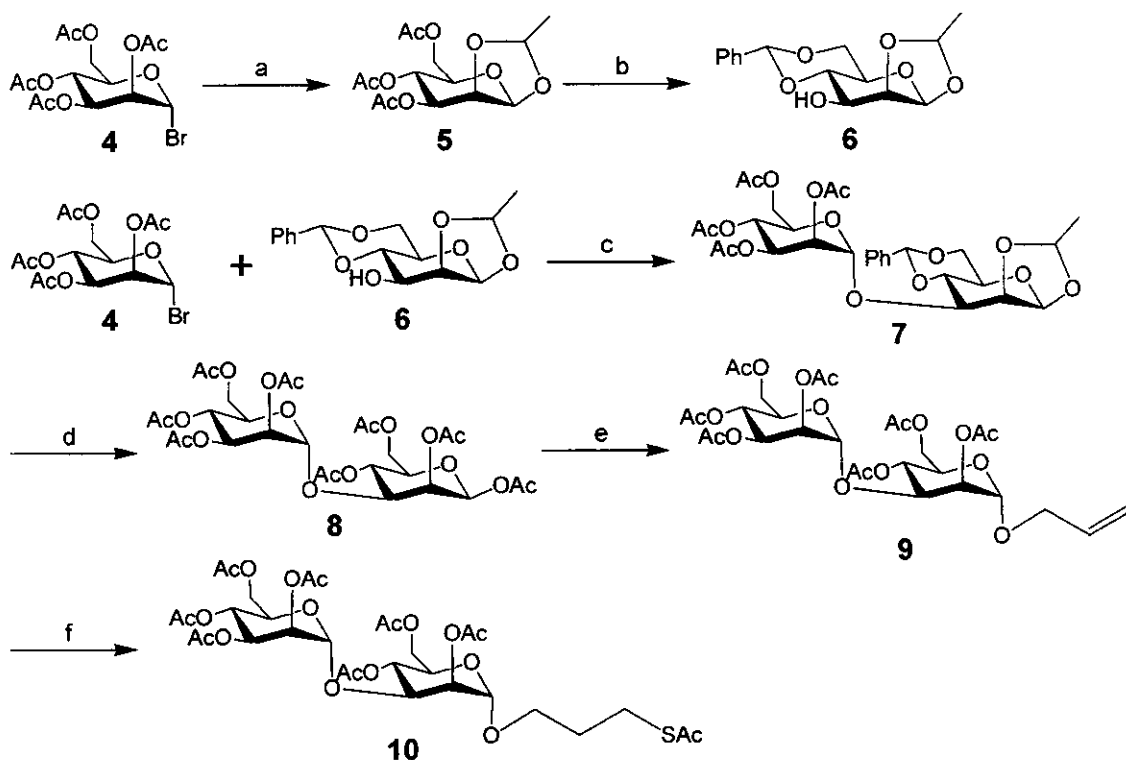


Scheme 1 a) AcONa/ Ac₂O, then allyl alcohol, BF₃OEt₂/ CH₂Cl₂, 70 % (2 steps), b) AcSH, AIBN/ 1,4-dioxane 73 %



Scheme 2 a) NaBH₄/ MeCN, 64 %, b) NaOMe/ MeOH, then PhCH(OMe)₂ CSA/ DMF, quant (2 steps), c) AgOTf, MS4A/ CH₂Cl₂, 66 %, d) 90 % CF₃COOH aq, then AcONa/ Ac₂O, 64 % (2 steps), e) allyl alcohol, BF₃OEt₂/ CH₂Cl₂, 43 %, f) AcSH, AIBN/ 1,4-dioxane, 97 %

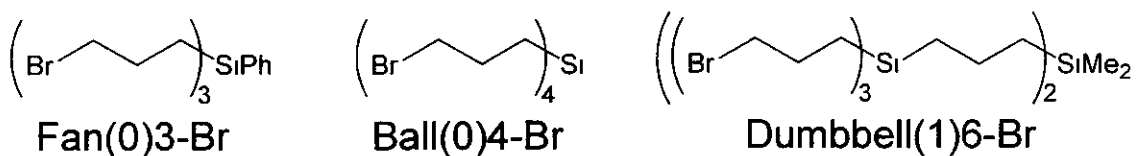
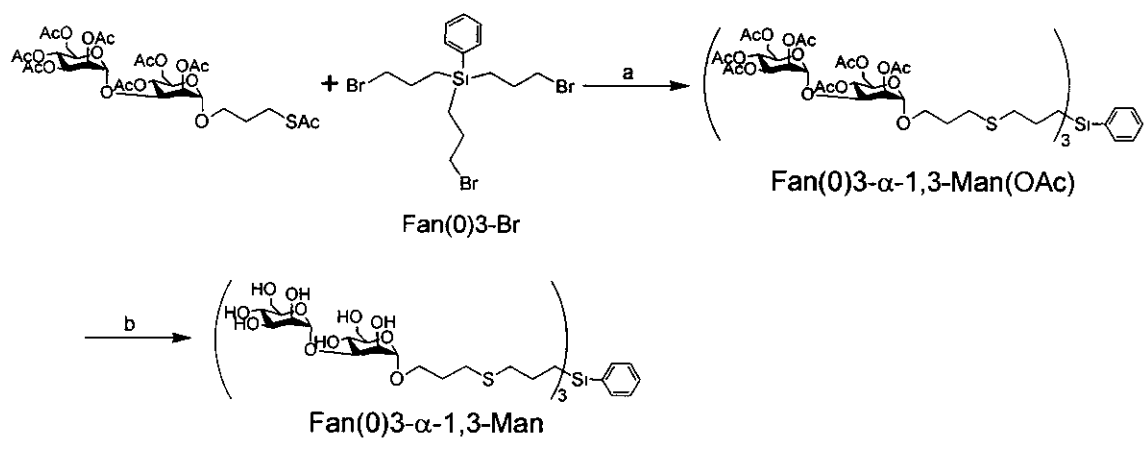


Fig 1



Scheme 3 a) NaOMe/ MeOH, DMF, then Ac₂O/ pyridine, 30 % (2 steps),
 b) NaOMe/ MeOH, then 0.1 mol/l NaOH aq, quant

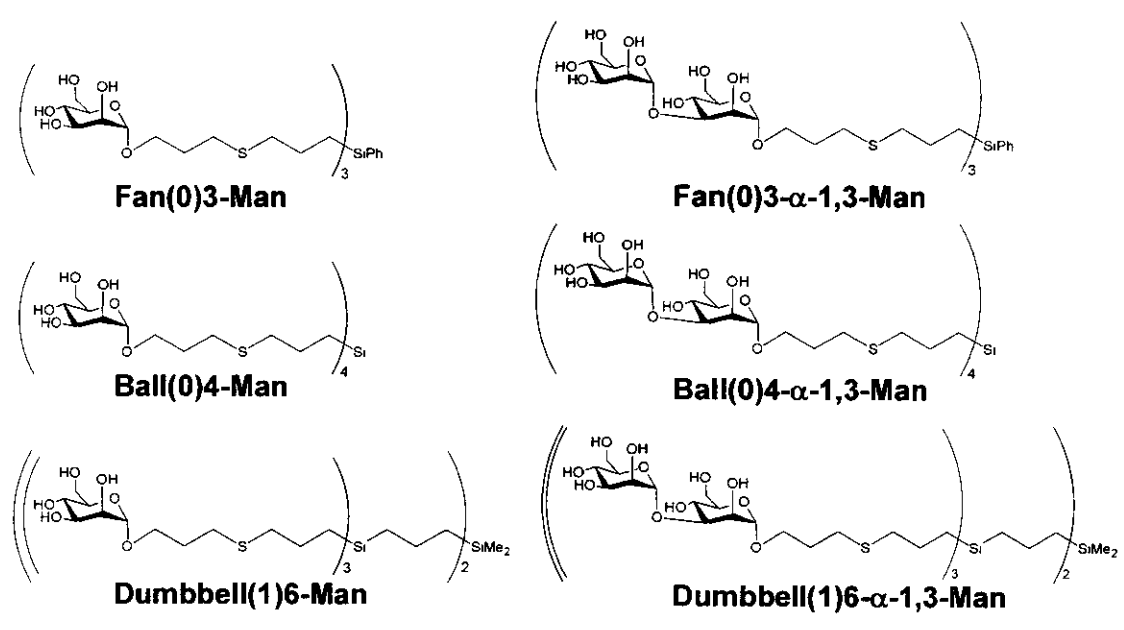


Fig 2

明らかになった。

マンノース担持カルホシランデントリマーは、今後、細胞表面の模倣か期待出来る。来年度はレクチンとの接着活性について検討を行い、テントリマー化による効果について調べる予定である。

【合成方法】

2 酢酸ナトリウム(2.51 g, 30.6 mmol)を無水酢酸(25.0 ml, 263 mmol)に懸濁し、110 °Cに加熱した。そこへ D-マンノース(1.500 g, 27.8 mmol)を少量ずつ加え、2時間撹拌した。反応終了後、水を加えた。クロロホルムで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。これを三口フラスコに入れ、アルゴン置換した。dry-シクロロメタン(123 ml)、アリルアルコール(9.50 ml, 139 mmol)を加え、-5 °Cに冷却した。三フノ化ホウ素-シエチルエーテル錯体(94 ml, 741.77 mmol)を30分かけて滴下した。滴下終了後、0 °Cで30分、室温で54時間撹拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、水で1回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン 酢酸エチル= 5:1) で精製し2を得た。

収量 7.53 g (収率 70 % (2 steps))

3 アルゴン雰囲気下、2(3.65 g, 9.40 mmol)を1,4-ジオキサン(2.0 ml)に溶解させ、チオ酢酸(13.4 ml, 188 mmol)を加え、

50 °Cに加熱した。AIBN(7.72 g, 47.0 mmol)を加え、80 °Cで2時間半撹拌した。その後、過剰な AIBN を潰すためシクロヘキセン(5.0 ml, 49.3 mmol)を加え、室温で30分撹拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン 酢酸エチル= 10:1~5:1~3:1) で精製し3を得た。

収量 3.16 g (収率 73 %)

5 アルゴン雰囲気下、4(22.9 g, 55.6 mmol)をアセトニトリル(130 ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(10.5 g, 278 mmol)を加え室温で22時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で希釈し、水で1回、飽和食塩水で2回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン 酢酸エチル= 5:1~3:1~2:1) で精製し5を得た。

収量 11.8 g (収率 64 %)

6 アルゴン雰囲気下、5(5.73 g, 17.3 mmol)をメタノール(5.0 ml)に溶解させ、ナトリウムメトキシド(140 mg, 2.60 mmol)を加え室温で1時間撹拌した。反応液にイオン交換樹脂 IR120B(H⁺)を加えて中和した。樹脂をろ別後、反応液を濃縮乾燥した。N,N-ジメチルホルムアミド(15.0 ml)に溶解させ、ヘンズアルテヒトンメチルアセタール(3.70 ml, 24.6 mmol)を加え、次いで (+)-10-カンファースルホン酸(379 mg, 1.63 mmol)を加え、減圧下 30 °Cで6時間撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、トリエチルアミン(0.45 ml, 3.34 mmol)を加え、シリカゲルカラムクロマトク

ラフィー (ヘキサン 酢酸エチル= 10 1~5 1~3 1~1 1) で精製し 6 を得た。
収量 5 08 g (定量的 (2 steps))

7 アルコン雰囲気下、4(298 mg, 0 72 mmol)と 6(100 mg, 0 34 mmol)を dry-シクロロメタン(8 0 ml)に溶解させ、乾燥したモレキュラーシーブ 4Åパウダー(1 0 g)を加え室温で 1 時間攪拌し、次に-20 °Cで 1 時間攪拌した。反応液にトリフルオロメタンスルホン酸銀(228 mg, 0 89 mmol)を加え-20 °Cで 2 時間攪拌し、更に、トリフルオロメタンスルホン酸銀(113 mg, 0 44 mmol)を加え-20 °Cで 40 分攪拌した。反応終了後、炭酸ナトリウム(302 mg, 2 85 mmol)を加えセライトろ過した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン 酢酸エチル= 5 1) で精製し 7 を得た。
収量 139 mg (収率 66 %)

8 7(860 mg, 1 38 mmol)に 90 %トリフルオロ酢酸水溶液(10 ml)を加え室温で 22 時間攪拌した。水浴で反応容器を冷却しながら、炭酸ナトリウムを加えて反応液を中和し濃縮乾燥した。残渣に酢酸ナトリウム(229 mg, 2 79 mmol)と無水酢酸(15 ml, 158 mmol)を加え 110 °Cで 1 時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムで抽出を行い、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。シリカゲルカラム

クロマトグラフィー (ヘキサン 酢酸エチル= 1 1~1 2) で精製し 8 を得た。
収量 598 mg (収率 64 % (2 steps))

9 アルコン雰囲気下、8(4 08 g, 6 01 mmol)を dry-シクロロメタン(27 ml)に溶解させ、アリルアルコール(2 1 ml, 30 7 mmol)を加え、-5 °Cに冷却した。三フノ化ホウ素-シエチルエーテル錯体(8 0 ml, 63 1 mmol)を 30 分かけて滴下した。滴下終了後、0 °Cで 30 分、室温で 71 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水に注ぎ、水で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン 酢酸エチル= 5 1~3 1~2 1~2 1~0 1) で精製し 9 を得た。
収量 1 73 g (収率 43 %)

10 アルコン雰囲気下、9(1 73 g, 2 56 mmol)を 1,4-シオキササン(1 5 ml)に溶解させ、チオ酢酸(3 7 ml, 52 0 mmol)を加え、50 °Cに加熱した。AIBN(2 11 g, 12 8 mmol)を加え、80 °Cで 3 時間攪拌した。その後、過剰な AIBN を潰すためシクロヘキセン(1 5 ml, 14 8 mmol)を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン 酢酸エチル= 10 1~5 1~3 1~2 1)、次いで Sephadex LH-20(メタノールで展開)で精製し 10 を得た。
収量 1 87 g (収率 97 %)

糖鎖のカルボシランデントリマー骨格へ

の導入反応

アルコン雰囲気下、10(389 mg, 0.52 mmol) とテントリマー骨格 (Fan(0)-Br 40.2 mg, 85.3 μ mol) を N,N-シメチルホルムアミド (0.4 ml) に溶解させ、メタノール (0.4 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。そこへナトリウムメトキシド (30.1 mg, 0.56 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応終了後、酢酸 (0.5 ml) を加え室温で 10 分攪拌した後、濃縮し、残渣をピリシン (1.0 ml) に懸濁させ、無水酢酸 (2.0 ml, 21.0 mmol) を加え室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮後、水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を 1 N 塩酸で 1 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液をろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2 ~ 0/1)、GPC で精製し Fan(0)3- α -1,3-Man(OAc) を得た。

収量 61.2 mg (収率 30% (2 steps))
 ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 97.3(C-1), 98.9(C-1')

他の骨格およびマンノース単糖誘導体 3 についても同様の反応を行い、糖部分かアセチル保護された糖鎖担持カルホシランテントリマーをそれぞれ合成した。

Ball(0)4- α -1,3-Man(OAc) 収量 81.1 mg (収率 35% (2 steps))

^{13}C NMR (CDCl_3)
 δ 97.3(C-1), 98.8(C-1')

Dumbbell(1)6- α -1,3-Man(OAc) 収量 61.3 mg (収率 31% (2 steps))

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 97.4(C-1), 98.9(C-1')

Fan(0)3-Man(OAc) 収量 107.9 mg (収

率 66% (2 steps))

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 97.4(C-1)

Ball(0)4-Man(OAc) 収量 120.3 mg (収率 66% (2 steps))

^{13}C NMR (CDCl_3) δ 97.5(C-1)

Dumbbell(1)6-Man(OAc) 収量 141.6 mg (収率 62% (2 steps))

^{13}C NMR (CDCl_3)
 δ 97.4(C-1)

糖鎖担持カルホシランデンドリマーの脱保護

Fan(0)3- α -1,3-Man(OAc) (58.5 mg, 24.8 μ mol) をメタノール (0.3 ml) に溶解させ、ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (1.0 M, 70 μ l, 70 μ mol) を加え室温で 1 時間攪拌した後、0.1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え室温で一晩攪拌した。酢酸を加え中和した後、濃縮しケルろ過を行うことにより無機塩を取り除き目的物である Fan(0)3- α -1,3-Man を得た。

収量 44.6 mg (定量的) ^{13}C NMR (D_2O) δ 99.6(C-1), 102(C-1')

他の糖鎖担持カルホシランテントリマーについても同様の脱保護反応を行い、目的の糖鎖担持カルホシランテントリマーをそれぞれ合成した。

Ball(0)4- α -1,3-Man 収量 75.5 mg (定量的)

^{13}C NMR (D_2O) δ 99.0(C-1), 101.4(C-1')

Dumbbell(1)6- α -1,3-Man 収量 33.8 mg (収率 90%)

^{13}C NMR (D_2O) δ

100 7(C-1), 103 1(C-1')

Fan(0)3-Man 収量 113.4 mg (収率 74 %)

^{13}C NMR (D_2O) δ 100(C-1)

Ball(0)4-Man 収量 52.1 mg (定量的)

^{13}C NMR (D_2O) δ 99.9(C-1)

Dumbbell(1)6-Man 収量 33.6 mg (収率 81 %)

^{13}C NMR (D_2O) δ

100(C-1)

B-6 立体特異的アグリコン導入法を用いた N-アセチルラクトサミンの新規合成法の研究

埼玉大工 幡野 健

研究要旨

galectin-3 やインフルエンザに対し高い接着能を有すると期待される N-アセチルラクトサミン(Gal β 1-4GlcNAc β 1)の新規合成法の検討を行っている。今回、糖鎖のアノマー位へのアグリコン導入反応には、新たに相間移動触媒を用いる 2 相反応を取り入れた。この反応の生成物のアノマー位の立体配置は常に特異的であるため、他の糖鎖合成においても有用であること確認した。しかし、安定なアルコールおよびチオール類が原料として容易に得られない場合には、更に検討が必要である。

研究目的

これまでに我々は、病原性大腸菌 O157 H7 の産生するヘロ毒素に対し高い接着能を示すクロホ三糖 (Gal \cdot 1-4Gal \cdot 1-4Glc \cdot 1) をカルホシランデントリマー表層に集積化する事により、

生体内においてもヘロ毒素を中和・無毒化できることを証明してきた。現在はこのコンセプトの適用範囲の拡大をねらいとして、他の毒素に対し高い接着能を有する糖鎖を担持したカルホシランデントリマーの合成とその生理活性評価の研究を進めている。

N-アセチルラクトサミン (Gal β 1-4GlcNAc β 1) は、頭頸部扁平上皮および甲状腺の発癌過程においてその発現が上昇すると言われている galectin-3 や、インフルエンザウイルスに対して高い接着能を有すると期待されている糖鎖の一つである。この生体内で重要な役割を担っている N-アセチルラクトサミンをカルホシランデントリマーへ導入し、galectin-3 やインフルエンザの予防薬、治療薬としての可能性の探索を最終的な目標とし、本研究ではその糖鎖部分の新規合成法の開拓を試みているところである。

結果および考察

1 分子設計

アノマー位へのアグリコン部位の導入反応は糖鎖合成において重要な反応である事は確かである。しかし、その立体選択性 (\cdot もしくは \cdot 体) が高くないことか、しばし問題になることかある。そこで、相間移動触媒を用いた立体選択的なアグリコン部位の導入反応を新たに取り入れる事を試みた。

さらに目的物の N-アセチルラクトサミン誘導体(8)のアグリコン部分の一部に、芳香族置換基を導入することを計画した。これは、galectin-3 に対する IC₅₀ 値がアグリコン部位に芳香族置換基の無い場合のそれに比へ、50 倍も高くなるという最近の報告

を参考にしている。また、最終的にデントリマーへ導入することを考慮して、アグリコン末端にはオレフィンを持つ糖鎖の分子設計を行った。

2 合成結果および考察

式1に示した経路で、ガラクトースのペンタアセテート(1)を出発物質として、2段階でクリコシル供与体(3)を合成した。この中で、臭素体(2)とチオフェノールとの反応によるクリコシル供与体(3)の合成には、相間移動触媒として tetrabutylammonium hydrogen sulfate (TBAHS)を用いた2相反応(有機層、水層)を新たに採用した。この反応の反応混合物の¹H NMRスペクトルの解析結果から、アノマー位の立体配置は式1に示した様に・体選択的反応であり、・体は痕跡量も確認することかてきなかった。従って、相間移動触媒を用いるアノマー位へのアグリコン導入反応は、高い立体特異性があるということを確認することかできた。

また、クリコシル受容体の合成およびグリコシテーション反応は、式2, 3の様に行う予定である。現在、アノマー位のクロロ体(5)の相間移動触媒を用いたアグリコン導入反応を進めている。アノマー位へのスチレノオキシ基の導入は、対応するアルコール体である4-ヒドロオキシスチレンが不安定であるため市販されていない。そこで現在は、式2に示すように4-アセトキシスチレンの脱アセチル化を行ったのち、相間移動触媒を用いたアグリコン導入反応を検討している。

3 合成方法

2 500 mLのなす型フラスコにガラクトースのペンタアセテート(12.6 g, 32.3 mmol)を入れ、これに220 mLのシクロロメタン、および臭化水素の酢酸溶液(33%, 60 mL)を加え、室温にて4時間反応させた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、これを硫酸マクネシウムで乾燥させたのち、溶媒留去する事で目的とする2を茶色の粉末として得た。収量13.25 g(収率 定量的), ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 2.02 (3H, s, OAc), 2.07 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 2.16 (3H, s, OAc), 4.11 (1H, dd, J = 11.5, 6.3 Hz, H-6), 4.19 (1H, dd, J = 11.5, 6.3 Hz, H-6'), 4.49 (1H, t, J = 6.3 Hz, H-5), 5.05 (1H, dd, J = 10.7, 4.1 Hz, H-2), 5.40 (1H, dd, J = 10.7, 3.3 Hz, H-3), 5.52 (1H, d, J = 3.3 Hz, H-4), 6.70 (1H, d, J = 4.1 Hz, H-1)

3 500 mLなす型フラスコに2(10.28 g, 25 mmol)、および Tetrabutylammonium hydrogen sulfate(8.49 g, 25 mmol)を100 mLの酢酸エチルに溶解させ加えた。さらにそこへ、チオフェノール(7.6 mL, 75 mmol)および炭酸ナトリウムの1M溶液を100 mLを加え室温で激しく3時間攪拌させた。反応溶液を酢酸エチルで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、その後中性になるまで水洗いした。これを硫酸マクネシウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して茶色の油状物を得た。この油状物を100 gのシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶媒、ヘキサン - ヘキサン 酢酸エチル = 50 : 50)にて分離精製し、3を白色結晶として得た。収量9.05 g(収率 82%), Rf値 0.56(ヘキサン 酢酸エチル = 50 : 50), ¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) 1.98 (3H,

s, OAc), 2.05 (3H, s, OAc), 2.10 (3H, s, OAc), 2.12 (3H, s, OAc), 3.95 (1H, t, J = 7.1, 0.3 Hz, H-5), 4.15 (2H, m, H-6), 4.73 (1H, d, J = 9.9 Hz, H-1), 5.06 (1H, dd, J = 9.9, 3.3 Hz, H-3), 5.24 (1H, t, J = 9.9 Hz, H-2), 5.42 (1H, dd, J = 3.3, 0.8 Hz, H-4), 7.30 ~ 7.33 (3H, m, ArH), 7.50 ~ 7.53 (2H, m, ArH)

5 冷却器を付した 100 mL ナス型フラスコに一晚真空ポンプで乾燥させた N-アセチルクルコサミン(4) (11.36 g, 51.35 mmol)を加え、窒素置換した。これに塩化アセチル(35 mL)を加え、不溶物が無くなるまでおよそ 5 日間、室温にて攪拌した。反応終了後、クロロホルムを用いて抽出、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、その後中性になるまで水洗いした。これを硫酸マグネシウムで乾燥させたのち、溶媒を留去してある程度濃縮したところで、エーテルを加え結晶化させた。結晶をろ別して、5 をうす茶色の結晶として得た。収量 15.01 g (収率 80%), Rf 値 0.46 (ヘキサノール/酢酸エチル = 10/90), mp 122~123 °C (lit. 125~127 °C), ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) • 2.00 (3H, s, OAc), 2.06 (6H, s, OAc), 2.11 (3H, s, OAc), 4.14 (1H, m), 4.27 (2H, m, H-6), 4.54 (1H, m, H-5), 5.22 (1H, t, J = 10.4 Hz), 5.33 (1H, t, J = 10.4 Hz), 5.90 (1H, d, J = 9.0 Hz, NH), 6.20 (1H, d, J = 3.8 Hz, H-1)

結論

今回、新たな試みとして相間移動触媒を用いたアクリコン導入反応を行った。安定なアルコールおよび、チオール類が得られる場合には、立体特異性などの反応結果を

考慮すると非常に有用な手段であることが分かった。しかし、安定なアルコールおよびチオール類が容易に得られない場合には、それらの官能基を保護した化合物の脱保護が必要になる。現在、その脱保護反応の反応条件の検討を繰り返している。この条件を見出すことかてきれば、アクリコン部位の構造を多様に変化させることが可能になると考えられる。よって、これからも最適な脱保護条件を探索していく予定である。

C 結論

平成 15 年度の研究の結果以下の成果を得た。

- 1 Dumbbell(1)6 型クロホ三糖担持カルホシランテントリマーをリート化合物として 3 種のグループに分けた系統的な合成を完了した。
- 2 担持糖鎖数の異なるグループ 1 に関する中和活性評価の結果、*in vivo* で活性を得るためには 6 個以上の糖鎖を担持することか必要であることが分かった。
- 3 クロホ三糖誘導体の大量合成経路を確立した。
- 4 機能性糖鎖をカルホシランテントリマーに担持するコンセプトの有効性を証明した。このコンセプトを他の糖鎖に適用することによって、新しい型の薬剤の実現が期待される。

D 健康危険情報

特になし

E 研究発表

1 発表論文

Synthesis of a useful anomeric

thioacetate of an N-acetyllactosamine derivative and its application
K Matsuoka, T Ohtawa, H Hinou, T Koyama, Y Esumi, S Nishimura, K Hatano, D Terunuma
Tetrahedron Lett , 44, 3617-3620 (2003)

新規カルホシランテントリマーの合成とその構造が液晶性に与える効果
土田隆樹、島崎智恵美、幡野健、松岡浩司、青木良夫、野平博之、江角保明、昭昭太陽
高分子論文集、60, 561-568 (2003)

Wavelength selectivities of organic photoconductive films Dye-doped polysilanes and zinc phthalocyanine/tris-8-hydroquinoline aluminum double layer
S Aihara, Y Hirano, T Tajima, K Tanioka, M Abe, N Saito, N Kamata, D Terunuma
Applied Physics Lett , 82, 511-513 (2003)

Image pickup from zinc phthalocyanine/bathocuproine double-layer film using pickup tube
S Aihara, K Miyakawa, Y Ohkawa, T Matsubara, T Tkahata, S Suzuki, N Egami, N Saito, K Tanioka, N Kamata, D Terunuma
Jpn J Appl Phys 42, 801-803 (2003)

Efficient energy transfer from polysilane molecules and its application to electroluminescence
N Kamata, D Terunuma, R Ishii, H Satoh,

S Aihara, Y Yaoita, S Tonsyo
J Organometallic Chemistry, 685, 235-242 (2003)

Oral therapeutic agents with highly clustered globotriose for treatment of Shiga toxinogenic-Escherichia coli infections
Watanabe M , Matsuoka K , Kita E , Igai K , Higashi N , Miyagawa A , Watanabe T , Yanoshita R , Samejima Y , Terunuma D , Natori Y and Nishikawa K
J Infect Dis , 2004, 189, 360-368

2 学会発表

1 山田明宏、阿部展久、森 知紀、幡野健、松岡浩司、昭昭太陽、西川喜代孝、名取泰博、江角保明、ヘロ毒素中和剤としてのカルホシランテントリマーにおける担持糖鎖数の効果、日本化学会第 83 回春季年会 (横浜) 講演予稿集 1C6-53, p 832 (2003 3)

2 阿部展久、山田明宏、森 知紀、名取泰博、西川喜代孝、江角保明、幡野 健、松岡浩司、昭昭太陽、ヘロ毒素中和剤の活性の及ぼすカルホシランテントリマーサイズの効果、日本化学会第 83 回春季年会 (横浜) 講演予稿集 1C6-54, p 832 (2003 3)

3 竹澤 豊、小山哲夫、名取泰博、西川喜代孝、江角保明、幡野 健、松岡浩司、昭昭太陽、ヘロ毒素中和剤の合成研究(I) Gb3 含有新規カルホシランテントリマー群の合成、日本化学会第 83 回春季年会 (横浜) 講演予稿集 2G2-49, p 953 (2003 3)

- 4 小山哲夫、竹澤 豊、名取泰博、西川喜代孝、江角保明、幡野 健、松岡浩司、昭昭大陽、ヘロ毒素中和剤の合成研究(II) Gb3 含有新規カルホシランテントリマー群の活性相関、日本化学会第 83 回春季年会 (横浜) 講演予稿集 2G2-50, p 953 (2003 3)
- 5 小山哲夫、竹澤 豊、名取泰博、西川喜代孝、江角保明、森 知紀、幡野 健、松岡浩司、昭昭大陽、糖鎖含有カルホシランテントリマーの合成研究(I) ヘロ毒素中和剤としてのアクリコン部分の鎖長の影響、高分子学会第 52 回年次大会 (名古屋) 講演予稿集 IIPe137, p 1063 (2003 5)
- 6 山田明宏、阿部展久、森 知紀、幡野 健、松岡浩司、昭昭大陽、西川喜代孝、名取泰博、江角保明、糖鎖含有カルホシランテントリマーの合成研究(II)、高分子学会第 52 回年次大会 (名古屋) 講演予稿集 IIPf138, p 1063 (2003 5)
- 7 森 知紀、幡野 健、松岡 浩司、昭昭大陽、マンノースおよびそのオリゴ糖を担持したカルホシランテントリマーの合成、第 52 回 高分子学会年次大会講演予稿集 (2003 5)
- 8 竹澤豊、松岡浩司、小山哲夫、阿部展久、山田明宏、森知紀、名取泰博、西川喜代孝、江角保明、幡野健、昭昭大陽、ヘロ毒素中和剤の合成研究(III) 中和能と構造活性相関、有機合成化学協会第 83 回有機合成シンポジウム (東京) 講演要旨集、I-6, pp 33-36 (2003 6)
- 9 波長選択能を有する有機光導電膜の特性評価
相原、宮川、大川、松原、鈴木、高畠、江上、齊藤、谷岡、阿部、鎌田、昭昭
映像情報メディア学会 技術報告 2003 7
- 10 Ohtawa T, Matsuoka K, Koyama T, Esumi Y, Hatano K, Terunuma D and Nishimura S -I, Novel *N*-acetyllactosamine clusters using carbosilane scaffolds, 12th European Carbohydrate Symposium (Grenoble, France), Abstract PB120 (2003 7)
- 11 大田和拓巳、松岡浩司、小山哲夫、西村紳一郎、江角保明、幡野 健、昭昭大陽、インフルエンザウィルス阻害能を有する糖鎖クラスターの合成研究、日本糖質学会第24回年会講演要旨集、P2-02, p 107 (2003 7)
- 12 吉田順子、松岡浩司、小山哲夫、幡野 健、昭昭大陽、特定炭素を化学修飾したメチル化・-シクロテキストリンの合成と評価、第 24 回 日本糖質学会年会講演予稿集 (2003 7)
- 13 有機光導電膜の撮像動作実験
相原、宮川、大川、松原、鈴木、高畠、江上、齊藤、谷岡、阿部、鎌田、昭昭
映像情報メディア学会年次大会 2003 8
- 14 吉田順子、松岡浩司、小山哲夫、幡野 健、昭昭大陽、酵素を模倣したメチル化・-シクロテキストリン類の合成研究、第 21 回 シクロテキストリンシンポジウム

シウム講演予稿集 (2003 9)

15 相澤宏明、幡野 健、松岡浩司、昭
昭大陽、ケイ素橋頭位化合物の合成に関する
基礎研究、第8回ケイ素化学協会シンポ
シウム要旨集(2003 10)

16 江面佳代子、幡野 健、松岡浩司、
昭昭大陽、アセチレン-オリゴシラン複合型
高分子の合成と物性評価に関する研究、第
8回ケイ素化学協会シンポジウム要旨集
(2003 10)

17 森 知紀、幡野 健、松岡 浩司、昭
昭 大陽、マンノース担持カルホシランテン
トリマーの合成、第8回ケイ素化学協会シ
ンポジウム要旨集(2003 10)

18 山田明宏、阿部展久、森 知紀、小
山哲夫、幡野 健、松岡浩司、昭昭大陽、
日野久美子、西川喜代孝、名取泰博、江角
保明、糖鎖担持カルホシランテントリマー
の合成研究(IV)-ヘロ毒素中和剤としての
最適構造の探索-、ケイ素化学協会第8回
シンポジウム (京都) 講演要旨集、P80, p
108 (2003 10)

19 西川喜代孝、昭昭大陽、糖鎖担持カ
ルホシランテントリマー製剤の設計技術開
発に関する研究、平成15年度ナノメテイ
ス研究成果発表会、(2004 2)

20 松岡浩司、幡野健、西川喜代孝、名
取泰博、喜多英二、昭昭大陽、 ナノサイ
スで制御された糖鎖クラスター型ヘロ毒素
中和剤の開発、第2回ナノテクノロジー総

合シンポジウム (東京) 2004 3)

21 黒澤直、小山哲夫、江角泰明、幡野
健、松岡浩司、昭昭大陽、チオグリコシト
型グロホ3糖誘導体の合成研究、日本化学
会第84回年会 (神戸) (2004 3)

22 翁長朝典、小山哲夫、坂入信夫、幡
野健、松岡浩司、昭昭大陽、新規シアル酸
供与体の合成と反応性の検討、 日本化学
会第84回年会 (神戸) (2004 3)

3 新聞報道

平成16年2月8日、産経新聞、東京新聞

4 知的財産権の出願・登録状況

特になし

糖鎖担持カルホシラントリマーの生理活性評価及び病理学的解析

分担研究者 国立国際医療センター研究所臨床薬理研究部 名取泰博

研究要旨

本研究では新しいタイプの薬剤の創生を究極の目標として、糖鎖担持カルホシラントリマーについて、腸管出血性大腸菌感染症に対する新しい治療薬としての有用性に関する評価を行う。我々はこれまで、腸管出血性大腸菌の産生するへろ毒素/志賀毒素（Stx）の中和剤として、Stx 受容体である中性糖脂質・Gb3 の糖鎖部分を分子内に多数有するカルホシラントリマーが有用であることを報告した。今年度は Stx 中和剤としての至適構造を明らかにするために、骨格構造及び糖鎖数の異なる多種類のテントリマーの Stx 中和活性を調べた。その結果、マウス個体レベルにおける中和活性には、Dumbbell 型のテントリマー構造で 6 個以上の糖鎖数が必要であることがわかった。また個体レベルで中和活性を示すテントリマーは、マクロファーシによる Stx の取込みを促進した活性ことから、中和剤としての至適構造には、Stx と強く結合するだけでなく、マクロファーシによる Stx 取込みを促進する活性が重要であることが示唆された。

A 研究目的

腸管出血性大腸菌の産生するへろ毒素/志賀毒素（Stx）やコレラ菌の産生するコレラ毒素など、ある種の細菌性腸管感染症の病原因子は糖脂質を受容体とする菌体外毒素である。これらの毒素は毒性の本体である酵素活性を担う A サブユニットと、受容体結合活性を有する B サブユニット 5 量体からなり、B サブユニット 5 量体が標的細胞の表面にある糖脂質クラスターに結合することが毒性発揮に必須である。このことから、分子内に複数の受容体糖鎖を有する化合物はこれらの毒素と強く結合し、標的

細胞への毒素の結合を阻害する可能性が考えられる。これまでこのアイディアによりいくつかの毒素中和剤が合成され、その活性について報告されたが、現在に至るまで、実際に薬剤として開発が進んでいる化合物はない。

腸管出血性大腸菌感染症における主な死因は脳症などの合併症であり、それらは体内に侵入した Stx が引き起こす。従って同菌感染後でも体内で Stx を中和し、合併症の発症を抑制する治療法が開発できれば、重症例や死亡例が減少すると期待される。また我が国を始めとする先進国ではコレラによる死者がほとんどいないのに対して、

腸管出血性大腸菌感染症は、平成8年の堺など我が国各地で起きた腸管出血性大腸菌感染症の集団発生を契機とし、一昨年には宇都宮での集団発生で我が国最悪の死者9名が出たこともあって、国民への大きな脅威となっている。従って糖脂質を受容体とする菌体外毒素を標的として治療薬の開発を行うには、Stx が最もふさわしいと考えられる。

このような背景からこれまで我々は、共同研究者の昭昭、松岡らとともに、Stx 受容体である中性糖脂質 Gb3 (Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4Glc β 1 \rightarrow ceramide) の糖鎖 (クロホ3糖) を分子内に含有するカルホシランテントリマーの Stx 中和剤としての有効性を検討してきた。クロホ3糖の糖鎖を各々3、6、12個結合させた計3種類のテントリマー (Super Tw1g と命名) の活性を調べたところ、糖鎖6及び12個の化合物が Stx に対して強い結合性を示し、培養細胞に対して毒性中和活性を示すことを発見した。さらにこのうち、糖鎖を6個有する化合物、Dumbbell(1)6 (括弧内の数字は世代数=分枝点の数を表わす) はマウスに対する Stx の致死活性を完全に抑制した。また Super Tw1g 投与で死を免れたマウスでは毒素の脳への沈着が減少し、脳の病理学的な所見が抑制されていたことから、ヒトの腸管出血性大腸菌感染症では脳症が死因となることか多いことを考え合わせると、Super Tw1g が臨床的にも有望であると期待された。さらに昨年度の本研究において、世代数0から2、糖鎖の数か3から36までの計8種類の Super Tw1g を作成し、それらの Stx 結合阻害活性を調べた結果、Stx の結合阻害にはクロホ3糖の数は4個で充分であり、

糖鎖の数をさらに多くしてもその活性はあまり変化しないことを明らかにした。そこで今年度は、Stx の毒性に対するこれらの Super Tw1g の中和活性を調べた。

B 研究方法

世代数0から2、糖鎖の数か3から36までの以下のテントリマー、Fan(0)3, Ball(0)4, Dumbbell(1)4, Dumbbell(1)6, Fan(1)9, Ball(1)12, Dumbbell(2)18, Ball(2)36 の計8種類について、培養ヘロ細胞及びマウス個体への Stx の毒性に対する中和活性を調べた。またマクロファージによる Stx の取込み、分解への作用は ¹²⁵I 標識した Stx を用いて行った。

C 研究結果

最初に培養ヘロ細胞への Stx の毒性に対する影響を調べた。世代数ゼロで糖鎖を4個有する化合物 Ball(0)4 は Stx の細胞毒性に対する中和活性を全く示さなかった。一方、世代数1の化合物は Dumbbell(1)4 から Ball(1)12 まで、Stx1 及び Stx2 の細胞毒性に対する IC₅₀ は 0.1 - 0.5 μ g/ml とほぼ同程度であり、同じカルホシランテントリマー骨格を有するこれら世代数1の化合物は、糖鎖の数にかかわらず、ほぼ同じ中和活性を示した。これらの結果は、昨年度報告した結合阻害活性の結果とほぼ一致し、in vitro における Stx の中和には、テントリマー内の糖鎖の数か4個で十分であることが明らかになった。また世代数2の化合物、Dumbbell(2)18 及び Ball(2)36 を比較したところ、前者は Stx1 及び Stx2 のいずれに対しても前述の世代数1の化合物とほぼ同程度の中和活性を示したのに

対し、後者は2桁以上弱い活性を示すことがわかった。これらの結果から、糖鎖数が多い Ball 型の化合物はかえって中和活性が低くなることか示唆された。

次に世代数 1 及び 2 の化合物について、マウス個体への Stx の毒性に対する効果を調べた。その結果、Dumbbell(2)18 は以前報告した Dumbbell(1)6 と同しく、Stx の毒性を完全に中和することかわかった。これに対して Dumbbell(1)4 は弱い活性を示し、Fan(1)9 及び Ball(2)36 は全く中和活性を示さなかった。この結果は、以前に報告したように、Ball(1)12 が細胞レベルでは強い中和活性を示すのに個体レベルでは非常に弱い活性しか示さなかったこととよく一致し、個体での中和活性には Ball 型や Fan 型の構造より Dumbbell 型の方が適することか明らかとなった。また Dumbbell 型の化合物について、細胞レベルでは糖鎖が 4 個で十分に強い活性を示したか、個体レベルでは活性が弱かったことから、個体における中和には糖鎖が多い方が良く示唆された。

これまで報告したように、個体における Super Twig の Stx 中和能には、マクロファーンによる Stx の取込み、分解に対する促進活性が重要であり、個体レベルで中和活性のある Dumbbell(1)6 は、個体中和活性の弱い Ball(1)12 と比べて、マクロファーンの Stx 取込みに対する促進活性が強いことがわかっている。そこで、マクロファーンによる Stx 取込みに対する上記 Super Twig の影響を調べた。その結果、個体レベルで中和活性を示した Dumbbell(2)18 は Dumbbell(1)6 と同等の取込み促進活性があるのに対して、Dumbbell(1)4、Fan(1)9、

Ball(2)36 は取込み促進活性が弱いことがわかった。これらの結果から、以前の結果からも推測されたように、個体レベルでの Stx 中和活性能にはマクロファーンによる Stx 取込み促進活性が重要であることが示唆された。

D 考察

我々が開発した Super Twig は Stx への強い結合活性を有し、さらに細胞レベル及びマウス個体レベルにおいて Stx の致死活性を完全に中和する。すなわち、クロホ 3 糖を 6 個有する Dumbbell(1)6 は培養細胞及びマウスに対する Stx の毒性を強力に阻害する。さらにこの Dumbbell(1)6 は体内においてマクロファーンによる Stx の代謝を促進して無毒化するという、抗体による毒素中和の機構に類似した活性を示した。従って Super Twig は、これまでにない全く新しいタイプの腸管出血性大腸菌感染症の治療薬として有望と考えられる。

Stx の糖鎖結合活性を担う B サフユニットは 5 量体構造を有し、またこの 5 量体構造中には 3 種類の糖鎖結合サイトが計 15 個存在することか報告されている。従って、Stx と標的細胞表面の Gb3、あるいは Stx と Super Twig のようなクロホ 3 糖の糖鎖クラスターを分子内に有する化合物との十分に強い結合には、各々最大 15 個のサイトによって結合する可能性が考えられる。昨年度の本研究において我々は、様々な構造を有する Super Twig の、標的細胞への Stx の結合に対する阻害活性を調べ、Super Twig のクロホ 3 糖の糖鎖数は 4 個でも十分であること、それ以上糖鎖数を増やしても結合阻害活性はあまり強くないことを

示した。しかし、今年度の研究結果から、
個体レベルにおいては、Dumbbell(1)4の中和活性は弱く、またマクロファージによるStx 取込み促進活性も弱いことから、生体内で中和剤として作用させるには糖鎖数が4つでは不足であることが示された。

一方、テントリマー骨格についてはこれまで、細胞レベルにおいて Ball(1)12 か Dumbbell(1)6 よりも強い活性を示すか、個体レベルでは中和活性が弱いことかわかっており、それはマクロファージによるStx 取込み促進活性が低いと考えている。今年度の結果から、Dumbbell(2) 18は Dumbbell(1)6 と同等の個体レベルの中和活性及びマクロファージによるStx 取込み促進活性を示すことがわかった。このことから、Stx 中和剤としては Dumbbell 型の Super Twig が適することが示され、またその構造はマクロファージによるStx 代謝促進活性に重要であるためとの推測が支持された。

前述のように、細菌毒素の中にはコレラ毒素や大腸菌易熱性毒素など、Stx と同じく B サブユニットがペンタマー構造を有し、糖脂質糖鎖を受容体とするものがある。従って、これらの毒素と受容体糖脂質との結合様式は類似していることが想像される。本研究で用いた Gb3 糖鎖の代わりに例えばコレラ毒素の受容体である GM1 糖鎖を結合させた化合物はコレラ毒素の中和剤として有効であることが十分に考えられる。また本研究は、糖鎖に結合するウイルスにも応用できる可能性があり、さらには糖鎖の代わりにペプチドのクラスターを含有するテントリマーは、例えば3量体構造を有する腫瘍壊死因子など、多量体構造の生体内タ

ンパク質に強く結合する可能性もあり、その応用範囲の広がりか期待される。

E 結論

Stx の細胞及び個体レベルでの毒性に対するカルボンランテントリマー化合物の中和活性について、その構造活性相関を調べ、Dumbbell 型の基本骨格を有すること、クロホ3糖の糖鎖数が4個では弱く6個以上あることが必要であることを明らかにした。また個体レベルでの中和活性には、マクロファージによるStx 取込み促進活性が重要であることを示唆した。本研究から、Stx 中和剤としての腸管出血性大腸菌感染症治療薬としてだけでなく、新しい創薬の手法が開拓され、クラスター構造が重要な様々な毒素やウイルスが関与する疾患に対しても有効な対応策が開発されることを期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

- 1 Watanabe M, Matsuoka K, Kita E, Igai K, Higashi N, Miyagawa A, Watanabe T, Yanoshita R, Samejima Y, Terunuma D, Natori Y, Nishikawa K Oral therapeutic agents with highly clustered globotriose for treatment of Shiga toxinogenic *Escherichia coli* infections *J Infect Dis* 189 360-368, 2004

H 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）
分担研究報告書

糖鎖担持カルボシランデントリマー実用化のための調査報告

分担研究者 株式会社シーエスプラント 部長 平野 弘之

1 糖鎖担持カルボシランデントリマーの
実用化のための製造方法の検討

y-matsuzaki@tokyokasei.co.jp

糖鎖担持カルボシランデントリマーの医薬開発を行うためには薬物動態、毒性試験など非臨床段階に必要な中量から実生産に近い原体の製造が必要になる。糖鎖担持カルボシランデントリマーの糖鎖部分の製造方法、特にクロホ3糖について化学的合成方法および発酵生産方法の状況について調査したので報告する。

②化学的合成方法(財団法人 北海道科学技術総合振興センター)

北海道科学技術総合振興センター（通称 NOASTEC（ノーステック財団））ではケノム研究では解決できない研究課題として、複合糖鎖を中心に細胞膜の研究・細胞工学・再生医療・ナノハイオなどを次世代ポストケノム研究と位置つけた研究開発支援事業を行っている。また研究開発に続く事業化・実用化支援事業、サポート事業を展開している。

①化学的合成方法(東京化成工業)

従来、糖鎖の化学的合成は工程数が多く、原料糖試薬を提供する企業も生産量が少量であるなど工業化は難しいと考えられていたが、東京化成工業では昨年より原料糖試薬の供給を拡充し、特定糖鎖の合成受託も開始する準備を進めている。

現状、糖鎖合成の事業化 実用化についてのノーステック財団の計画はないか、北海道大学では生命分子機能学講座を2003年10月に塩野義製薬の寄附講座として開設して、糖鎖自動合成による次世代ポストケノム創薬研究を行っている。

現在クロホ3糖の合成に必要な試薬は無いか、g単位での合成受託は可能である。

[ヒアリンク先]

[連絡先]

東京化成工業

糖鎖合成技術部 松崎祐二マネージャー

〒114-0003 東京都北区豊島
6-15-9

TEL 03-3919-5131

FAX 03-5390-8387

E-mail

ノーステック財団 共同研究企画室 外村室長

③発酵生産方法(Wayne State Univ, USA)

クロホトリオース(グロホトリアオース, Gal α 1,4Gal β 1,4GlcOH)の生合成に関係する α -1,4-カラクトニルトランスフェラーゼ, カラクトキナーゼなど5種の酵素の遺伝子をプラスミドヘクター上での連結遺伝

子を導入した組換え大腸菌による大規模合成法が昨年報告されている。

Large-scale synthesis of globotriose derivatives through recombinant E coli

ZHANG J, KOWAL P, CHEN X, WANG P G, (Wayne State Univ, USA)

Org Biomol Chem vo 11 no 17, 3048-3053, (2003)

2 糖鎖結合性毒素の検討

糖鎖担持化合物のヘロ毒素以外への応用として、主に細菌性毒素を中心に調べたので、以下に報告する。

糖鎖-毒素(病原性蛋白質)

病原性細菌や細菌毒素が細胞に感染したり毒作用を発揮するためには、先ず、細胞膜表面に結合しなければならない。病原性細菌や細菌毒素が細胞に結合するレセプターは細胞膜上に存在するスフィンコ糖脂質である。

【コレラ毒素】

細胞膜上の酸性スフィンコ糖脂質であるカンクリオシトをレセプターとして細胞に結合し感染する毒素は数多い。最も良く知られているのはコレラ毒素で、そのレセプターは GM1 である。コレラ毒素は毒素本来の生物活性を有する A サブユニットを 5 個の B サブユニットが取り囲むような構造をしており、細胞膜上の GM1 と結合するのは B サブユニットである。B サブユニットが GM1 に結合するとともにコレラ毒素の立体構造が変化して、A サブユニットが細胞の膜から侵入する。B サブユニットは 103 個のアミノ酸からなり、GM1 との結合には N 末

端から 88 番目のトリプトファンや 35 番目のアルギニンが関与していることが知られている。

【毒素原性大腸菌】

毒素原性大腸菌が産生する易熱性毒素も類似の機構で GM1 をレセプターとして細胞に結合し侵入する。カンクリオシトをレセプターとする細菌毒素には他に破傷風毒素 (GD1b)、ホツリヌス毒素 (GT1b と GQ1b)、ウエルシュ菌 (*Clostridium perfringens*) のテルタ毒素 (GM2) などがある。

一方、多くの病原性細菌もスフィンコ糖脂質を細胞膜上のレセプターとする。ヒトの尿路感染症を引き起こす大腸菌はアルファ-1,4 カラヒオースを糖鎖の末端に持つ糖脂質 (Gb3Cer など) に結合する。細菌は糖鎖の末端部分のみならず、糖鎖の内部の配列をも認識して結合することかきると言う特徴がある。上記の大腸菌はアルファ-1,4 カラヒオースを糖鎖の内部に持つ Gb4Cer (クロホシト) やフォルスマン抗原などの糖脂質にも結合し、このような分子をイソレセプターと呼んでいる。大腸菌において糖脂質糖鎖との結合は菌体表層に繊維状に分布する線毛を介して行われる。線毛の先端にはアトヘシンと呼ばれるレクチンが存在し、菌種によって I 型-アトヘシン (マンノース特異的)、P-アトヘシン (カラヒオース特異的)、S-アトヘシン (シアリルカラクトース特異的) など、特異性が異なるレクチンを持つ。P-アトヘシンは同しアルファ-1,4 カラヒオースを認識することか報告されている。皮膚炎を引き起こすプロピオン酸菌 (*Propionibacterium*) は

糖脂質糖鎖のラクトース部位を認識して結合する。それ故にラクトシルセラミトに強く結合し、イソレセプターのアシアロ GM1 (GA1) やアシアロ GM2 (GA2) にも結合する。ラクトース部位はほとんどのスフィンゴ糖脂質の糖鎖に共通に存在するので、プロピオン酸菌はそれら全ての糖脂質に結合し得るはすであるか、必ずしもそうではない。脂質部分(セラミト)の一部に水酸基を外れているような糖脂質には菌は結合しない。即ち、脂質部分も結合に関与している。淋菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) もラクトース部位を持つ糖脂質に結合する。

【ホツリヌス毒素】

ホツリヌス毒素は本来致死性の神経麻痺を呈する食中毒の原因毒素で、地球上最強の生物毒素であるかゆえに、ハイオテロの道具としての使用が危ふまれる一方で、致死量以下の毒素の局所接種により、頸性斜頸や斜視などのシストニアの治療や、しわとりなどの美容整形の分野で使用されており、近年注目されています。

岡山大学大学院医歯学総合研究科 小態恵二教授

生菓由未の糖鎖とホツリヌス毒素の結合を確認している。林原生化学研究所より紹介

【リンン】

ヒマ (*Ricinus communis* L.) 種子から単離されたリシンは、1888年 Stillmark により最初に発見された植物レクチンであり、異なる2つのサブユニット、A鎖(約30kDa)

とB鎖(32kDa)がシスルフィド結合で繋がった猛毒性タンパク質である。リシンのA鎖は、リボソームRNAの特定のアデニン塩基を切断するRNA N-グリコシターゼ活性を持ち、この酵素作用により、リボソームを不活化し、タンパク合成を阻害する。リシンのレクチンサブユニットB鎖は、標的細胞表層の糖鎖に結合し、毒素を細胞内に取り込ませるという重要な役割を持つ。リシンは、タイプ2リボソーム不活化タンパク質 (Ribosome-Inactivating Protein, RIP) に属し、毒性サブユニットA鎖のみから成るタイプ1RIPと区別される。後者のタイプ1RIPは、B鎖が欠損しているためタイプ2RIPに比べて、細胞毒性が大幅に低下している。しかしながら、タイプ1RIPは、液相エントサイトーシスで細胞内への侵入が可能であり、また、*Saponaria officinalis* から得た saporin の場合には、ヒト細胞表層上の $\alpha 2$ -マクログロブリン受容体に結合することにより、細胞質内に取り込まれることが知られている。タイプ1RIPは、すでに50種を超える単子葉や双子葉植物から単離されており、タイプ2RIPよりも普遍的に存在している。分子進化的には、タイプ1RIPとカラトース結合型レクチンの祖先遺伝子が融合し、タイプ2RIPが生成されたと推測されている。現在までに、リシンと同様な細胞毒性を持つタイプ2RIPは、ricin, abrin, viscumin, modeccin, volkensin 及び *Eranthis hyemalis* レクチンの6種が報告されている。

【ヘリコバクターピロリ菌】

胃潰瘍や胃癌との関連で注目されている *Helicobacter pylori* についても、胃粘膜

における接着レセプターは酸性糖脂質のスルファチトであるという説が提唱されている。また、このような酸性糖脂質は磷脂質と同様に粘膜上皮細胞で合成、分泌され疎水性ハリアーの形成や粘膜傷害の修復に加わっていると考えられている

参考資料

1) 糖質科学のことはば 糖脂質

[http //www glycoforum gr jp/science/
word/glycopathology/GD-A02J html](http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/glycopathology/GD-A02J.html)

[http //www glycoforum gr jp/science/
word/glycolipid/GLB02J html](http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/glycolipid/GLB02J.html)

2) 糖質科学のことはば レクチン

[http //www glycoforum gr jp/science/
word/lectin/LEA08J html](http://www.glycoforum.gr.jp/science/word/lectin/LEA08J.html)

3) リンン毒素について

[http //www eiken city yokohama jp/in
fection_inf/ricin1 htm](http://www.eiken-city.yokohama.jp/infection_inf/ricin1.htm)

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe M , Matsuoka K , Kita E , Igai K , Higashi N , Miyagawa A , Watanabe T , Yanoshita R , Samejima Y , Terunuma D , Natori Y Nishikawa K ,	Oral therapeutic agents with highly clustered Globotriose for treatment of Shiga toxinigenic-Escherichia coli infections	<i>J Infect Dis , in press</i>	189	360-368	2004
N Kamta, D Terunuma, R Ishii, H Satoh, S Aihara, Y Yaoita, S Tonsyo	Efficient energy transfer from polysilane molecules and its application to electroluminescence	<i>J Organometallic Chemistry,</i>	685	235-242	2003
S Aihara, K Miyakawa, Y Ohkawa, T Matsubara, T Takahata, S Suzuki, N Egami, N Saito, K Tamoka, N Kamata, D Terunuma	Image pickup from zinc phthalocyanine/bathocupronine double-layer film using pickup tube	<i>Jpn J Appl Phys</i>	42,	801-803	2003