

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21289

研究課題名（和文）有機化学を基盤とした人獣共通感染症に対する複合糖質ワクチン開発への挑戦

研究課題名（英文）Challenges in the Development of Glycoconjugate Vaccines against Zoonosis Based on Organic Chemistry

研究代表者

高橋 大介（Takahashi, Daisuke）

慶應義塾大学・理工学部（矢上）・准教授

研究者番号：00509929

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、抗生物質の多用により多剤耐性を獲得し、かつヒトにも感染性を示す人獣共通感染型の鳥類病原性大腸菌（APEC）の出現予防を指向し、申請者らが独自に開発してきた「位置および立体選択的 α -ラムノシル化反応」を用いたAPEC O1糖鎖抗原候補の化学合成および新規複合糖質ワクチンの創製を目的として研究を行った。その結果、本研究で合成した抗原候補五糖がAPEC O1に対するワクチン開発に有望な抗原候補糖鎖であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究が達成されれば、世界規模で多用されている抗生物質の使用量の低減化が大幅に促進され、現在危惧されている薬剤耐性菌の出現を予防する優位性のある手法になると大きく期待できる。また、 α -ラムノシド構造は、大腸菌のみならず、肺炎球菌をはじめとする多くの病原菌にも含まれていることから、本複合糖質ワクチン合成法は、他の様々な病原菌にも応用可能な一般性の高いストラテジーになる。さらに、本研究はこれまで未解明であった病原菌糖鎖の機能解明にも貢献すると考えられる。以上、本研究の遂行は、経済的効果も含めた社会的波及効果だけでなく、学術的な意義も極めて大きい。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to create a novel glycoconjugate vaccine using the recently developed our "regio- and stereoselective α -rhamnosylation" in order to prevent the emergence of zoonotic avian pathogenic Escherichia coli (APEC), which can acquire multidrug resistance due to heavy use of antibiotics and infect humans. As a result, a pentasaccharide antigen candidate chemically synthesized in this study was found to be an important for anti-APEC O1 antibody binding and is a promising glycocone for the development of a synthetic glycoconjugate vaccine against APEC O1.

研究分野：有機合成化学、糖質化学、ケミカルバイオロジー

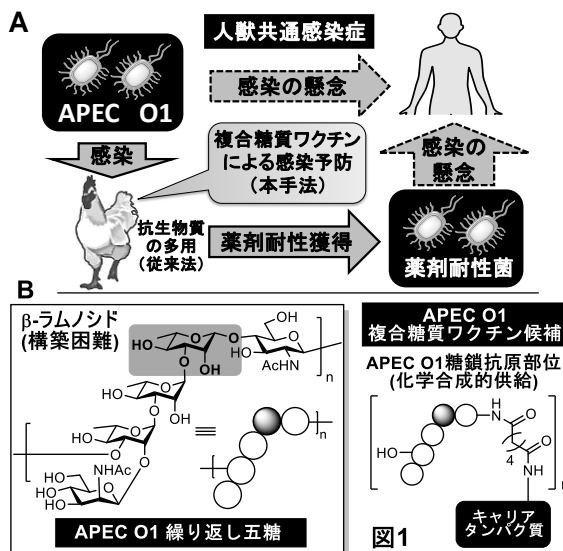
キーワード：複合糖質ワクチン α -ラムノシル化 人獣共通感染症 鳥類病原性大腸菌 糖鎖抗原 グリコシル化反応
有機合成 ホウ素触媒

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

鳥類病原性大腸菌 (APEC) は、養鶏産業に多大な経済的損出をもたらす病原菌であり、多剤耐性を有することから近年問題視されている (Borges, C. A. et al., *Avian Pathol.* 2016)。中でも、その主要な血清種の一つ APEC O1 は、敗血症で人の生命を脅かす病原性大腸菌とゲノムが酷似していることから (Johnson, T. J. et al., *J. Bacteriol.* 2007)、新型の人獣共通感染症を引き起こすことが強く懸念されており、世界的な社会問題にまで発展している。このような背景の中、2015 年 WHO による「薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プラン」が採択され、既存の抗生物質に代わるワクチン開発が注目を集めている (図 1A)。しかし、既存のワクチンには、抗原に毒性部分を含む可能性があり、安全性に課題を残している (Han, Y. et al., *Vaccine* 2018)。そこで、毒性を示すことなく、抗原性を有する APEC O1 糖鎖抗原の合成的供給が強く求められている。しかし、APEC O1 の抗原となり得る繰り返し五糖構造は、立体選択的な構築が極めて困難なβ-ラムノシド結合を有するため、未だ合成が達成されておらず、抗原性を示す必要最小構造も未解明である。一方、著者らは、有機ホウ素化合物の化学的特性を活用した触媒的かつ位置及び立体選択的β-ラムノシル化反応の開発に成功している (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 13858. プレスリリース: <https://www.keio.ac.jp/ja/pressreleases/2018/8/31/28-47621/>)。以上の著者らの研究成果を踏まえ、APEC O1 糖鎖の合成とキャリアタンパク質とのハイブリッド化による複合糖質ワクチンの創製を志向した本研究を展開するに至った (図 1B)。



2. 研究の目的

「有機化学を基盤とした人獣共通感染症に対する複合糖質ワクチン開発への挑戦」と題した本研究では、抗生物質の多用により耐性を獲得した人獣共通病原菌の出現の予防に貢献し得る複合糖質ワクチンの開発を目的としている。具体的には、著者らが独自に開発してきた“ボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的β-ラムノシル化反応”を基盤技術とした病原性大腸菌 O1 由来糖鎖の化学合成とキャリアタンパク質とのハイブリッド化による、APEC O1 に対する複合糖質ワクチン候補分子の創製を目的としている。

3. 研究の方法

本研究では、抗生物質の多用により多剤耐性を獲得し、かつヒトにも感染性を示す人獣共通感染型 APEC の出現予防を指向し、申請者らが独自に開発したβ-ラムノシル化反応を用いた APEC O1 の糖鎖抗原候補の合成及び新規複合糖質ワクチンの創製を目的としているが、予備実験までの成果と具体的な研究方法を以下に示す (図 1)。

【予備実験までの成果】

- ①APEC O1 の糖鎖抗原候補の五糖 **1** の立体選択的な合成を達成した。
- ②五糖 **1** とキャリアタンパク質 (BSA) とを複合化したワクチン候補 **1A** の合成を達成した。
- ③APEC O1 をニワトリに投与後、そのニワトリから抗 APEC O1 LPS 抗体を含む抗血清 **a** を取得した。

【研究方法】

- (1)五糖 **1** 及び複合糖質 **1A** の再合成。
- (2)五糖 **1** の部分構造を有する三糖 **2** 及び二糖 **3** の合成。
- (3)三糖 **2** 及び二糖 **3** と BSA とを複合化したワクチン候補 **2A** 及び **3A** の合成。
- (4)合成した **1A-3A** と抗血清 **a** を用いた ELISA 法による親和性評価。
- (5)五糖 **1** とキャリアタンパク質 (KLH) とを複合化したワクチン候補 **1B** の合成と複合糖質 **1B** をニワトリに免疫することによる抗血清 **b** の取得。
- (6)合成した **1A-3A**、APEC O1 LPS、及び抗血清 **b** を用いた ELISA 法による親和性評価。
- (7)新たな APEC O1 の糖鎖抗原候補 **4** 及び **5** と BSA とを複合化したワクチン候補 **4A** 及び **5A** の合成と抗血清 **a** を用いた ELISA 法による親和性評価。

なお、上記において、合成した複合糖質 **1A-5A** の分子量は MALDI-TOF MS 解析により確認し、**1** 分子の BSA に導入された糖鎖数を算出した。また、複合糖質 **1B** に関しては、アントロン硫酸法により糖鎖導入量を算出した。

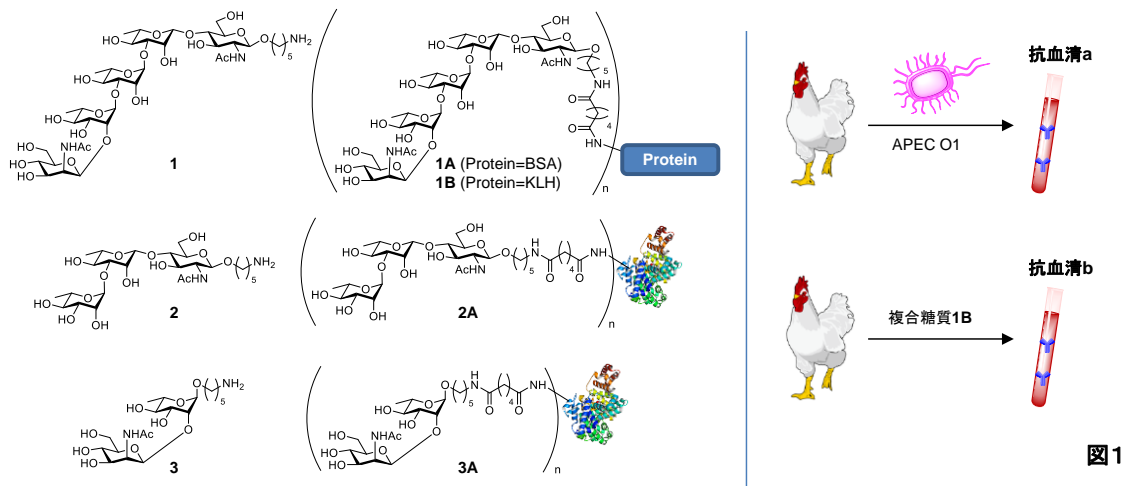


図1

4. 研究成果

(1) 五糖 **1** 及び複合糖質 **1A** の再合成

1 及び **1A** の合成スキームを図2に示した。まず、独自に開発してきたボロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的 β -ラムノシル化反応を検討した。すなわち、ボロン酸触媒 **8** の存在下、1,2-アンヒドロドナー**6** と 4,6-ジオールアクセプター**7** とのグリコシル化反応を行った結果、反応は速やかに進行し、**92%**の収率かつ、完全な位置及び立体選択性で、望む β -1,4-ラムノシド**9** を合成することができた。次に、**2** 工程で、二糖アクセプター**11** へと誘導後、**11** とイミデートドナー**12** とのグリコシル化反応を行うことで、三糖 **13** を良好な収率かつほぼ完全な α 立体選択性で得た。続いて、**13** の PMB 基を脱保護後、別途合成した二糖ドナー**15** とのグリコシル化反応を行うことで、五糖保護体 **16** を合成した。最後に、アジドの還元、Troc 基の脱保護、及び Ac 化により、**17** を合成後、全ての保護基を脱保護することで、病原性大腸菌 O1 由来五糖 **1** の初の合成を達成した。

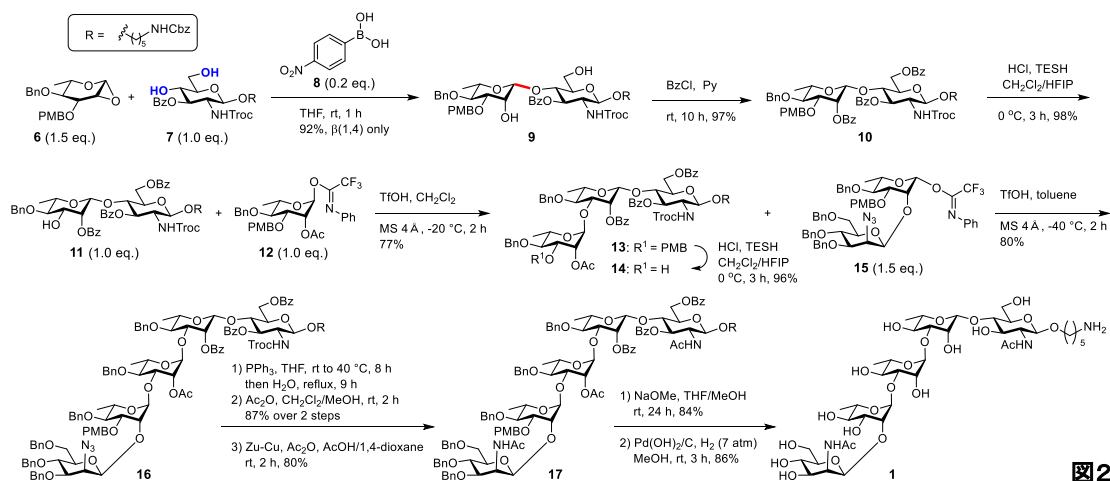


図2

次に、合成した **1** とキャリアタンパク質である BSA との複合化を検討した。すなわち、**1** に対して、リンカー分子 **11** を過剰量用いることで、還元末端に活性エステルを導入し、続いて、PBS 中、BSA を加えることで、目的の複合糖質 **1A** の合成を行った。なお、複合糖質 **1A** の分子量を MALDI-TOF MS 解析により算出した結果、BSA 1 分子あたり、平均 11.2 個の糖鎖が結合していることを明らかにした (図3)。

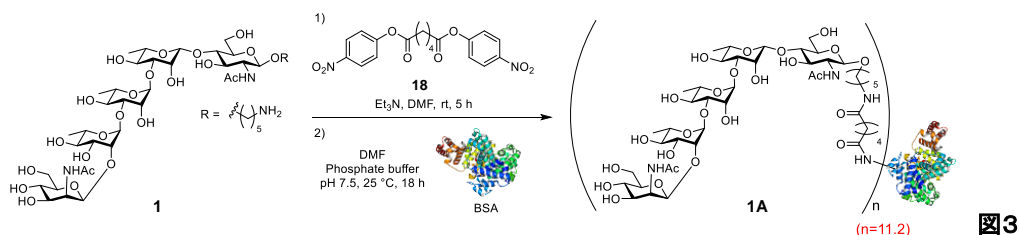


図3

(2) 五糖 **1** の部分構造を有する三糖 **2** 及び二糖 **3** の合成

2 及び **3** の合成スキームを図4に示した。まず、先ほどの五糖 **1** の合成における中間体 **14** を出発原料とし、**14** の N-Troc 基を N-Ac 基へと変換後、保護基を除去することで三糖 **2** を合成し

た。次に、五糖 **1** の合成における中間体 **15** を出発原料とし、**15** と **20** とのグリコシル化反応を行うことで **21** を得た。その後、アジド基を *N*-Ac 基へと変換後、全ての保護基の脱保護により二糖 **3** を合成した。

(3) 三糖 **2** 及び二糖 **3** と BSA とを複合化したワクチン候補 **2A** 及び **3A** の合成

続いて、**1A** の合成時と同様に、**2** 及び **3** の BSA との複合化を検討した。すなわち、**2** 及び **3**、リンカー分子 **11**、及び BSA を用いて複合糖質 **2A** 及び **3A** を合成した後、得られた **2A** 及び **3A** の分子量を MALDI-TOF MS 解析により算出した。その結果、**2A** 及び **3A** には、BSA 1 分子あたり、それぞれ平均 13.1 個及び 14.0 個の糖鎖が結合していることを明らかにした (図 4)。

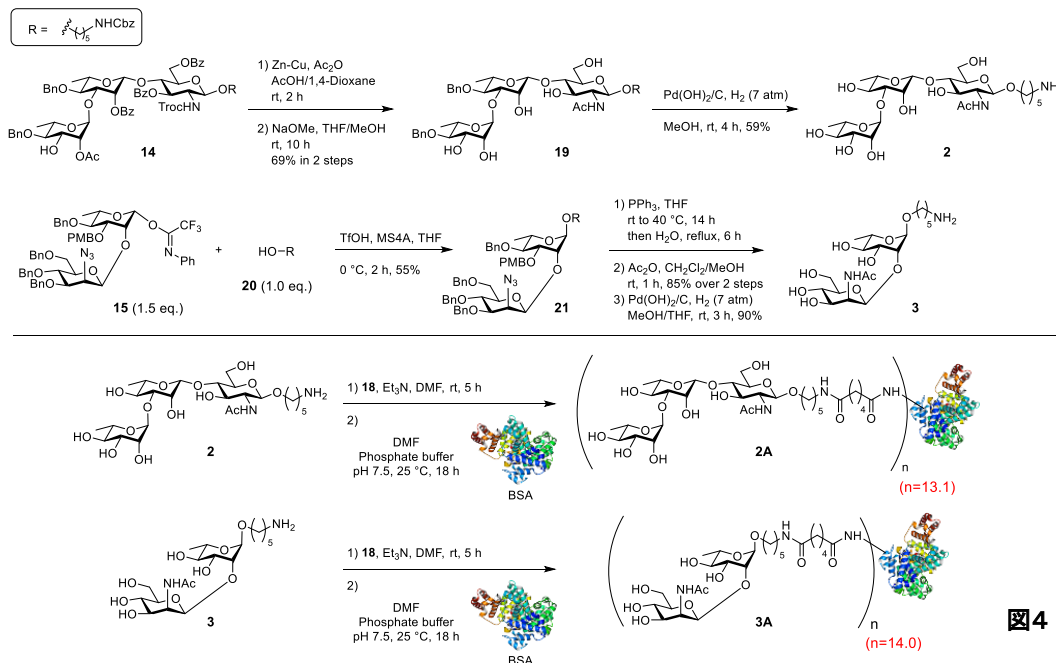


図 4

(4) 合成した **1A-3A** と抗血清 **a** を用いた ELISA 法による親和性評価

合成した複合糖質 **1A-3A** と抗血清 **a** との親和性を ELISA 法により評価した。なお、本アッセイにおけるポジティブコントロールには、APEC O1 からホットフェノール法により抽出した APEC O1 LPS を、ネガティブコントロールには BSA を用いて評価し、その結果を図 5 に示した。各レーンの青で示した左のグラフは APEC O1 免疫ニワトリ血清 **a** を用いた結果を、水色で示した右のグラフは、APEC O1 非免疫の対照ニワトリ血清 **a'** を用いた結果を示している。また、レーン 1 はポジティブコントロールの APEC O1 LPS、レーン 2 はネガティブコントロールの BSA、レーン 3 は **1A**、レーン 4 は **2A**、及びレーン 5 は **3A** の結果を示している。まず、レーン 1 の結果により、APEC O1 LPS は、血清 **a'** と比較して、抗血清 **a** に対して高い親和性を有することを見出し、抗血清 **a** の中に APEC O1 LPS に特異的に結合する抗 APEC O1 LPS 抗体が産

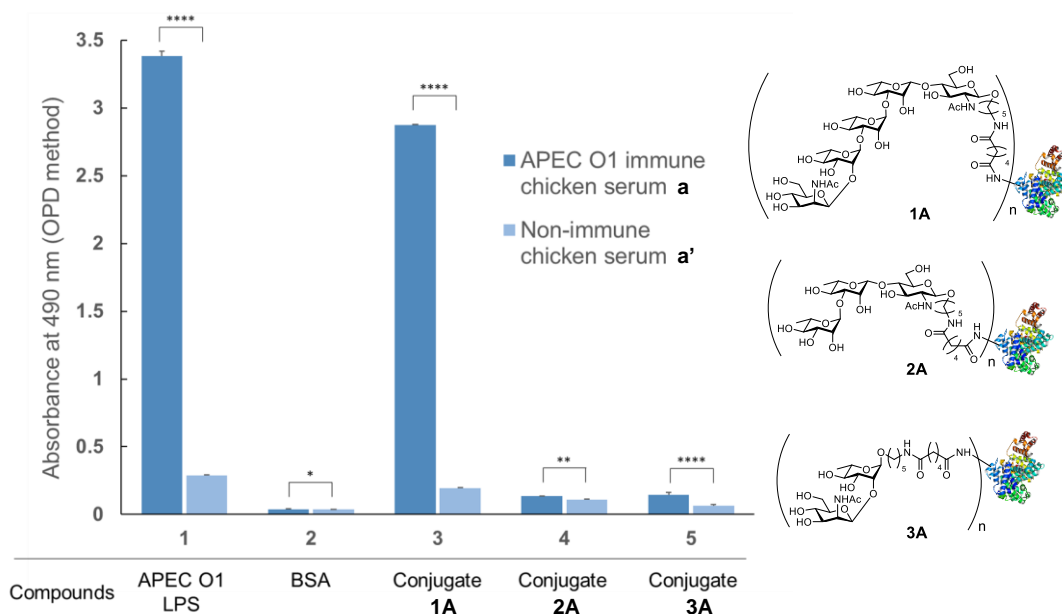


図 5 Average values with standard error means are represented. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$.

生することを確認した。次に、レーン 1 及び 2 で確立した実験系において、各種複合糖質 **1A-3A** と抗血清 **a** との親和性を評価した。その結果、レーン 4 及び 5 に示したように、三糖複合体 **2A** 及び二糖複合体 **3A** は、ほとんど抗体との結合を示さなかったのに対し、レーン 3 に示したように、五糖複合体 **1A** が、抗血清 **a** 中の特異的な抗体と強く結合することを見出した。以上の結果より、抗血清 **a** 中の特異的な抗体の認識には、病原性大腸菌 O1 由来の五糖構造全体が重要であることを明らかにした。次に、複合糖質 **1A** に含まれる五糖 **1** が抗 APEC O1 LPS 抗体に結合しているかどうかを確認するために、ELISA 法による APEC O1 LPS を用いた競合阻害試験を行い、その結果を図 6 に示した。横軸には、血清の希釈率を、縦軸にはネガティブコントロールである BSA での結果を差し引いて算出した OD 値を示し、青のグラフは阻害剤を入れていない結果を、水色のグラフは阻害剤として LPS を添加した場合の結果を示している。その結果、APEC O1 LPS の添加により、全ての血清濃度において、**1A** の OD 値が顕著に減少することを見出し、抗体と **1** との結合が、LPS により顕著に阻害されることを明らかにした。したがって、**1A** が有する五糖 **1** が、APEC O1 のワクチン抗原となり得る重要な抗原候補糖鎖であることを明らかにした。

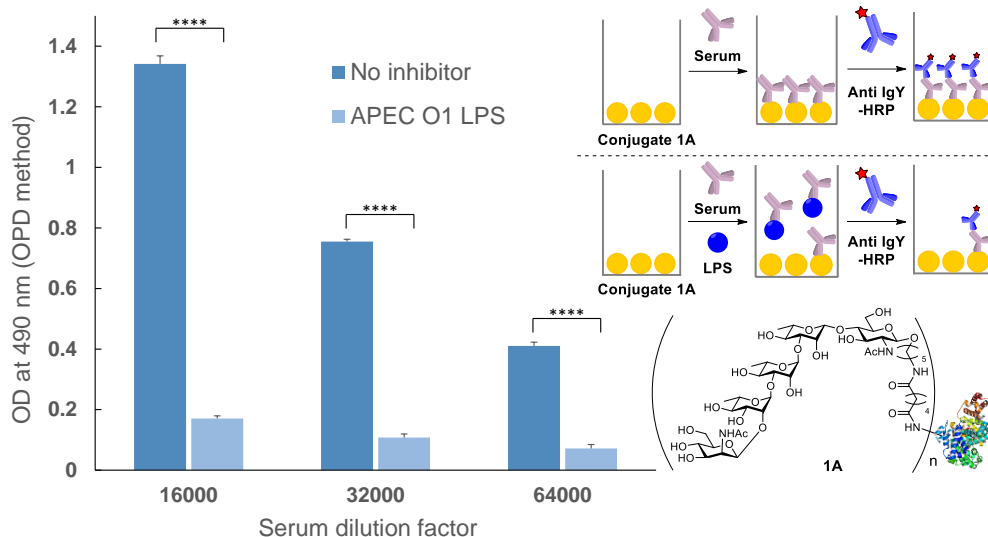


図6 Average values with standard error means are represented. **** $p < 0.0001$.

(5) 五糖 **1** とキャリアタンパク質(KLH)とを複合化したワクチン候補 **1B** の合成と複合糖質 **1B** をニワトリに免疫することによる抗血清 **b** の取得

次に、五糖 **1** とキャリアタンパク質として選択した KLH を複合化した複合糖質 **1B** の合成と抗原性試験を行った。すなわち、五糖 **1**、リンカー分子 **11**、及び KLH を用いて複合糖質 **1B** を合成した後、得られた **1B** の糖鎖含有量をアントロン硫酸アッセイにより算出した。続いて、合成した **1B** とアジュバントの混合液をニワトリに投与することで、抗血清 **b** を取得した(図 1)。なお、この際、PBS のみを同様に投与した対照血清 **b'** も併せて取得した。

(6) 合成した **1A-3A**、APEC O1 LPS、及び抗血清 **b** を用いた ELISA 法による親和性評価

次に、抗血清 **b** 及び対照血清 **b'** を用いて、APEC O1 LPS、BSA、及び複合糖質 **1A** に対する親和性を ELISA 法により評価した。その結果、抗血清 **b** 中の抗体が、BSA には結合しないのに対して、**1A** 及び APEC O1 LPS に対して特異的に結合することを見出し、**1B** をニワトリに投与することで、APEC O1 LPS に結合する抗体が産生していることを明らかにした。したがって、複合糖質 **1B** が、APEC O1 に対するワクチン候補として有望であることを明らかにした。

(7) 新たな APEC O1 の糖鎖抗原候補 **4** 及び **5** と BSA とを複合化したワクチン候補 **4A** 及び **5A** の合成と抗血清 **a** を用いた ELISA 法による親和性評価

これまでに提唱構造が報告されている大腸菌 O1 由来五糖 **4** 及び **5** を化学合成後、**4** 及び **5**、リンカー分子 **11**、及び BSA を用いて複合糖質 **4A** 及び **5A** を合成した。続いて、**1A**、**4A**、**5A** と抗血清 **a** 及び対照血清 **a'** を用いた ELISA アッセイにより親和性を評価した。その結果、この場合においても抗血清 **a** 中の抗体が **1A** に対して特異的に結合したことから、五糖構造 **1** が抗原候補糖鎖として有望であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nishi Nobuya, Seki Katsunori, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 60
2. 論文標題 Synthesis of a Pentasaccharide Repeating Unit of Lipopolysaccharide Derived from Virulent E. coli O1 and Identification of a Glycotope Candidate of Avian Pathogenic E. coli O1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1789 ~ 1796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202013729	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 高橋大介, 戸嶋一敦	4. 巻 20
2. 論文標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応と病原菌糖鎖合成への応用	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 バイオインダストリー	6. 最初と最後の頁 32-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 高橋大介	4. 巻 74
2. 論文標題 化学合成を駆使したワクチン開発への挑戦【ディビジョン・トピックス】	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Koike Tatsuki, Sugimoto Aoi, Kosono Shuhei, Komaba Sumika, Kanno Yuko, Kitamura Takashi, Anzai Itsuki, Watanabe Tokiko, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of low-molecular weight fucoidan derivatives and their binding abilities to SARS-CoV-2 spike proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2016-2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D1MD00264C	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 Kondo Takanori, Yasui Chihiro, Banno Taisuke, Asakura Kouichi, Fukuoka Tokuma, Ushimaru Kazunori, Koga Maito, Minamikawa Hiroyuki, Saika Azusa, Morita Tomotake, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 26
2. 論文標題 Self-Assembling Properties and Recovery Effects on Damaged Skin Cells of Chemically Synthesized Mannosylerythritol Lipids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemBioChem	6. 最初と最後の頁 e202100631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbic.202100631	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 Tomita Shunpei, Tanaka Masamichi, Inoue Michitaka, Inaba Kazuki, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 85
2. 論文標題 Diboron-Catalyzed Regio- and 1,2-cis- -Stereoselective Glycosylation of trans-1,2-Diols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16254 ~ 16262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02093	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 Inaba Kazuki, Endo Masato, Iibuchi Naoto, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 26
2. 論文標題 Total Synthesis of Terpioside B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry-A European Journal	6. 最初と最後の頁 10222 ~ 10225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202002878	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 Tanaka Masamichi, Sato Koji, Yoshida Ryoki, Nishi Nobuya, Oyamada Rikuto, Inaba Kazuki, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 巻 11
2. 論文標題 Diastereoselective desymmetric 1,2-cis-glycosylation of meso-diols via chirality transfer from a glycosyl donor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-16365-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高橋大介、戸嶋一敦	4. 巻 20
2. 論文標題 マンノシルエリスリトールリピッド (MEL) の効率的全合成と抗菌活性を指標とした構造 - 機能相関の解明	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 オレオサイエンス	6. 最初と最後の頁 209-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5650/oleoscience.20.209	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29件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 関克典, 牧川巧, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 病原性大腸菌O1由来糖鎖 - タンパク質複合体の合成と鳥類病原性大腸菌O1糖鎖エピトープの解明
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安井ちひろ, 近藤孝則, 森田友岳, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリピッド類縁体の合成と肌荒れ改善活性
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Inaba Kazuki, Iibuchi Naoto, Endo Masato, Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu
2. 発表標題 First total synthesis of glycosphingolipids, terpioside B
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Daisuke, Tanaka Masamichi, Sato Koji, Toshida Ryoki, Nishi Nobuya, Oyamada Rikuto, Inaba Kazuki, Toshima Kazunobu
2. 発表標題 Boronic-acid-catalyzed diastereoselective desymmetric 1,2-cis-Glycosylation of meso-diols via chirality transfer from a glycosyl donor
3. 学会等名 The 2021 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋大介
2. 発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応を 駆使した有用糖質合成
3. 学会等名 第18回JCGGシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池樹, 杉本葵, 小園脩平, 駒場澄香, 菅野優子, 北村貴士, 安齋樹, 渡辺登喜子, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 フコイダン類縁体の合成とSARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する結合活性
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷直輝, 東山昂平, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 新規有機光ルイス酸触媒を用いた 光グリコシル化反応の開発
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村公亮, 安永剛, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応を用いた 生物活性糖質の化学修飾法の開発
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤孝則, 安井ちひろ, 伴野太祐, 朝倉浩一, 雑賀あずさ, 福岡徳馬, 森田友岳, 高橋 大介, 戸嶋 一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリッピドの自己組織化特性と肌荒れ改善活性
3. 学会等名 第40回日本糖質学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 稲葉和樹, 木村公亮, 遠藤正人, 飯淵直人, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 天然スフィンゴ糖脂質テルピオシドBおよび類縁体の全合成
3. 学会等名 GlycoTOKYO2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井ちひろ, 近藤孝則, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリッピド (MEL) の系統的全合成とがん細胞選択毒性
3. 学会等名 GlycoTOKYO2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安井ちひろ, 近藤孝則, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリピッドの全合成とがん細胞に対する効果
3. 学会等名 日本油化学会第60回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Daisuke
2. 発表標題 Boron-Mediated Aglycon Delivery and Its Application to the Synthesis of a Glycoconjugate Vaccine Candidate against Avian Pathogenic E. Coli 01
3. 学会等名 ACS Fall 2021 National Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takahashi Daisuke
2. 発表標題 Boron-Mediated Aglycon Delivery and Its Application to the Synthesis of Glycosides
3. 学会等名 Carbohydrate Chemistry and Glycobiology in Asia 1 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤孝則, 西信哉, 森田友岳, 高橋大介, 戸嶋一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリピッドの肌荒れ改善活性を指標とした構造-機能相関の解明
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池 樹、加藤 颯、山本 崇史、松原 輝彦、栄長 泰明、佐藤 智典、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 0-アリアルシアロシド固定化ダイヤモンド電極によるインフルエンザウイルス検出センサ の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 富田 隼平、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応(BMAD)を用いた -1,3-グルカンの効率的合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安永 剛、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 ホウ素媒介アグリコン転移反応 (BMAD) を利用した生物活性糖質の化学修飾法の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤 孝則、西 信哉、森田 友岳、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 マンノシルエリスリトールリピッドの肌荒れ改善活性に関する構造活性相関研究
3. 学会等名 日本油化学会第59回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西 信哉、関 克典、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 ポロン酸触媒を用いた位置及び立体選択的 α -ラムノシル化 反応の開発と病原性大腸菌O1糖鎖合成への応用
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 富田 隼平、田中 将道、井上 道貴、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 ホウ素媒介アグリコン転位反応(BMAD)を用いた α -1,3-グルカンの合成
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小池 樹、加藤 颯、山本 崇史、松原 輝彦、栄長 泰明、佐藤 智典、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 シアロシド固定化ダイヤモンド電極によるインフルエンザウイルスセンサーの開発
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 関 克典、西 信哉、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 合成糖鎖 - タンパク質複合体を用いた鳥類病原性大腸菌O1糖鎖エピトープの解明
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 稲葉 和樹、遠藤 正人、飯淵 直人、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 テルビオシドBの全合成
3. 学会等名 第39回日本糖質学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西 信哉、関 克典、高橋 大介、戸嶋 一敦
2. 発表標題 立体特異的 -ラムノシル化反応の開発とワクチンを志向した病原性大腸菌O1糖鎖 - タンパク質複合体の合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋大介
2. 発表標題 ホウ素触媒を用いた新規グリコシル化反応の開発と応用
3. 学会等名 第七回ケムステVシンポジウム「有機化学の若い力」(招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takahashi Daisuke, Toshima Kazunobu	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 48
3. 書名 1,2-cis O-Glycosylation methods In Comprehensive Glycoscience 2nd edition, J. J. Barchi (Ed.), Vol. 2, 365-412.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

分子生命化学研究室
<https://www.applc.keio.ac.jp/~toshima/takahashi.html>
鳥類病原性大腸菌の抗原候補糖鎖を特定 - 化学合成を駆使したワクチン開発に期待 -
<https://www.keio.ac.jp/ja/press-releases/2020/11/16/28-76321/>

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
---------	---------