

平成 22 年 10 月 21 日現在

研究種目： 学術創成研究

研究期間： 2005～2009

課題番号：17GS0420

研究課題名（和文） 生物機能解明をめざす糖タンパク質の統合的合成研究

研究課題名（英文） Comprehensive Studies toward Synthesis of Glycoproteins

研究代表者

伊藤幸成（ITO YUKISHIGE）

独立行政法人理化学研究所・基幹研究所・細胞制御化学研究室・主任研究員

研究者番号：80168385

研究成果の概要（和文）：

- ・合成高マンノース型糖鎖を用いる糖タンパク質の細胞内プロセッシング過程を解析した。また、微生物に由来し、感染と密接に関連する糖鎖の合成を行った。
- ・チオエステル合成法を利用した糖タンパク質や dendrimer の合成を完成し、同法に有用な新規アミノ基保護基を開発した。超高压条件を利用する効率的合成反応を開発した。
- ・複合型糖鎖を有する糖タンパク質の合成に成功した。特筆すべき成果として、医薬として重要なエリスロポエチンの合成に成功したことが挙げられる。更にその細胞増殖活性を測定したところ、天然型のエリスロポエチンと同等の活性を *in vitro* のアッセイで確認した。

研究成果の概要（英文）：

- ・ Analysis of intracellular glycoprotein processing was conducted by using synthetic high-mannose-type glycans and their derivatives.
- ・ Thioester forming reaction and amino-protecting group were developed and applied to syntheses of glycoproteins and dendrimers. A novel efficient reaction which utilize an ultra-high pressure was developed.
- ・ Syntheses of glycoproteins which carry complex-type glycans were achieved. The most significant among them is the synthesis of erythropoietin (EPO), a medically important glycoprotein. *In vitro* assay clarified that its cell-proliferating activity was almost indistinguishable with native EPO.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	58,500,000	17,500,000	76,000,000
2006 年度	56,700,000	17,010,000	73,710,000
2007 年度	54,100,000	16,230,000	70,330,000
2008 年度	52,700,000	15,810,000	68,510,000
2009 年度	42,300,000	12,690,000	54,990,000
総計	264,300,000	79,240,000	343,440,000

研究分野：有機合成化学、生物有機化学、糖鎖生物学

科研費の分科・細目：生体関連物質、核酸・タンパク質・糖化学

キーワード：糖タンパク質、糖鎖、細胞内プロセッシング、化学合成、チオエステル法、エリスロポエチン

## 1. 研究開始当初の背景

タンパク質の翻訳後修飾はタンパク質の活性化、機能制御、高次構造の獲得、輸送、分解等にとって極めて重要かつ必須の生物学的プロセスであることが認識されつつある。糖鎖の付加は最も重要なタンパク質の翻訳後修飾であり、発生、分化、老化、免疫、癌化等の多様な生体现象に深く関与している。本研究を組織する3名はそれぞれ独自の切り口で糖タンパク糖鎖の化学合成に取り組んで来た実績があり、当該分野におけるトップランナーと自負している。これらの力を集結し、新しいブレークスルーへと結び付けるべく本研究を開始した。

## 2. 研究の目的

ヒトを始めとする高等動物から微生物や植物、寄生虫まで、広く存在する糖タンパク質の多様な糖鎖を合成する。更に、純粋化学的に糖タンパク質の全合成を達成する。化学的に構築した糖タンパク質の生物機能を解析する。

以上を主な目的とした。

## 3. 研究の方法

以下の分担に従って研究を行った。

伊藤幸成：アスパラギン結合型（高マンノース型）糖鎖の合成、微生物由来あるいはその感染に関連する新規な糖タンパク質糖鎖の合成、人工糖タンパク質の創製、糖鎖生物学に有用な合成プローブの開発。

中原義昭：O-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質の全合成、そのためのブロック縮合法の開発。

梶原康宏：アスパラギン結合型（複合型）糖鎖及びそれを含む糖タンパク質の合成。そのための合成手法の開発、合成糖タンパク質の生物活性評価。

## 4. 研究成果

(1) 糖タンパク質糖鎖の合成と人工糖タンパク質の創製

細胞内糖タンパク質のプロセッシングの過程においては「高マンノース型」と呼ばれる糖鎖が種々の酵素によってプロセッシングを受ける。これら一連の糖鎖により糖タンパク質の3次元構造制御（フォールディング）、輸送、分解が調節されている。本研究では、小胞体内に存在する全ての構造パターンの合成を実施し達成した (Matsuo *et al.* *Tetrahedron* 2006)。更に、「トップダウン型コンビナトリアル合成」を提唱し、化学的に合成した14糖を共通前駆体としその酵素消化によって目的糖鎖を全て合成した。本法は、

生合成過程に習った「バイオミメティック」なもので合成の効率、酵素反応を利用した実践的なものである（松尾他、国内特許出願2006-124468、外国特許出願中）。近年、高マンノース型糖鎖の多彩な生物機能が注目されており、これに関連したプローブの必要性が増大している。従って、本法は糖鎖生物学に大きな学術的インパクトを与えるものである。

一方、微生物 *C. jejuni* 由来の糖タンパク質のN-結合型糖鎖の合成を達成した (Amin *et al.* *Tetrahedron* 2007)。 *C. jejuni* の糖タンパク質合成系は生物進化との関連で注目されており、我々の成果は、その基質特異性の解明、さらには *in vitro* および *in vivo* でのタンパク質への合成糖鎖の導入への道を拓くものである。

合成した糖鎖をタンパク質に結合させた複合体を調製し (Totani *et al.* *Bioorg. Med. Chem.* 2006)、これらを用いて糖タンパク質プロセッシングの詳細解析が可能になった (Totani *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; *J. Biol. Chem.* 2006)。更に擬似細胞内環境（マクロ分子クラディング）における酵素反応の解析 (Totani *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2008) や蛍光ラベル化基質の開発 (Totani *et al.* *Biochemistry* 2009) に成功した。

糖鎖合成において多大な時間と労力を要する反応条件の最適化を、微量で迅速に行う手法を開発した (Ishiwata *et al.* *Tetrahedron Lett.* 2005)。その応用として、連続した1,2-シスグリコシドからなる糖鎖の高選択的合成を達成した (Ishiwata *et al.* *Tetrahedron* 2007)。また、望みの生成物を釣り上げる capture-release 法による糖鎖迅速合成法を開発した (Takatani *et al.* *Chem. Asian J.* 2006) これらは糖タンパク質糖鎖の効率的合成法の新たな概念を提示したものである。

伊藤の研究室で開発した「分子内アグリコン転移反応」は合成的に困難なβ-マンノグリコシドを完全立体選択的に構築できる手法である。本研究ではその更なる改良を行い、様々なグリコシドを選択的に合成する手法として確立することができた (Ishiwata *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* 2009; Lee *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 2008)。

合成高マンノース型糖鎖を駆使した糖タンパク質プロセッシングの定量的解析を中心に、小胞体内フォールディングセンサータンパク質 UGGT と、グルコシダーゼ-II に焦点を当てた解析を行った。その結果、UGGT が比較的厳密な糖供与体特異性を持つこと、グルコシダーゼ-II が非天然型糖鎖も基質として

認識すること、を明らかにした。また、グルコシダーゼ-IIの $\beta$ サブユニットが糖鎖のトリミングに必須であることを証明した (Watanabe *et al. Glycobiology* 2009). 新奇な小胞体タンパク質であるマレクチンがジグルコシル化糖鎖を特異的に認識することを確認するとともに、そのグルコシダーゼ-IIを活性化することを見出した (論文作成中). 複合型糖鎖を持つ糖タンパク質の合成鶏卵から調製した糖鎖を Fmoc 固相合成に利用し、様々な糖ペプチドフラグメント、および共刺激糖タンパク質 CTLA-4 のペプチド配列に含まれる複合型糖鎖 2 本を有するペプチドフラグメント (8.6 kDa) の合成に成功した (Yamamoto *et al. Chem. Eur. J.* 2007). ヒト複合型シアリル糖鎖をもつ糖ペプチドチオエステルを合成し (Kajihara *et al. Carbohydr. Res.* 2006)、白血球の遊走活性をもつ糖タンパク質ケモカイン (MCP-3: N 末端から 6 番目にヒト複合型シアリル糖鎖をもつ糖タンパク質; 11kDa) の化学合成に世界ではじめて成功した。またこの合成した糖タンパク質は、フォールディング実験を経て、正しい 3 次元構造を形成したものと得られた (Yamamoto *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2008)。 小型糖タンパク質として複合型糖鎖を有するクランピン (6.3 kDa)、糖タンパク質オボムコイド (7.6 kDa) の合成に成功し、糖鎖付加が、タンパク質の 3 次元構造形成にどのような影響を与えるかという根源的な疑問に答える知見を得た (論文準備中)。 エリスロポエチンのような糖タンパク質は、N 型糖鎖 3 本と O 型糖鎖を持っている。O 型のシアリル糖鎖の合成法、およびそれら糖鎖をもつ糖ペプチドの合成 (Okamoto *et al. J. Org. Chem.* 2008) および、セリン残基部位で実施できる新規なペプチド連結法を確立した (Okamoto *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2008)。 ヒト複合型シアリル糖鎖を 2 本もつエリスロポエチン誘導体を固相合成法と大腸菌発現法を組み合わせることに成功した。また、合成したエリスロポエチン誘導体は細胞増殖活性を *in vitro* で示した。細胞を用いないと得られなかった生理活性糖タンパク質誘導体の化学合成が世界で初めて達成された (Hirano *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2008)。 免疫応答に必須な T 細胞表層の共刺激糖タンパク質 AILIM は、89 位の糖鎖が重要な役割をしていることを明らかにするとともに (Kamei *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010)、89 位に糖鎖をもつ AILIM の化学合成に成功した。この AILIM は、抗原細胞表層の受容体と良好な結合活性を示した。AILIM は、

いまだ 3 次元構造が不明であるが、この化学合成を通して 2 本のジスルフィド結合とその位置、また $\beta$ シート構造が多いことを確かめた。また糖鎖の有無がタンパク質の安定化に重要であることを化学的に初めて証明した (Murase *et al.* 投稿準備中)。 糖タンパク質の全合成は、有機合成化学に残された大きなチャレンジと考えられており、欧米の一流研究機関で競争がくり広げられている。その中で、本研究の成果は天然型構造を持つ複合型糖鎖を含む糖タンパク質を純粋化学的に合成した初めての例であり、極めてインパクトが高い。 O-結合型糖鎖を持つ糖タンパク質の合成 Native chemical ligation 法の問題点の一つとして、存在頻度の低い Cys での縮合を行う点があげられる。本研究では、メルカプトメチル基をチオール補助基として、存在頻度が高い Ser, Thr での連結法を実現した (Hojo *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2010)。 当初掲げた研究計画に従い、糖ペプチド合成用 O-結合型糖アミノ酸ビルディングブロックの合成法開発とその糖ペプチドサンプル調製、及びそれらを用いる糖タンパク質全合成研究を行った (Nakahara *et al. Tetrahedron* 2007, Ueki *et al. Org. Lett.* 2007)。 糖タンパク質を合成する戦略であるペプチドチオエステル法を用いて 3 セグメントの縮合を経て 10.9 kDa の Emmprin (22-118) 合成を達成した。 Fmoc 固相合成終了後にマイクロ波照射により糖ペプチドを N-S アシル転位により効率的にチオエステルに変換する方法を考案し、Emmprin 第 1 Ig ドメイン合成に応用した。 (Nagaike, F. *et al. Org. Lett.* 2006) また、コア 4 型糖鎖をアスパラギン結合型糖鎖の代わりに導入した Emmprin 第一 Ig ドメインの合成を完成した。コラゲナーゼ産生のアッセイをしたところ、アスパラギン結合型糖鎖をもつ合成ドメインと同等の活性を認めた (未発表)。 N-アルキルシステイン誘導体を用いた新規糖ペプチドチオエステルの合成を発見した (Hojo *et al. Biopolymers* 2007)。 ラクトサミン単位を $\beta$ -選択的に糖鎖に組み込む方法を開発しコア 2, 3, 4, 6 などの O-結合型糖鎖サブクラス構造を構築する事に成功し、その糖ペプチド固相合成法の有用性を実証した (Ueki *et al. Tetrahedron* 2008)。 糖ペプチドチオエステルを活用して、糖ペプチド dendrimer の合成を行った。Emmprin 第一 Ig ドメイン合成で用いたアスパラギン結合型 5 糖をもつ糖ペプチドチオエステルセグメントを用いて 8 価の dendrimer (30kDa サイズ) を合成した (Ozawa *et al. Tetrahedron* 2007)。 また、この dendrimer を用いるガンのエピトープである MUC1 分

子の集積化についても試みた (Ozawa *et al. Org. Lett.* 2008).

N-エチルシステインを介する新規チオエステル法を用いてアミノ酸 95 残基からなるケモカイン CCL27 の合成を達成するとともに、新規チオエステル合成法を詳細に検証し有用であることを証明した。本合成ではアリールチオエステルに誘導する事で従来必要とされてきた活性化剤である銀塩を用いること無く縮合できることを示した。縮合したペプチドは2カ所のジスルフィド結合を形成させ単一の目的物へと導いた (Hojo *et al. Org. Biomol. Chem.* 2008)。一方、ケモカイン CCL27 には糖鎖の存在は確認されていないがN-グリカン結合配列が1カ所含まれる。本チームでは天然から抽出した複合型糖鎖の導入を試みた。糖鎖付加体はジスルフィド化によって正しいフォールディングを示さなかったことから糖鎖の存在がフォールディングに不利に働く例を見出した。

新規なペプチドチオエステル固相合成研究を進め、高圧合成反応による Fmoc アミノアシル-N-エチルシステイン素子を開発した。この素子を用いることでチオエステルの合成に6倍の効率向上を得た。高圧反応を用いない素子合成法も開発中である (Nakahara *et al. Tetrahedron Lett.* 2010)。

硫酸化した糖鎖を含む糖ペプチド、および LacNAc 繰り返し構造を含む糖ペプチドの合成に成功した。いずれも、厳密な脱保護条件検討が必要であった。セリンやトレオニン部位を活用する新たなペプチド連結法を開発した。LacNAc および LacdiNAc を含む N-結合型糖アスパラギン誘導体の合成研究に進展をみた (Nakahara *et al.* 投稿準備中)。

O-結合型糖鎖をもつ糖ペプチドを連結して、23 kDa の糖タンパク質の合成に成功した (Hojo *et al. J. Am. Chem. Soc.* 2005)。

この様にして、化学的に O-結合型糖鎖を合成し、それを組み込んだ糖タンパク質を合成したことは、梶原の成果と併せ、代表的な糖鎖構造を持つ糖タンパク質が実際に化学合成できることを示したものである。有機合成化学としてのインパクトに加え、糖タンパク質の糖鎖構造とタンパク質機能を関連づける上で、重要な成果である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

1. “The Mercaptomethyl Group Facilitates an Efficient One-Pot Ligation at Xaa-Ser/Thr for (Glyco)peptide Synthesis” Hojo H., Ozawa C., Katayama H., Ueki A., Nakahara Y., Nakahara Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 5318-5321 (2010)

2. “Correct Disulfide Pairing Is Required for the Biological Activity of Crustacean Androgenic Gland Hormone (AGH): Synthetic Studies of AGH” Katayama H., Hojo H., Ohira T., Ishii A., Nozaki T., Goto K., Nakahara Y., Takahashi T., Hasegawa Y., Nagasawa H., Nakahara Y., *Biochemistry*, 49, 1798-1807 (2010)
3. “High-pressure-promoted Fmoc-aminoacylation of N-ethylcysteine: Preparation of key devices for the solid-phase synthesis of peptide thioesters”. Nakahara Y., Matsuo I., Ito Y., Ubagai R., Hojo, H., Nakahara Y. *Tetrahedron Lett.*, 51, 407-410 (2010)
4. “Genetic analysis of glucosidase II  $\beta$ -subunit in trimming of high-mannose-type glycans” Watanabe T., Totani K., Matsuo I., Maruyama J., Kitamoto K., Ito Y., *Glycobiology*, 19, 834-840 (2009)
5. “Synthesis of undecaprenyl pyrophosphate-linked glycans as donor substrates for bacterial protein N-glycosylation” Lee Y.-J., Ishiwata A., Ito Y., *Tetrahedron*, 65, 6310-6319 (2009)
6. “Design and Synthesis of Homogeneous Erythropoietin Analogue with Two Human Complex-Type Sialyloligosaccharides” Hirano K., Macmillan D., Tezuka K., Tsuji T., Kajihara Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 9557-9560 (2009)
7. “NAP Ether-mediated intramolecular aglycon delivery: a unified strategy for 1,2-*cis* glycosylation” Ishiwata A., Munemura Y., Ito Y., *Eur. J. Org. Chem.*, 25, 4250-4263 (2008)
8. “Stereoselective synthesis of  $\beta$ -L-Rhamnopyranoside” Lee Y. J., Ishiwata A., Ito Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 130 (20), 6330-6331 (2008)
9. “Effects of Macromolecular crowding on glycoprotein processing enzymes”, Totani K., Ihara Y., Matsuo I., Ito Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 2101-2107 (2008)
10. “Application of a novel thioesterification reaction to the synthesis of chemokine CCL27 by the modified thioester method.” Hojo H, Murasawa Y., Katayama H., Ohira T., Nakahara, Y., Nakahara Y., *Org. Biomol. Chem.* 6, 1808-1813 (2008)
11. “Efficient sequential segment coupling using N-alkylcystein-assisted thioesterification for glycopeptides dendrimer synthesis” Ozawa C., Katayama H., Hojo H., Nakahara Y., Nakahara Y., *Org. Lett.*, 10, 3531-3533 (2008)
12. “Chemical synthesis of a glycoprotein having an intact human complex-type sialyloligosaccharide under the Boc and Fmoc synthetic strategies” Yamamoto N., Tanabe Y., Okamoto R., Dawson P.

- E., Kajihara Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 130, 501-510 (2008)
13. "Analysis of ER-associated glycoprotein degradation using synthetic glycopeptide probes" Hagihara S., Goda K., Matsuo I., Ito Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 360, 357-362 (2007)
  14. "Synthesis of N-linked glycan derived from Gram-negative bacterium, *Campylobacter jejuni*" Amin M. N., Ishiwata A., Ito Y., *Tetrahedron*, 63, 8181-8198 (2007)
  15. "Synthesis of a natural oligosaccharide antibiotic active against *Helicobacter pylori*" Manabe S., Ishii K., Ito Y., *J. Org. Chem.*, 72, 6107-6115 (2007)
  16. "Fluorescently labeled inhibitor for profiling cytoplasmic peptide: N-glycanase" Hagihara S., Miyazaki A., Matsuo I., Tatami A., Suzuki T., Ito Y., *Glycobiology*, 17, 1070-1076 (2007)
  17. "An approach for a synthesis of asparagine-linked sialylglycopeptides having intact and homogeneous complex-type undecadisialyloligosaccharides" Yamamoto N., Takayanagi A., Yoshino A., Sakakibara T., Kajihara Y., *Chem. Eur. J.*, 13, 613-625 (2007)
  18. "Synthesis of biantennary LacNAc-linked O-glycan (core 4) and glycopeptide thioester by benzyl protection strategy: Rapid zinc reduction of GlcNTCA to GlcNAc by microwave irradiation" Ueki A., Nakahara Y., Hojo H., Nakahara Y., *Tetrahedron*, 63, 2170-2181 (2007)
  19. "N-Alkyl cystein-assisted thioesterification of peptides" Hojo H., Onuma Y., Akimoto Y., Nakahara Y., Nakahara Y., *Tetrahedron Lett.*, 48, 25-28 (2007)
  20. "An approach for a synthesis of asparagine-linked sialylglycopeptides having intact and homogeneous complex-type undecadisialyloligosaccharides" Yamamoto N., Takayanagi A., Yoshino A., Sakakibara T., Kajihara Y., *Chem. Eur. J.*, 13(2) 613-625 (2007)
  21. "Convenient synthesis of a sialylglycopeptide-thioester having an intact and homogeneous complex-type disialyl-oligosaccharide" Kajihara Y., Yoshihara A., Hirano K., Yamamoto N., *Carbohydr. Res.*, 341(10), 1333-1340 (2006)
  22. "Highly efficient synthesis of sialylglycopeptides overcoming unexpected aspartimide formation during activation of Fmoc-Asn(undecadisialyloligosaccharide)-OH" Yamamoto N., Takayanagi A., Sakakibara T., Dawson P. E., Kajihara Y., *Tetrahedron Lett.*, 47(8), 1341-1346 (2006)
  23. "Substrate specificity analysis of endoplasmic reticulum glucosidase II using synthetic high mannose-type glycans" Totani K., Ihara Y., Matsuo I., Ito Y., *J. Biol. Chem.*, 281, 31502-31508 (2006)
  24. "Comprehensive synthesis of ER related high-mannose-type sugar chains by convergent strategy" Matsuo I., Totani K., Tatami A., Ito Y., *Tetrahedron*, 62, 8262-8277 (2006)
  25. "Facile synthesis of oligosaccharide probes for the analysis of protein-carbohydrate interactions" Takatani M., Ito Y., *Chem. Asian J.*, 1, 64-75 (2006)
  26. "Design and synthesis of oligosaccharides that interfere with glycoprotein quality-control systems" Arai M. A., Matsuo I., Hagihara S., Totani K., Maruyama J.-i., Kitamoto K., Ito Y., *ChemBioChem.*, 6, 2281-2289 (2005)
  27. "Synthetic substrates for an endoplasmic reticulum protein-folding sensor, UDP-glucose: Glycoprotein glucosyltransferase" Totani K., Ihara Y., Matsuo I., Koshino H., Ito Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 7950-7954 (2005)
  28. "First chemical synthesis of triglycosylated tetradecasaccharide (Glc3Man9GlcNAc2), a common precursor of asparagine-linked oligosaccharides" Matsuo I., Kashiwagi T., Totani K., Ito Y., *Tetrahedron Lett.*, 46, 4197-4200 (2005)
  29. "Thermodynamic analysis of interactions between N-linked sugar chains and F-box protein Fbs1" Hagihara S., Totani K., Matsuo I., and Ito Y., *J. Med. Chem.*, 48, 3126-3129 (2005)
  30. "Chemical Synthesis of 23 kDa Glycoprotein by Repetitive Segment Condensation: A Synthesis of MUC2 Basal Motif Carrying Multiple O-GalNAc Moieties" Hojo H., Matsumoto Y., Nakahara Y., Ito E., Suzuki Y., Suzuki M., Suzuki A., Nakahara Y., *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 13720-13725 (2005)
- [雑誌論文] (計 78 件)
- [学会発表] (計 168 件)
- 受賞講演1 件、招待講演34 件を含む
- [図書] (計 11 件)
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 8 件)
1. 「糖鎖付加 AILIM 細胞外ドメイン及びその製造方法」梶原康宏, 辻孝 他 特願 2009-16809 2009年7月16日

2. 「ペプチドの製造方法」北條裕信, 中原義昭, 学校法人東海大学 国際 PCT/JP2009/005180 2009年6月10日
3. 「均一な糖鎖構造を有するエリスロポエチン誘導体」梶原康宏, デレク・マクミラン, 平野桐子他 国際出願番号 2008-209583 2008年8月18日
4. 「糖鎖ライブラリの作成方法及びその利用」松尾一郎, 伊藤幸成 国際出願番号 2006-124468 2007年7月23日
5. 「ペプチドのチオエステル化合物の製造方法」梶原康宏, 山本直樹他 国際出願番号 2008-508707 2007年3月28日
6. 「ペプチドチオエステルの製造方法」北條裕信, 中原義昭 特願 2006-275022 2006年10月6日
7. 「コア4型構造を有するO-結合型糖タンパク質関連化合物およびその製造方法」中原義昭, 北條裕信, 植木章晴 特願 2006-200069 2006年7月21日
8. 「糖鎖ライブラリの作成方法及びその利用」松尾一郎, 伊藤幸成 国内出願番号 2006-124468 2006年4月27日

[その他]

- ・ 2009年7月第24回国際糖質学会で国際賞である The Roy L. Whistler International Award in Carbohydrate Chemistry を伊藤幸成が受賞した.
- ・ *Angewandte. Chem. Int. Ed.*, 2009, 49, 9557-9560 に掲載されたエリスロポイエチンの合成に関する論文(論文8)は in side cover に採用された. その成果は、平成21年10月12日の日本経済新聞の科学面で紹介された.
- ・ *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 501-510 に掲載された糖タンパク質の化学合成(論文12)は、12月8日の日本経済新聞社会面、12月12日朝日新聞科学面で、また12月8日のNHK「おはよう日本」で紹介された.
- ・ *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 25, 4250-4263 に掲載された高選択的グリコシル化反応に関する論文(論文7)は表紙に採用された.
- ・ *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 31502-31508 に掲載された Glucosidase II の特異性解析(論文23)は表紙に採用された.
- ・ *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4197-4200 に掲載された14糖の合成研究(論文28)は表紙に採用された.

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

伊藤幸成 (ITO YUKISHIGE)

理化学研究所・基幹研究所・伊藤細胞制御

化学研究室 主任研究員

研究者番号：80168385

### (2)研究分担者

中原義昭 (NAKAHARA YOSHIAKI)

東海大学・工学部・生命化学科 教授

研究者番号：50087574

梶原康宏 (KAJIHARA YASUHIRO)

大阪大学大学院・理学研究科・化学専攻

教授

研究者番号：50275020