

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：82626

研究種目：学術変革領域研究(B)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H05078

研究課題名(和文)膜動態を「あやつる」糖鎖ライブラリ多様化に向けた特定の糖選択的化学変換

研究課題名(英文) Selective Chemical Transformation of Specific Sugars for Diversification of Glycan Mediating Membrane Dynamics

研究代表者

上田 善弘 (Ueda, Yoshihiro)

国立研究開発法人産業技術総合研究所・材料・化学領域・主任研究員

研究者番号：90751959

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：糖が関与する生命現象を理解し制御するためには、化学的に純粋な糖関連物質の精密合成が必要となる。本研究では糖鎖上のある特定の部位選択的に化学修飾を行う手法の開発に取り組み、グルコースを選択的に触媒的アシル化する手法を開発した。また、アシル化以外の官能基変換手法の開発にも取り組み、糖の位置選択的シリル化やアミノアルコールの基質選択的シリル化反応も見出した。開発した選択的官能基変換手法を生物活性糖のケーシングに応用することで、領域内共同研究により細胞表面の糖鎖機能制御法へと展開することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖はアミノ酸と並び生体高分子の主要な構成成分であり、広範な生体内反応に関わっている。糖が関与する生命現象を理解し制御するためには、化学的に純粋な糖関連物質の精密合成が必要となるが、糖は分子内に複数の水酸基を有するため、合成や修飾には煩雑な保護/脱保護工程が必要であった。本研究では保護基を利用しない方法論の発展を目指し数種の新規選択的反応開発を行うことができた。独自の選択的反応をツールとして活用することで新しい生命科学研究にも展開することができ、合成化学から生命科学に波及効果をもたらす成果を挙げることができた。

研究成果の概要(英文)：Precise synthesis of well-defined sugar derivatives is necessary to understand and control biological phenomena involving carbohydrates. In this study, we worked on the development of a method for selective chemical modification of a particular site on sugars. During the course of the study, a method for catalytic selective acylation of glucose derivatives was developed. In addition to acylation, we have discovered site-selective silylation of glucose derivatives and substrate-selective silylation of amino alcohols. By applying the developed selective functional group transformation method to the caging of bioactive sugars, we were able to develop a method to control sugar functions on the cell surface through collaborative research.

研究分野：有機合成化学

キーワード：糖 化学変換 位置選択性 機能制御 アシル化 シリル化

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

糖はアミノ酸と並び生体高分子等の主要な構成成分であり、広範な生体内反応に関わっている。糖が関与する生命現象を理解するためには、化学的に純粋な糖関連物質の精密合成が必要となる。しかし、糖は分子内に複数の水酸基を有し、その水酸基が置換される位置や数によって多様性を持つ化合物群であるため、その合成には必然的に「水酸基の区別」が鍵となる。従来はこの水酸基の区別は、保護-脱保護を駆使した多段階反応によって行われてきたが、本来不要な結合形成に多段階を要する。一方、研究代表者は糖関連物質の合成工程の簡略化を目指し、無保護糖の直接的かつ位置選択的官能基化法の開発に取り組み、分子認識型触媒による方法論を開発してきた。本研究では、糖化学ノックインに資する新規方法論の開発に取り組むこととした。

2. 研究の目的

前項に記載のとおり、保護-脱保護を利用せず、特定の糖を選択的に化学変換する手法の開発を目的とした。特に、生命科学に展開可能な糖鎖及び糖鎖誘導体を簡便合成できるような新規反応の開発を目指した。開発した反応を細胞表面の糖の機能制御へと展開することで、有機合成化学と生命科学双方に波及する研究手法を提供することを目的とした。

3. 研究の方法

研究代表者らが独自に開発に取り組んできた分子認識型触媒を活用し、これまでの研究で見のある位置選択的アシル化反応を糖の選択的アシル化反応へと展開できると考えた。また、アシル化以外の官能基変換法として、求核触媒作用が知られているシリル化反応についても検討を行うこととした。開発した反応を利用することで、CDC 活性を示す糖のケーシングを行い、細胞表面に導入することで、糖鎖機能の ON/OFF 制御が可能と考えた。また、生物活性物質の新規ケーシング法としてインターロック分子の活用を検討することとした。

4. 研究成果

(1) 特定の糖選択的アシル化 (図 1)

研究代表者らは触媒 **C1** によるグルコース誘導体の 4 位水酸基選択的アシル化法を開発していた。ここで、**C1** はグルコース誘導体を水素結合によって認識することで、加速的なアシル化を進行させることがわかっていた。そこで、グルコース誘導体と他の糖 (ガラクトースやマンノース等) 誘導体の混合物に対して、触媒 **C1** あるいはその誘導体存在下でアシル化を行うと、10 倍以上の速度でグルコース誘導体へのアシル化が進行することがわかった。触媒活性種のモデル化合物と糖誘導体との会合定数を実験的に算出したところ、会合定数は糖によって大きな差はないことがわかり、会合状態が反応遷移状態に至るか否かが、選択性発現に重要であることが明らかとなった。

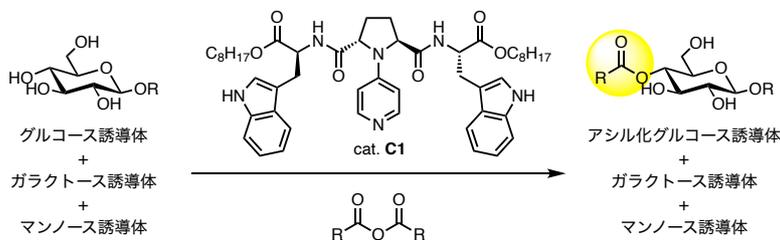


図 1 グルコース選択的アシル化

(2) 糖類の選択的シリル化 (図 2、3)

アシル化反応に加えてシリル化反応も求核触媒による活性化機構が知られている。そこで触媒 **C1** 及びその鏡像異性体を活用し、グルコース誘導体等の位置選択的シリル化を検討した。その結果、**C1** の鏡像異性体である **ent-C1** 触媒存在下で、グルコース誘導体の 3 位水酸基選択的にシリル化が進行することを見出した (図 2)。シリル化反応は立体障害の影響を強く受けることが知られており、第一級水酸基存在下で、糖の第二級水酸基水酸基に優先してシリル化が進行した例は初めてである。本系では、アルコールの添加により糖の凝集状態が影響を受け、3 位選択性が向上するという興味深い現象が観測された。

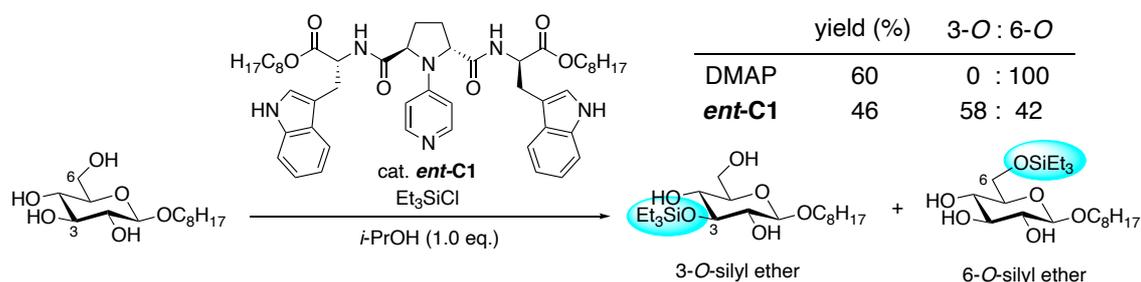


図 2 糖誘導体の 3 位選択的シリル化

また、糖を見分けてシリル化する方法論の開発を行うにあたり、アミノアルコールの選択的シリル化反応の検討を行った。アミノ基をうまく認識し、選択的なシリル化を行うことができれば、アミノ糖の選択的シリル化反応へと展開することも可能と考えられる。種々のアミノアルコール誘導体のシリル化の反応速度を詳細に調べたところ、触媒 **C2** は 1,5-アミノアルコール誘導体に顕著にシリル化を促進させることがわかった。炭素鎖長の異なる 1,3-アミノアルコール誘導体や 5 位置換ペンタノールとの速度比は 10 倍以上と、混合物を用いてもシリル化による速度論的分割ができるような反応を開発することができた。分子間で水酸基を識別する手法は基質選択的反応として分類できるが、世界で初めて触媒的シリル化により第一級アルコールを識別する方法論を開発することができた。

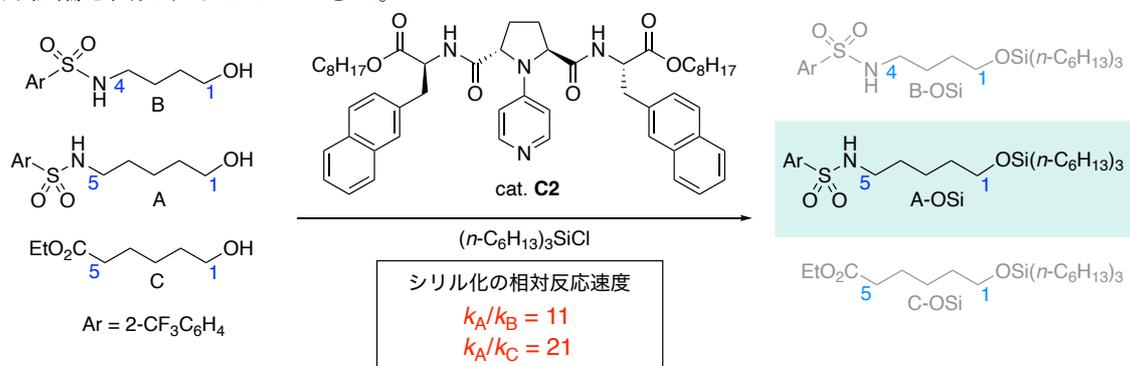


図 3 1,5-アミノアルコールの基質選択的シリル化

(3) 細胞表面における糖機能制御 (図 4)

糖に置換基を導入してその機能をケーシングした後、置換基を光除去することで、糖機能の OFF/ON スイッチが可能と考えられる。まず概念実証として、単糖を用いて検討を行うこととした。Complement-Dependent Cytotoxicity (CDC) 活性を示すことが知られているラムノースに位置選択的に光除去可能なアルコキシカルボニル基を導入した誘導体を調製した。この誘導体をメタボリックラベリング及びクリック反応によって細胞表面に導入した際には、CDC 活性を示さない一方で、照射後は、CDC 活性を示すことがわかった。また興味深いことに、ケーシングしない糖誘導体よりもケーシングした糖誘導体の方がクリック反応による標識効率が高いことがわかり、細胞表面への糖化学ノックイン研究についての基礎的な知見を得ることができた。

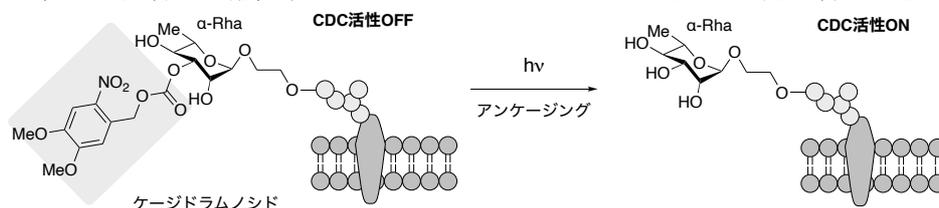


図 4 細胞表面におけるラムノシド機能制御

(4) 臭素化反応によるロタキサンの簡便合成と特徴的な分解反応 (図 5)

ロタキサンは代表的なインターロック分子の一つであり、軸成分が輪成分を貫通し、両成分が解離しない化合物のことを言う。ドラッグデリバリーへの展開も試みられるなど、機能性分子素子としての応用研究が活発に行われているが、容易に誘導化可能なロタキサンを簡便合成する手法が求められている。軸成分末端にフェノールを持つアンモニウム分子を軸成分として設計することで、臭素化によるロタキサンの簡便合成が可能であることがわかった。得られたロタキサンはカップリング反応によってロタキサン構造を保ったまま誘導化が可能であることに加えて、塩基性条件でキノンメチドの発生を伴った分解反応が進行することがわかった。本手法は、アミノ基を有する生物活性物質の新たな放出制御機構としての応用が期待できる。

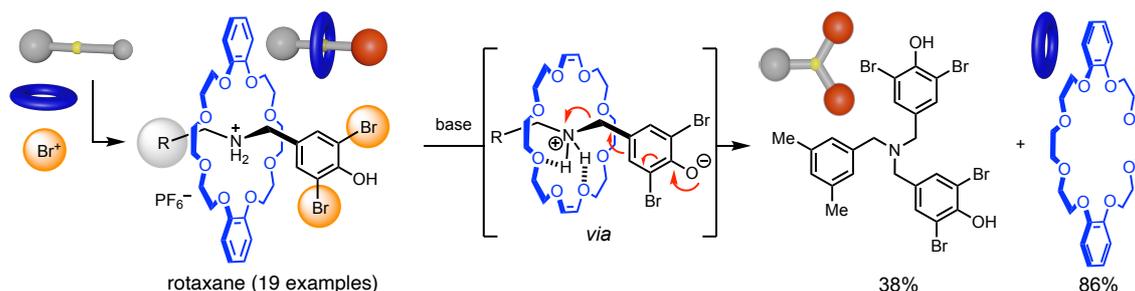


図 5 臭素化によるロタキサン合成とキノンメチド発生経路の分解反応

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Milawati Hersa, Manabe Yoshiyuki, Matsumoto Takuya, Tsutsui Masato, Ueda Yoshihiro, Miura Ayane, Kabayama Kazuya, Fukase Koichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Practical Antibody Recruiting by Metabolic Labeling with Caged Glycans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202303750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202303750	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Fujimura Koki, Ueda Yoshihiro, Yamaoka Yousuke, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 62
2. 論文標題 Rotaxane Synthesis by an End Capping Strategy via Swelling Axle Phenols	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202303078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202303078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Hisashi, Ueda Yoshihiro, Fujimura Koki, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 2022
2. 論文標題 Approach Toward Reversal of Chemoselectivity in Catalytic Silylation of Pyranosides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202200949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202200949	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gondo Naruhiro, Fujimura Koki, Hyakutake Ryuichi, Ueda Yoshihiro, Kawabata Takeo	4. 巻 115
2. 論文標題 Organocatalytic regio- and enantioselective vinylogous aza-Morita-Baylis-Hillman reaction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 154306 ~ 154306
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2022.154306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirao Kohtaro, Speciale Immacolata, Notaro Anna, Manabe Yoshiyuki, Teramoto Yoshiaki, Sato Takaaki, Atomi Haruyuki, Molinaro Antonio, Ueda Yoshihiro, De Castro Cristina, Fukase Koichi	4. 巻 62
2. 論文標題 Structural Determination and Chemical Synthesis of the N Glycan from the Hyperthermophilic Archaeon Thermococcus kodakarensis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202218655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202218655	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto Hisashi, Ueda Yoshihiro, Takasu Kiyosei, Kawabata Takeo	4. 巻 61
2. 論文標題 Catalytic Substrate Selective Silylation of Primary Alcohols via Remote Functional Group Discrimination	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 e202114118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202114118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 藤村光揮, 上田善弘, 山岡庸介, 高須清誠, 川端猛夫
2. 発表標題 軸成分フェノールの触媒的臭素化によるロタキサン合成
3. 学会等名 第20回ホスト-ゲスト・超分子化学シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 水酸基識別型分子変換
3. 学会等名 第56回天然物化学談話会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 藤村 光揮, 上田 善弘, 山岡 庸介, 高須 清誠, 川端 猛夫
2. 発表標題 軸成分の触媒的臭素化によるロタキサンエンドキャップ形成
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koki Fujimura, Yoshihiro Ueda, Yusuke Yamaoka, Kiyoshi Takasu, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Rotaxane Synthesis by Catalytic Bromination of Axle Phenols
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Koki Fujimura, Kiyoshi Takasu, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Brominative Rotaxane Synthesis for Derivatizable and Degradable Rotaxane
3. 学会等名 MRM2023/IUMRS-ICA2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Hiromitsu Shibayama, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Seven-Step Stereodivergent Total Syntheses of Punicafolin and Macaranganin
3. 学会等名 The 15th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田 善弘, 橋本 悠, 高須 清誠, 川端 猛夫
2. 発表標題 構造の類似した第一級アルコールの触媒的基質選択的シリル化
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤村光揮, 上田善弘, 山岡庸介, 高須清誠, 川端猛夫
2. 発表標題 軸成分ハロゲン化によるロタキサン合成法の開発
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤村光揮, 上田善弘, 山岡庸介, 高須清誠, 川端猛夫
2. 発表標題 擬ロタキサンの芳香族ハロゲン化によるロタキサン合成
3. 学会等名 第15回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田善弘, 橋本悠, 高須清誠, 川端猛夫
2. 発表標題 遠隔位官能基認識に基づく第一級アルコールの触媒的基質選択的シリル化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 糖鎖ライブラリ多様化に向けた特定の糖選択的化學変換
3. 学会等名 超異分野学会 東京大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上田善弘
2. 発表標題 位置選択的官能基化を基盤とした糖関連天然物の合成
3. 学会等名 第24回ケムステVシンポ「次世代有機触媒」(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yoshihiro Ueda, Hisashi Hashimoto, Takeo Kawabata
2. 発表標題 Catalytic Silylative Discrimination of Primary Alcohols via Remote Functional Group Recognition
3. 学会等名 13th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本悠、吉田圭佑、今吉亜由美、森崎一宏、上田善弘、川端猛夫
2. 発表標題 官能基間距離識別シリル化による長鎖ジオールの触媒的遠隔位不斉非対称化
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------