象において重要な役割を果たしている。生体内において、糖は単糖やオリゴ糖として存在することはほとんどなく、タンパク質や脂質と結合し、複合糖質（糖脂質、糖タンパク質、プロテオグリカン）として存在し、ウイルスや細菌の受容体としての機能など細胞表面上にて分子-細胞間および細胞-細胞間の相互認識に深く関わっている。そのため、タミフルやリレンザに代表されるインフルエンザ治療薬といった糖鎖構造の一部を模した医薬品など、創薬のターゲットとしても重要視されている。また、アンメットメディカルニーズを満たし引き続き大きな成長が見込まれるバイオ医薬品においては、糖鎖修飾が薬物動態などに大きな影響を与えることが次々と明らかになり、重要品質特性の一つとして品質管理が求められるだけでなく、改良型新薬の研究対象としても注目されている。本研究では、糖鎖の医薬品への応用を目指し、有機化学的アプローチによる糖誘導体の合成とバイオ医薬品の製造・品質管理に関わる糖鎖解析法の開発を行った。

■ 活動内容

1. 二環性糖供与体による立体選択的グリコシド化反応の開発と糖脂質合成への応用

β -グリセロ糖脂質は、C型レクチン受容体 Mincle に認識され、免疫賦活作用を示すことが近年報告されており、感染症の予防や治療の開発など医薬分野に大きく貢献できると期待されている。本研究では、グリセロ糖脂質合成において最も重要な反応である「グリコシド化反応」の立体制御に着目し、エステル系保護基を用いない新規立体制御法の開発と選択性発現メカニズムの解明、更に開発した手法を用い β -グリセロ糖脂質の網羅的合成を行った。本研究にて開発した手法を用いることで、多様な β -グリセロ糖脂質を研究材料として短工程で供給することが可能となり、脂肪酸部分の構造活性相関研究の道を拓いた。

[1] N. Yagami *et al.* *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 4778-4785.
[2] N. Yagami *et al.* *Jour. Org. Chem.*, **2020**, 85, 16166-16181.

2. ヒトノイラミナーゼ阻害剤の合成と薬物動態に関する研究

シアル酸加水分解酵素であるヒトノイラミナーゼ

(hNEU)は動脈硬化症、糖尿病などの疾患に関与している。しかし、4種類のホモログが存在するため、これらの選択的阻害剤の設計は極めて困難である。そのため、リレンザに代表されるウイルス NEU 阻害剤の研究と比較して大きな遅れを取っており、hNEU を標的とした医薬品開発はほとんど行われてこなかった。本研究では、汎用的な hNEU 阻害剤として知られているシアル酸誘導体 DANA に着目し、C1 位の変換、N-アルキルアミドの延長を行うことで、高い選択的阻害活性を示し、かつ良好な薬物動態を示す阻害剤候補化合物を見出すことに成功した。

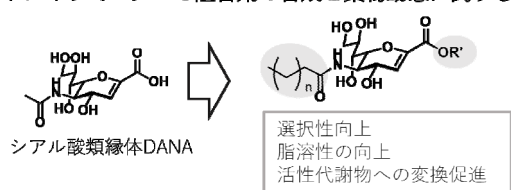
3. 次世代バイオ医薬品製造技術に資する簡便迅速 O 型糖鎖修飾解析法の開発

バイオ医薬において、糖鎖修飾は、薬物動態、安全性や薬効に大きな影響を与える。そのため、高品質なバイオ医薬品を製造するためには糖鎖不均一性の解析・評価は非常に重要となってくる。本研究では、糖鎖不均一性の簡便迅速評価法の開発を目指し、バイオ医薬品からの遊離方法がまだ確立していない O 型糖鎖に着目し、有機化学的に O 型糖鎖を遊離し蛍光標識する手法の開発を行った。

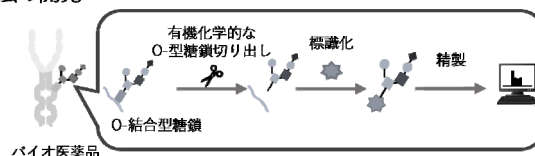
1. 二環性糖供与体による立体選択的グリコシド化反応の開発と糖脂質合成への応用



2. ヒトノイラミナーゼ阻害剤の合成と薬物動態に関する研究



3. 次世代バイオ医薬品製造技術に資する簡便迅速 O 型糖鎖解析法の開発



代表発表者 八神 なほ子（やがみ なほこ）

所 属 産業技術総合研究所
細胞分子工学研究部門
分子機能応用研究グループ

問合せ先 〒305-8565 茨城県つくば市東 1-1-1
中央第五事業所
yagami.n@aist.go.jp

■キーワード: (1) 糖脂質合成
(2) バイオ医薬品
(3) O-結合型糖鎖

■共同研究者: 亀山昭彦（産業技術総合研究所）
Christopher W. Cairo (University of Alberta)
安藤弘宗（岐阜大学）