

埼玉大工・医療機器センター<sup>†</sup> ○森 知紀<sup>†</sup>・幡野 健・松岡 浩司・照沼 大陽

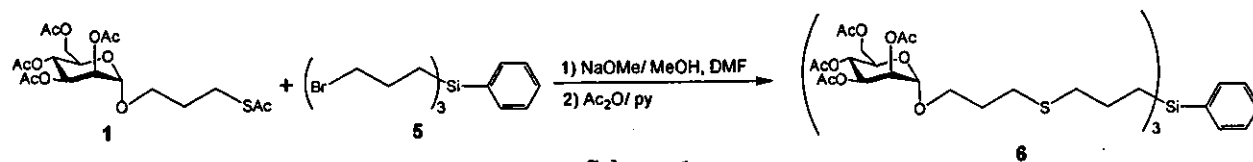
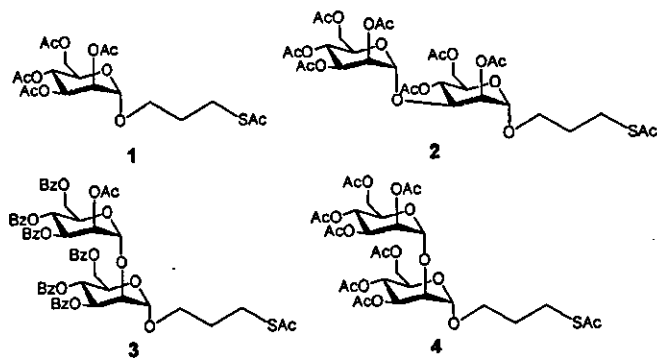
[序]

我々の研究室ではグロブ三糖をカルボシランデンドリマーに担持させ糖鎖を集積化させることで、*in vivo*でも効果のある病原性大腸菌 O157:H7 が産生するペロ毒素の中和剤の開発を行っている。<sup>1)</sup>

また、マンノースは生体内において種々の生命活動を司っている糖タンパク質の構成成分であり、高度に集積化されている。例えば、HIV 表面に存在する gp120 分子は、*N*結合型糖鎖が結合している糖タンパク質であり、とりわけ、高マンノース型糖鎖が多く存在している。従って、マンノースを集積化することは糖タンパク質 (特に、高マンノース型糖鎖) の機能解明の一助となり得る。そこで本発表では、マンノースおよびそのオリゴ糖誘導体を担持したカルボシランデンドリマーが得られたので報告する。

[結果・考察]

D-マンノースを出発物として、マンノースおよび二糖のチオアセチル誘導体 **1**~**4** を合成した。また、カルボシランデンドリマー骨格は Fan(0)3 型と名付けた化合物(**5**)<sup>2)</sup>を用いた。Scheme 1 に示す方法で **1** を **5** に導入しマンノースを担持したカルボシランデンドリマー(**6**)を合成した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取型 GPC にて精製した。



マンノース二糖の場合、**2** を用いた反応では **6** に相当するカルボシランデンドリマーを合成出来たが、**3** を用いた反応では二糖を担持したカルボシランデンドリマーの生成を確認するには至らなかった。これは **3** の保護基の大半を占めるベンゾイル基が立体的にかさ高くなっているため、デンドリマー骨格(**5**)と反応しにくくなったと考えられる。そこで **3** の保護基をアセチル基に変換してデンドリマー骨格に導入されやすい二糖誘導体(**4**)を合成し、**5** への導入を試みた結果、目的とする糖鎖担持カルボシランデンドリマーが得られた。これらは、従来にない $\alpha$ -グリコシドを有するタイプの糖鎖担持カルボシランデンドリマーである。

1) K. Nishikawa, K. Matsuoka, E. Kita, N. Okabe, M. Mizuguchi, K. Hino, S. Miyazawa, C. Yamasaki, J. Aoki, S. Takashima, Y. Yamakawa, M. Nishijima, D. Terunuma, H. Kuzuhara, and Y. Natori, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 7669 (2002).

2) K. Matsuoka, M. Terabatake, Y. Esumi, D. Terunuma, and H. Kuzuhara, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7839 (1999).

Syntheses of Carbosilane Dendrimers Having Mannose and Its Oligomers

Tomonori MORI<sup>†</sup>, Ken HATANO, Koji MATSUOKA, and Daiyo TERUNUMA (Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-ohkubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan and <sup>†</sup>Japan Association for the Advancement of Medical Equipment)

Phone: 048-858-3535, FAX: 048-858-3535, e-mail: tmori@fms.saitama-u.ac.jp

# 1 C6-53

## ベロ毒素中和活性に及ぼす

### カルボシランデンドリマーサイズの効果

(埼玉大工・国立国際医療センター<sup>1</sup>・理研<sup>2</sup>) ○阿部展久・山田明宏・森 加紀・名取泰博<sup>1</sup>・西川真代<sup>1</sup>・江角保明<sup>1</sup>・植野 健・松岡信司・照沼大剛

Skeleton Effect on Biological Assay of Carbosilane Dendrimers bearing Globotriose as Vero Toxin Neutralizer (Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>1</sup>Research Institute, International Medical Center of Japan and <sup>2</sup>RIKEN) ABE, Nobuhisa; YAMADA, Akihiro; MORI, Tomonori; NATORI, Yasuhiro; NISHIKAWA, Kiyotaka; ESUMI, Yasuaki; HATANO, Ken; MATSUOKA, Koji; TERUNUMA, Daiyo

【緒言】病原性大腸菌 O157:H7 が産生するベロ毒素は、細胞表面に存在するグロボ3糖部位へ特異的に認識・結合し、毒性を発揮することが知られている。従ってベロ毒素に対し、より強いレセプターとなるグロボ3糖担持物質が O157 中和剤として期待される。我々はこれまでに、このグロボ3糖を様々なカルボシランデンドリマー骨格に導入し、ベロ毒素に対する阻害活性の評価を行ってきた。その結果、最も高い中和活性を示したのは第1世代6分岐デンドリマー "Dumbbell(1)6" にグロボ3糖を担持させたもの (Fig. 1) であった。



【結果と考察】今回、我々は Fig. 2 のように骨格サイズの異なるデンドリマーをそれぞれ合成し、デンドリマーのサイズが中和活性に与える影響について検討したので報告する。

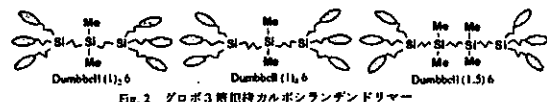


Fig. 2 グロボ3糖担持カルボシランデンドリマー

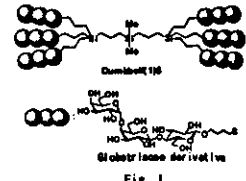
# 1 C6-54

## ベロ毒素中和剤としてのカルボシランデンドリマーにおける担持糖鎖数の効果

(埼玉大工・国立国際医療センター<sup>1</sup>・理研<sup>2</sup>) ○山田明宏・阿部展久・森 加紀・植野 健・松岡信司・照沼大剛<sup>1</sup>・西川真代<sup>1</sup>・名取泰博<sup>1</sup>・江角保明<sup>1</sup>

Number of Globotriose Effect on Biological Assay of Carbosilane Dendrimers bearing Globotriose as Vero Toxin Neutralizer (Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>1</sup>Res. Institute, International Medical Center of Japan, <sup>2</sup>The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)) Akihiro YAMADA, Nobuhisa ABE, Tomonori MORI, Ken HATANO, Koji MATSUOKA, Daiyo TERUNUMA, Kiyotaka NISHIKAWA, Yasuhiro NATORI, and Yasuaki ESUMI

細胞表面に存在するグロボトリオシドセラミドは、深刻な溶血性尿毒症候群を引き起こす病原性大腸菌 O157:H7 の産生するベロ毒素の受容体として知られている。多数の認識部位の存在するベロ毒素は、生体内では密集して存在している受容体であるグロボ3糖へ強く結合される。我々はこれまでにグロボ3糖をカルボシランデンドリマー上に集積させた Dumbbell(1)6 を合成し、ベロ毒素に対して高い阻害活性を示すことを見出した (Fig. 1)。



今回、担持糖鎖数による阻害活性への影響を調べることを目的とし、末端の異なる類似化合物をそれぞれ合成した (Fig. 2)。これらの化合物の合成法とベロ毒素への阻害活性の結果について報告する予定である。

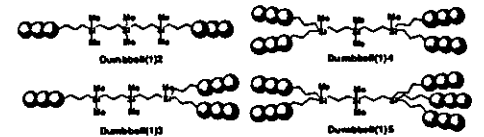


Fig. 2

# 1 C6-55

## マンガンポルフィリン/リポソーム系の SOD 活性

(東理大理工<sup>1</sup>・都立大理工<sup>2</sup>・東理大界面科研<sup>3</sup>・日本ポロン<sup>4</sup>)  
○松金健雄<sup>1</sup>・山口有朋<sup>1</sup>・川上隆夫<sup>2</sup>・長岡昭二<sup>2</sup>・阿部正彦<sup>1</sup>・武井 敏<sup>4</sup>・湯浅 真<sup>4</sup>

SOD Activity of Manganese Porphyrin/Liposome System (Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science; Tokyo Metropolitan University; Institute of Colloid and Interface Science, Tokyo University of Science; Boron Japan) MATSUKURA, Noriyoshi; YAMAGUCHI, Aritomo; KAWAKAMI, Hiroyoshi; NAGAOKA, Syoji; ABE, Masahiko; TAKEBAYASHI, Hiroshi; YUASA, Makoto

【序】生体内で生成される数々の活性酸素種は炎症疾患、神経疾患、動脈硬化、癌、糖尿病など多くの病態に関与しており、生体はラジカル除去酵素を備えてバランスを保っている。これらのうち活性酸素の一種であるスーパーオキシドアニオンラジカル (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) に着目し、生体の有する酵素(スーパーオキシドジスムターゼ(SOD))だけでは消滅できない O<sub>2</sub><sup>•-</sup> を消去し、活性酸素毒性から生体を守る人口 SOD モデル化合物が検討されている。金属ポルフィリン錯体は高い SOD 活性を示すことが報告されているが、本研究では血中滞留を考慮してマンガンポルフィリン錯体包埋リポソームを合成し、その SOD 活性を評価した。

【実験】疎水性のマンガンテトラ3フリルポルフィリン(MnT3FuP)および親水性のマンガンテトラ4ピリジルポルフィリン(MnT4PyP)はアルコールと各種アルデヒドの脱水縮合反応により合成した。MnT4PyP についてはカチオン化、さらにカチオン部位にステアリン酸ナトリウムを反応させた。リン脂質に DMPC を使用し、マンガンポルフィリン錯体包埋リポソームを超音波処理法により合成した。各種マンガンポルフィリン錯体の SOD 活性評価としてストップフロー分光光度計を用い O<sub>2</sub><sup>•-</sup> 消失曲線から不均化反応速度定数(k<sub>cat</sub>)を、チトクロームc 法より IC<sub>50</sub> 値をそれぞれ評価した。

【結果・考察】蛍光法・分光光度法により、図1に示すように疎水性の MnT3FuP はリン脂質膜の疎水部に存在し、親水性の MnT4MPyP はポルフィリン環を表面に出し、側鎖(ステアリン酸ナトリウム)が埋め込まれた形で入っていることが示唆された。表1にポルフィリン錯体単体およびリポソーム系の SOD 活性の結果を示す。表1の結果から MnT4MPyP/リポソーム系は単体である MnT4MPyP とほぼ同じ、高い SOD 活性(k<sub>cat</sub> ≈ 2.0 × 10<sup>7</sup> M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)を維持できることが分り血中滞留型の SOD モデル化合物になり得ることがわかった。さらに O<sub>2</sub><sup>•-</sup> の不均化反応によって生成する H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> への耐性試験を行った結果、MnT3FuP/リポソーム系の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 存在下での半減期は単体の 10~12 倍あることがわかった。

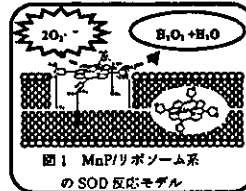


表1 各種ポルフィリン錯体の SOD 活性

	k <sub>cat</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> )	IC <sub>50</sub> 値 (μM)
MnT4MPyP/リポソーム系	2.0 × 10 <sup>7</sup>	1.12
MnT4MPyP	2.2 × 10 <sup>7</sup>	0.74
MnT3FuP	5.0 × 10 <sup>6</sup>	12.0

# 1 C6-56

## 鉄ポルフィリン/リポソーム系の抗癌特性

(東理大理工<sup>1</sup>・都立大理工<sup>2</sup>・東理大界面科研<sup>3</sup>・日本ポロン<sup>4</sup>)  
○堀内愛子<sup>1</sup>・小形明彦<sup>1</sup>・西谷武志<sup>1</sup>・山田有朋<sup>1</sup>・川上隆夫<sup>2</sup>・長岡昭二<sup>2</sup>・阿部正彦<sup>1</sup>・武井 敏<sup>4</sup>・湯浅 真<sup>4</sup>

Anti-cancer Property of Iron Porphyrin/Liposome System (Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science; Tokyo Metropolitan University; Institute of Colloid and Interface Science, Tokyo University of Science; Boron Japan) HORIUCHI, Aiko; OGATA, Akiko; SAKAYA, Takeshi; YAMAGUCHI, Aritomo; KAWAKAMI, Hiroyoshi; NAGAOKA, Syoji; ABE, Masahiko; TAKEBAYASHI, Hiroshi; YUASA, Makoto

【序】現在、臨床的に用いられているシスプラチンやマイトマイシン C などの抗癌剤は副作用が大きな問題となっており、癌細胞にのみ選択的に効果を発揮する抗癌剤の開発が期待されている。生体は、炎症、癌化などに関与しているスーパーオキシドアニオンラジカル(O<sub>2</sub><sup>•-</sup>)に対して活性酸素消去酵素を備えているが、癌細胞では酵素活性の低下により、O<sub>2</sub><sup>•-</sup> が多量に存在していることが知られている。本研究では、癌細胞内に存在している O<sub>2</sub><sup>•-</sup> をターゲットとし、癌細胞にのみ選択的に効果を発揮する抗癌剤として金属ポルフィリン錯体包埋リポソームを合成し、その抗癌特性を検討した。

【実験】合成したカチオン化鉄ポルフィリン錯体にステアリン酸ナトリウムなどの界面活性剤を反応させてイオンコンプレックスを作り、貯蔵と超音波処理することによってリポソームを調整した。調整したリポソームの構造解析は蛍光スペクトル・電泳的測定などを用いて行った。薬剤としての抗癌性試験は Alamar Blue 法により行った。さらに、正常細胞を用いて副作用の影響を検討した。

【結果・考察】蛍光スペクトル測定により、カチオン性の鉄ポルフィリン錯体はリポソームの表面に、ステアリン酸鎖は疎水性部に埋め込まれていることが示唆された。また、リポソームの径は 100nm 以下であり、体内に取り込まれた癌細胞に到達可能な大きさであることが分かった。図1には FeT2MPyP、FeT3MPyP、FeT4MPyP のイオンコンプレックスおよびリポソーム系の抗癌特性の結果を示す。この結果より、FeT2MPyP と比較してイオンコンプレックス系およびリポソーム系でも癌細胞の生存率が著しく低下することがわかった。

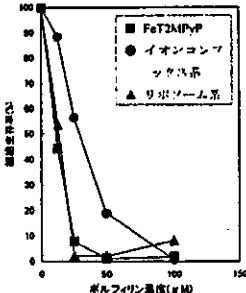


図1 FeT2MPyP、イオンコンプレックス系およびリポソーム系の抗癌特性結果

以上のように鉄ポルフィリン錯体を包埋したリポソームは高い抗癌活性を示し、副作用のない新たな抗癌剤として期待される。

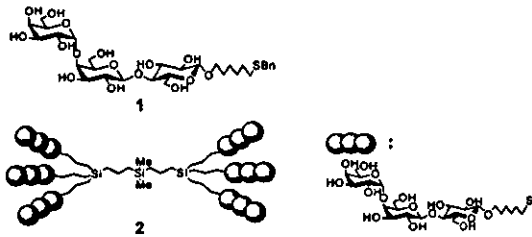
## 2 G2-49

### ベロ毒素中和剤の合成研究 (1) Gb3 含有新規カルボシランデンドリマ ー群の合成

(埼玉大工・国立国際医療センター研究所・理研) ○竹澤豊・小山哲夫・名取泰博・西川晋代孝・江角泰明・鶴野健・松岡浩司・照沼大陽  
Synthetic studies of Vero Toxin neutralizer (1): Systematic synthesis of carbosilane dendrimers uniformly functionalized with globotriaosyl moieties. (Fac. of Engineering, Saitama Univ., Dep. of Clinical Pharmacology, Res. Inst., Int. Med. Center of Japan, The Inst. of Phys. and Chem. Res. (RIKEN)) TAKEZAWA, Yutaka; KOYAMA, Tetsuo; NATORI, Yasuhiro; NISHIKAWA, Kiyotaka; ESUMI, Yasuaki; HATANO, Ken; MATSUOKA, Koji; TERUNUMA, Daiyo

糖脂質であるグロボ3糖は病原性大腸菌 O-157 が産生するベロ毒素に對するレセプターとして知られている。我々はこれまでにカルボシランデンドリマーをコア骨格とし、末端にグロボ3糖を担持させたクラスター化合物群の合成を行い、毒素に対する阻害活性を評価したところ、非常に興味深い結果を得ている。本研究では、ベロ毒素中和剤として、アグリコン鎖長の異なる新規なグロボ3糖担持カルボシランデンドリマー化合物の合成について報告する。

D<sub>2</sub>-ガラクトース、D<sub>3</sub>-ガラクトースを原料として、それぞれ化学修飾を施し、グリコシル化を行い、ヘキシル基をアグリコンとする3糖誘導体を得た。さらに脱保護、末端二取結合にチオベンジルのラジカル付加反応を行い、グロボ3糖誘導体1を合成した。得られた化合物1をカルボシランデンドリマーの末端にパーオキシ還元と続くSN2反応により、目的とする新規なグロボ3糖担持カルボシランデンドリマー2を合成した。



## 2 G2-50

### ベロ毒素中和剤の合成研究 (2): Gb3 含有新規カルボシランデンドリマー群の 活性相関

(埼玉大工・国立国際医療センター研究所・理研) ○小山哲夫・竹澤豊・名取泰博・西川晋代孝・江角泰明・鶴野健・松岡浩司・照沼大陽  
Synthetic studies of Vero Toxin neutralizer (2): Structure correlation of biological activities against Verotoxin by means of a series of carbosilane dendrimers functionalized with Gb3 saccharide moieties. (Fac. of Engineering, Saitama University, Dep. of Clinical Pharmacology, Res. Inst., International Medical Center of Japan, The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)) KOYAMA, Tetsuo; TAKEZAWA, Yutaka; NATORI, Yasuhiro; NISHIKAWA, Kiyotaka; ESUMI, Yasuaki; HATANO, Ken; MATSUOKA, Koji; TERUNUMA, Daiyo

我々はこれまで種々のカルボシランデンドリマーの表面に Gb3 糖鎖 (グロボ3糖) を導入し、病原性大腸菌 O-157 が生成するベロ毒素に對する「中和効果」の面から検討を行ってきた (図1)。これはデンドリマー上の Gb3 糖鎖と、ベロ毒素を構成する複数の B サブユニットが結合した毒素、細胞表面への毒素の接着が著しく阻害されるという原理に基づいている。さらに興味深いことに、中心部分のカルボシランデンドリマーの構造によって中和効果に大きな差が現れることが、これまでの研究によって既に明らかになっている。

今回はデンドリマー構造ではなく、糖鎖のアグリコン部分となるアルキル鎖長を変えた複数の分子に對して、鎖長の長さによるベロ毒素との中和活性の変化を期待した。

前述の方針に倣って、従来の炭素鎖長4のスペーサーを持つ分子(C-4)に對し、炭素鎖長5(C-5: 図2)、炭素鎖長6(C-6)を合成後、デンドリマー表層上に導入した。次いでベロ毒素中和活性に關する「構造の最適化」を目指した。

現在、製々の分子に關する生理活性 (in vitro・in vivo) に關しては検討を行っている。

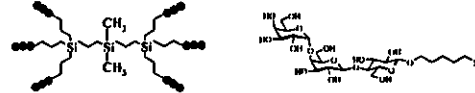


図1 カルボシランデンドリマーの模式図 (●●●● Gb3 誘導体)

図2 Gb3 誘導体の例 (C5)

## 2 G2-51

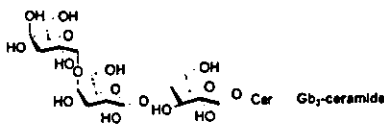
### Gb3 糖鎖認識ペプチドの選択 とアフィニティー解析

(名大院工) ○三浦 佳子、世尾 祐貴、榎 晃生、小林 一清

Peptide ligands for a Gb3 trisaccharide isolated from random peptide library (Department of Molecular Design & Engineering, Graduate School of Engineering, Nagoya University)  
Yoshiko Miura, Sasao Yuuki, Sakaki Akio, and Kazukiyo Kobayashi

病原性大腸菌 O-157 などの腸管出血性大腸菌 (EHEC: Enterohemorrhagic *Escherichia coli*) が産出するベロ毒素 (Shiga toxins: Stx) による食中毒が大流行し、問題になっている。Stxは肝、腎臓表面に存在する Gb<sub>3</sub> 糖鎖 (Galα1-4Galβ1-4Galβ1Cer) と結合して、細胞に感染し、毒性を発現する。これまでに当研究室では Gb<sub>3</sub> 含有高分子による Stx 中和剤の開発、Gb<sub>3</sub> 修飾素子を利用した Stx の検出について報告をおこなってきた。しかし、Gb<sub>3</sub> と Stx の作用機構の詳細は未だ明らかにされていない。本研究ではファージディスプレイ法を用いて、Gb<sub>3</sub> に結合するペプチドをスクリーニングし、Gb<sub>3</sub> 認識機構を解析することを目的とする。

Gb<sub>3</sub> を固定化した金基板上にバイオパニングを行い、12mer のペプチドライブラリーから Gb<sub>3</sub> 結合性ファージをクローニングした。得られたファージクローンを解析したところ、特定のシーケンスが糖鎖の強い認識を促すことが明らかになった。



## 3 G2-01

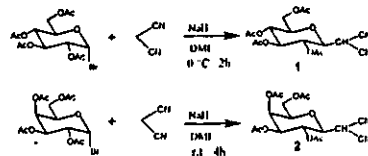
C-グリコシド結合を有する新規ジアミン配位子の開発  
(奈良女大共生セ・奈良女大理・奈良女大院人間文化)  
三方裕司・森岡三菜・矢野重信

Development of Novel Diamine Ligands with C-Glycoside linkage (KYOUSEI Science Center, Faculty of Science, and Graduate School of Human Culture, Nara Women's University)  
Mikata, Yuji; Morioka, Mika; Yano, Shigenobu

<序論>糖質は、自然界に豊富に存在する物質であり、生体内における役割が重要視されている。また糖質は薬理、分子認識、不斉触媒等の分野で広く応用できると考えられる。既に O-グリコシド結合を有するジアミン配位子の合成法について我々は報告したが、アノマー位がアセタール構造をとると生体内で加水分解されやすいため、本研究では体内で容易に加水分解を受けにくい C-グリコシド結合を有する新規ジアミン配位子の合成法を開発した。

<実験・結果>アセトプロモ-α-D-グルコースを DMF 中でソジオマロニトリルと反応させ、C-グリコシド結合を有するグルコース誘導体1を合成した。化合物1については良好な結晶が得られ、X 線結晶構造解析によりβ体の C-グリコシド構造を持つ化合物であることが明らかになった (右図)。またアセトプロモ-α-D-ガラクトースにおいても同様の反応を行い、C-グリコシド結合を有するガラクトース誘導体2を合成した。

現在は化合物1、2のニトリル部位の還元を触媒水素化によって行い、ナトリウムメトキシドによる脱保護について検討中である。



化合物1のX線結晶構造解析

G2

主任研究者・発表者：埼玉大学工学部 教授 照沼 大陽

## 1. はじめに

近年、生体内で糖鎖が精緻な認識能を有する化合物として注目されている。これら糖鎖の認識能を有効に利用することは新規薬剤開発に重要な課題と考えられる。

従来、認識能をより効果的に発揮させるため「認識物質の集積化」を指導原理の一つとして、機能物質をポリマーに担持させた化合物が合成・評価されてきた。しかしながら、一般の高分子は本質的に分子量分布を含む重合体の混合物であること、また、高分子は溶媒中で複雑な構造をとることから担持された機能性物質はそれぞれ異なった環境下に存在し、「集積化」の効果が必ずしも明確に発揮されないことも多い。

一方、新しい型の高分子（巨大分子）である dendリマーは、高い溶解性、定まった分子量、表面に担持した機能性物質が同一の環境下に存在するなど、従来の高分子には見られない優れた特徴を有している。

このことから、機能性糖鎖と dendリマーを組み合わせる「集積化」により、明確で高い効果を発揮する薬剤の開発が期待される。

我々はカルボシラン dendリマーの表面に糖鎖（グロボ三糖）を担持したこれまでにはまったく知られていない構造を有する、糖鎖を機能性基とするカルボシラン dendリマーを合成し（図1）、そのペロ毒素中和活性を調べた。その結果、そのペロ毒素中和活性は糖鎖の数および dendリマーの構造に強く依存することを見出した。

我々が合成したグロボ三糖担持カルボシラン dendリマー（Dumbbell(1)6）（図1）は動物（マウス）レベルでペロ毒素を中和可能であることが明らかとなっている唯一の化合物である。

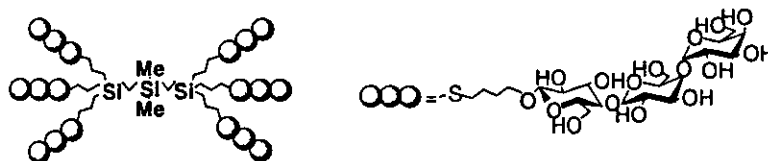


図1. グロボ三糖担持カルボシラン dendリマーの例（Dumbbell(1)6）

## 2. 目的

本研究では上記成果に基づき、以下の点について順次検討し、これら新規コンセプトにもとづく化合物の医薬品としての機能開発および実際に製造するための基礎的研究を行う。

- 1) グロボ三糖担持カルボシラン dendリマーの最適構造を探索し、より効果の高いペロ毒素中和剤の開発を行う。
- 2) 作用機構の解明、安全性を確認する。
- 3) 種々の糖鎖担持カルボシラン dendリマーを合成し、薬理作用を評価して本コンセプトの拡張をはかる。

なお、本研究で担体としてカルボシラン dendリマーを使用した理由は、カルボシラン dendリマーが以下に示すように担体として優れた性質を有しているためである。

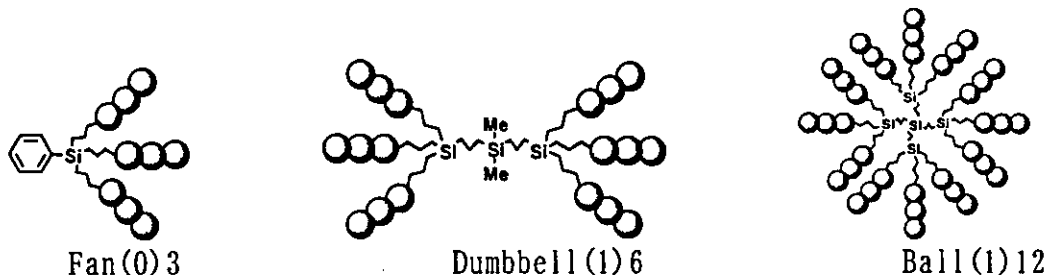
- 1) 分子設計の自由度が高く合成が容易である。
- 2) 構造が柔軟で分子量が定まった高分子である。
- 3) 安定で蛋白質などとの相互作用が少ない。

### 3. 結果と考察

今回は目的1) に示したペロ毒素中和剤開発の経過について報告する。

ペロ毒素に接着能を有するグロボ三糖 (Gb3) をカルボシランデンドリマーに担持した。グロボ三糖誘導体は合成、あるいは、協和発酵 (株) より提供された化合物から誘導した。

これまでに合成した化合物の代表例およびそのペロ毒素中和活性の測定結果を以下に示す。



ペロ毒素中和能の測定結果

	Fan(0)3	Dumbbell(1)6	Ball(1)12
細胞を用いる評価 IC50 (・g/mL)	100	0.19	0.16
マウスを用いる評価 (1) SUPER TWIG とペロ毒素を同時に 静脈投与 <sup>注)</sup>	4日目まで生存	2ヶ月以上生存	5日目まで生存
マウスを用いる評価 (2) ペロ毒素を投与後、3日目から 4日間 1日2回 Dumbbell(1)6 を静脈投与	/	コントロールマウスは 14日までにすべて死亡。 被検体マウスは4 0日以降も生存。	/

注) コントロールマウスは4日以内にすべて死亡

以上の結果、Dumbbell(1)6 が動物 (マウス) レベルでペロ毒素中和剤としてきわめて効果的に作用することを明らかになった。そこで、今後は、Dumbbell(1)6 をリード化合物として構造最適化を行い、さらにその量産方法について検討を行う。

### 4. まとめ

グロボ三糖をカルボシランデンドリマーに担持することによりマウスに対して強いペロ毒素中和作用を有する化合物を、初めて見いだすことができた。

### 付記

本研究は国際医療センター名取泰博、西川喜代孝両博士との共同研究である。

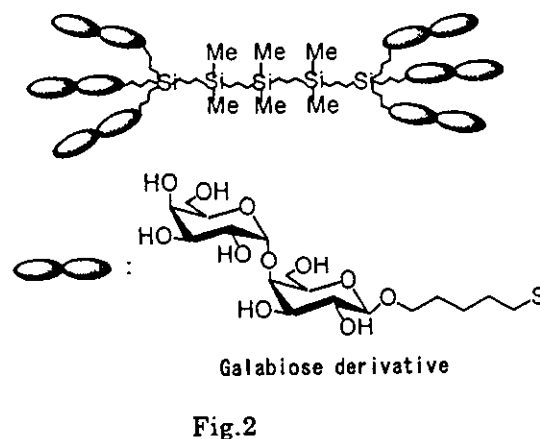
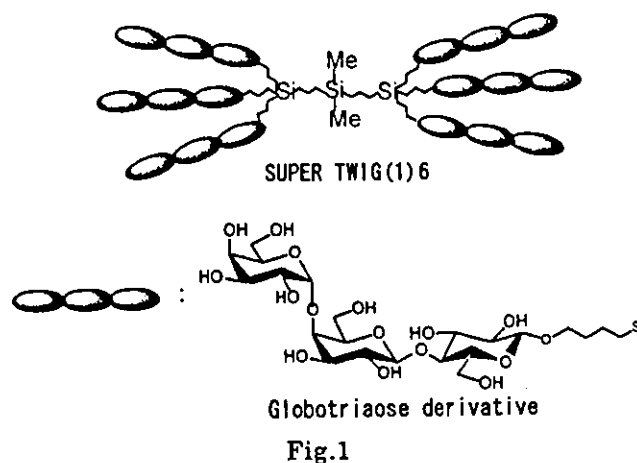
## II C13 病原性大腸菌 O-157 中和剤としての糖鎖担持カルボシラン dendリマーの合成と評価

(1 埼大工・2 国際医療センター・3 理研) ○山田明宏<sup>1</sup>・幡野 健<sup>1</sup>・松岡浩司<sup>1</sup>・照沼大陽<sup>\*1</sup>・西川喜代孝<sup>2</sup>・名取泰博<sup>2</sup>・江角保明<sup>3</sup>

1) 細胞表層に存在するグロボトリオシドセラミド(Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 Gal $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 Glc-Cer)、またガラクトシドセラミド(Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 Gal $\beta$ -Cer)は、深刻な溶血性尿毒症症候群を引き起こす病原性大腸菌 O-157 の産生するペロ毒素のレセプターとして知られている。ペロ毒素はまず結合部位の B サブユニットが細胞表層の糖鎖を特異的に認識し結合、その後、毒素活性を担っている A サブユニットが細胞内へ侵入する。その際、ペロ毒素の B サブユニットには多数の糖鎖認識部位があり、細胞表層に密集して存在している受容体である糖鎖とより強く結合する。

我々はこれまでにグロボ 3 糖を担持したカルボシラン dendリマーをコア骨格とするクラスター化合物(SUPER TWIG)を合成し、様々な SUPER TWIG のペロ毒素に対する阻害活性の評価を行ってきた<sup>2)</sup>。その結果、ペロ毒素に対する阻害活性はカルボシラン dendリマー骨格の形状、サイズ、末端グロボ 3 糖糖鎖数に強く依存することを明らかにした。すでに報告した化合物の中では SUPER TWIG(1)6 (Fig.1) がマウスを用いる評価で極めて高い阻害活性を示した。

今回、我々はグロボ 3 糖に代えガラビオース(Gal $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 Gal $\beta$ )をペロ毒素認識の機能性基としてカルボシラン dendリマーへの導入を行い、ペロ毒素への阻害活性を調べる事にした。ガラビオースはグロボ 3 糖の末端 2 糖部分であり、ペロ毒素のレセプター機能を有することが知られている。ガラビオースはグロボ 3 糖と比べ合成が比較的容易にできるとい



The Synthesis and Biological Assay on a Series of Carbosilanedendrimer with Sugar Chain as an O-157 Neutralizer

Akihiro YAMADA, Ken HATANO, Koji MATSUOKA, Daiyo TERUNUMA,\*

Kiyotaka NISHIKAWA, Yasuhiro NATORI, and Yasuaki ESUMI

(Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, Saitama 338-8570)

Tel&Fax 048-858-3532, E-mail kf024@fms.saitama-u.ac.jp

う利点がある。

ペロ毒素の大きさは直径62Åであり、3糖を担持した SUPER TWIG(1)6 の分子径は47Åであった。2糖であるガラビオースを担持したカルボシランデンドリマーの分子サイズをペロ毒素のサイズに合わせる為、デンドリマーサイズを大きく分子設計した(Fig.2)。

2) 鎖長を伸ばしたカルボシランデンドリマー骨格を合成し、本研究室でこれまでに確立した合成法を参考にして末端をヒドロキシル化、メシル化、プロモ化することにより末端臭化物カルボシランデンドリマー1,2,3を合成した (Fig.3)。

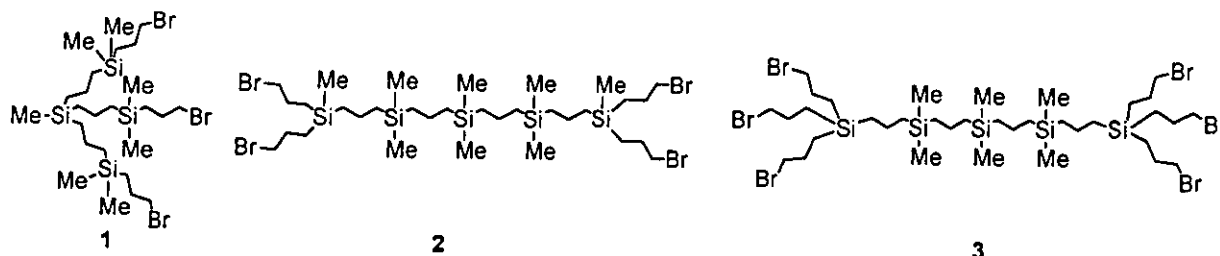


Fig.3

糖鎖部分は、D-ガラクトースを出発物とし合成を行い、ガラビオースアセチルチオ誘導体4を得た(Fig.4)。

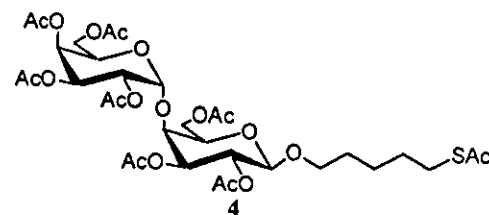
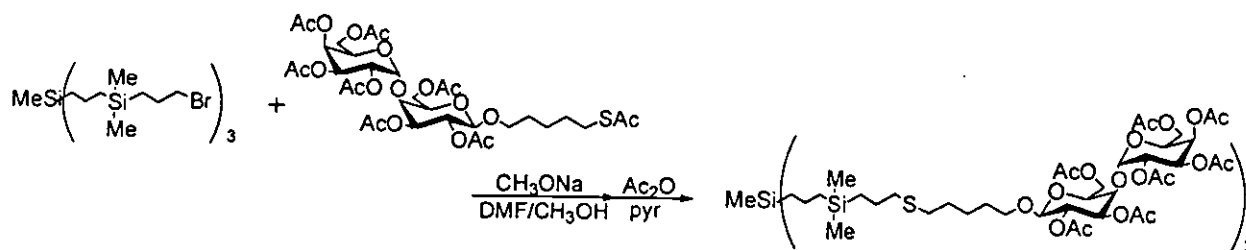


Fig.4

末端臭化物カルボシランデンドリマー1にガラビオースアセチルチオ誘導体4を導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびGPCで精製を行い、アセチル保護したガラビオース誘導体担持カルボシランデンドリマーを得た(Scheme 1)。2,3も同様の経路により4を導入し相当する糖鎖担持カルボシランデンドリマーを得た。

これらを脱アセチルすることにより、目的とする化合物をそれぞれ得た。



Scheme 1

今回合成したガラビオース誘導体担持カルボシランデンドリマーのペロ毒素への阻害活性の評価は、グロボ3糖担持カルボシランデンドリマー(SUPER TWIG)の評価と合わせて報告する予定である。

1)K. Matsuoka, D. Terunuma *et. al.*, *Tetrahedron Letters*, 40, 7839 (1999)

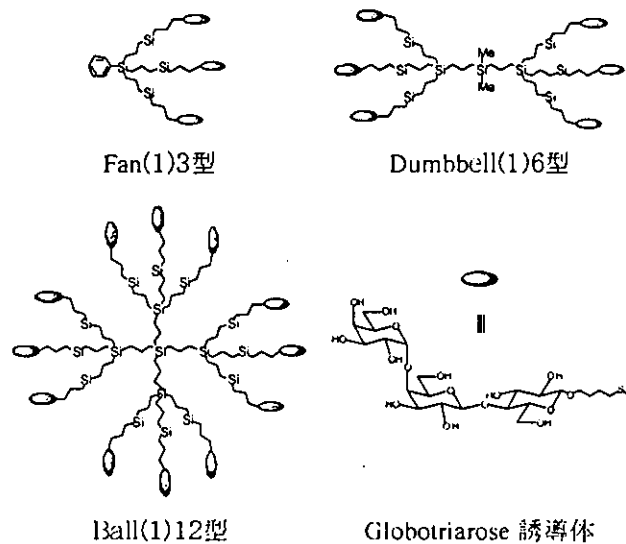
2)K. Nishikawa, K. Matsuoka and D. Terunuma *et. al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99, 7669 (2002)

IIPa023 病原性大腸菌 O-157 中和剤としての糖鎖担持カルボシラン dendリマー複合材料における骨格効果

(<sup>1</sup>埼大工・<sup>2</sup>国際医療センター・<sup>3</sup>理研) 山田明宏<sup>1</sup>・○幡野 健<sup>1</sup>・松岡浩司<sup>1</sup>・照沼大陽\*<sup>1</sup>・西川喜代孝<sup>2</sup>・名取泰博<sup>2</sup>・江角保明<sup>3</sup>

[目的] 夏になると猛威を振るう病原性大腸菌 O-157、これは O-157 が生産するペロ毒素が細胞表面上に多数存在するグロボトリアオシルセラミドの中の密集したのグロボ三糖部分を認識・接着する事により O-157 に感染するとされている。ペロ毒素に対し、グロボトリアオシルセラミドより強く接着するグロボ三糖担持物質を創製すれば、O-157 による被害を押さえる事が可能と期待される。多価のリガンドであるペロ毒素を接着させるには、グロボ三糖を集積させた多価のレセプターが適していると考えられる。そこで、ペロ毒素に対する多価のレセプターとして、骨格構造の異なる数種のグロボ三糖—カルボシラン dendリマー複合材料を合成し、ペロ毒素に対する活性をそれぞれ調べたところ興味有る知見が得られたので報告する。

[結果・考察] カルボシラン dendリマー骨格は Fig. 1 に示すように Fan 型、Dumbbell 型、Ball 型の 3 種を選び合成した。Dendリマー末端にグロボ三糖を導入した複合材料のペロ毒素に対する効果を *in vitro* で調べたところ、Dumbbell 型、Ball 型の両方がペロ毒素に対し高い吸着能を示すことが解った。また、ラットを用いた *in vivo* 試験では、Dumbbell 型構造の糖鎖担持 dendリマーが強力な効果を発揮し、ラットの 100%の救命効果が現れた。しかし、*in vitro* 試験で高い吸着能を示した Ball 型では顕著な延命効果は見られなかった。



これはペロ毒素の形状に Dumbbell 型糖鎖担持カルボシラン dendリマーが最も適した形状をしているものと考えられる。現在、コンピューターシミュレーションによるペロ毒素の構造解析をもとに、更に適した構造を有するグロボ三糖—カルボシラン dendリマー複合材料の合成、および評価を行っているので、これも併せて報告する予定である。

**The Skeleton Effect on a Series of Carbosilane dendrimer Bearing Globotrioses as an O-157 Neutralizer**  
Akihiro YAMADA,<sup>a</sup> Ken HATANQ,<sup>a</sup> Koji MATSUOKA,<sup>a</sup> Daiyo TERUNUMA,<sup>\*\*</sup> Kiyotaka NISHIKAWA,<sup>b</sup> Yasuhiro NATORI,<sup>b</sup> and Yasuaki ESUMI<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-ohkubo, Saitama 338-8570, Japan; <sup>b</sup>Department of Clinical Pharmacology, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Tokyo 162-8655, Japan; <sup>c</sup>The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), Wako, Saitama 351-0198, Japan

Tel&Fax 048-858-3535, E-mail khatano@fms.saitama-u.ac.jp



## 病原性大腸菌 O157 中和剤としての糖鎖担持カルボシラン dendrimer の合成と評価

(<sup>1</sup> 埼大工・<sup>2</sup> 国際医療センター・<sup>3</sup> 理研) ○山田明宏<sup>1</sup>・幡野 健<sup>1</sup>・松岡浩司<sup>1</sup>  
照沼大陽\*<sup>1</sup>・西川喜代孝<sup>2</sup>・名取泰博<sup>2</sup>・江角保明<sup>3</sup>

The Synthesis and Biological Assay on a Series of Carbosilane dendrimer with  
Sugar Chain as an O-157 Neutralizer

Akihiro YAMADA,<sup>1</sup> Ken HATANO,<sup>1</sup> Koji MATSUOKA,<sup>1</sup> Daiyo TERUNUMA<sup>1\*</sup>  
Kiyotaka NISHIKAWA,<sup>2</sup> Yasuhiro NATORI,<sup>2</sup> and Yasuaki ESUMI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-ohkubo, Saitama 338-8570, Japan; <sup>2</sup>Department of Clinical Pharmacology, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Tokyo 162-8655, Japan; <sup>3</sup>The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN), Wako, Saitama 351-0198, Japan

We have recently found that carbosilane dendrimer having Globotriose was effective as a material that neutralization and nontoxic makes pathogenesis O-157. In the course of our investigation, we have interested in the preparation of the carbosilane dendrimer having galabiose which is known as a recognition part for pathogenesis O-157. The preparation of carbosilane dendrimer having galabiose will be discussed in this paper.

細胞表面に存在するグロボトリオシドセラミド(Gal α 1→4 Gal β 1→4 Glc-Cer)、またガラクトシドセラミド(Gal α 1→4 Gal β -Cer)は、深刻な溶血性尿毒症症候群を引き起こす病原性大腸菌 O-157 の産生するペロ毒素のレセプターとして知られている。ペロ毒素には多数の糖鎖認識部位があり、細胞表面に密集して存在している受容体である糖鎖とより強く結合する。我々はこれまでにグロボ 3 糖を担持したカルボシラン dendrimer をコア骨格とするクラスター化合物を合成し<sup>1)</sup>、ペロ毒素に対する阻害活性の評価を行ってきた<sup>2)</sup>。

今回、我々はグロボ 3 糖に代えガラビオース(Gal α 1→4 Gal β)をペロ毒素認識の機能性基としてカルボシラン dendrimer への導入を行い、ペロ毒素への阻害活性を調べる事にした。ガラビオースはグロボ 3 糖の末端 2 糖部分であり、ペロ毒素のレセプター機能を有することが知られている。

今回合成したガラビオース誘導体担持カルボシラン dendrimer (Fig. 1)のペロ毒素への阻害活性の評価を報告する。

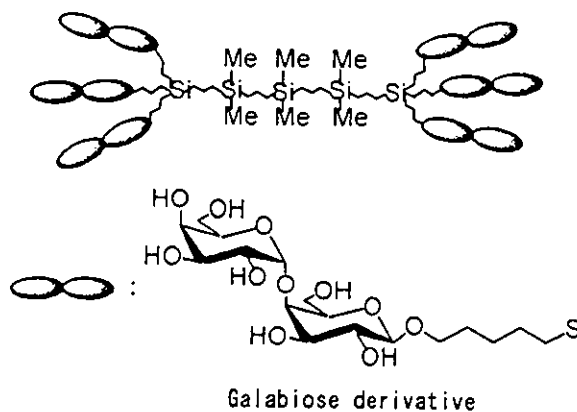


Fig. 1

1) K. Matsuoka, D. Terunuma et al., *Tetrahedron Letters*, 40, 7839 (1999)

2) K. Nishikawa, K. Matsuoka and D. Terunuma et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99, 7669 (2002)

## PI-05

### 硫酸化オリゴ糖の集合化、ビオチン化とそのセンサーチップへの応用

○林 秀樹<sup>1</sup>、荒野 明男<sup>2</sup>、Sobel, Michael<sup>3</sup>、楠本 正一<sup>1</sup>、  
隅田 泰生<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>阪大院理、<sup>2</sup>鹿児島大理工、<sup>3</sup>ワシントン大学医)

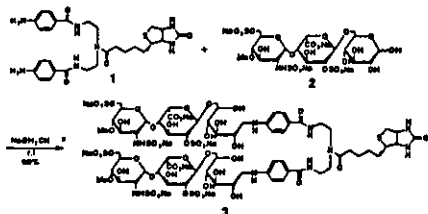
#### Designed assembly and biotinylation of sulfated oligosaccharides and application to sensor chip

○H. Hayashi<sup>1</sup>, A. Arano<sup>2</sup>, M. Sobel<sup>3</sup>, S. Kusumoto<sup>1</sup>, Y. Suda<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Department of Chemistry, Graduate School of Science, Osaka Univ.;  
<sup>2</sup>Department of Nano Structure and Advanced Materials, Graduate School of Science and Engineering, Kagoshima Univ.; <sup>3</sup>University of Washington Medical School)

**Summary** : A novel linker compound containing two units of aromatic amine and a biotin moiety was synthesized. By the reductive amination reaction, the linker was coupled with a synthetic trisaccharide containing a sulfated key disaccharide structure of heparin. The coupling product was bound to avidin immobilized on a gold sensor chip. The prepared chip was used for the surface plasmon resonance (SPR) measurement to evaluate the binding affinity between known heparin binding proteins and the sulfated disaccharide.

我々は以前、分子内にS-S結合を有するリンカー分子を設計し、それにヘパリン部分構造の硫酸化二糖を導入した糖鎖リガンドを合成した。そしてそのリガンドを金薄膜にAu-S結合を介して直接結合させることにより、表面にオリゴ糖鎖を二次的に配列させたチップを調製し、それが表面プラズモン共鳴用のセンサーチップとして機能することを報告した。今回はオリゴ糖鎖リガンドを直接ではなく、ビオチン-アビジンの強い結合を利用して、チップに間接的に固定化する方法を開発し、さらに固定化したチップを用いてオリゴ糖鎖とそれに結合する蛋白質との相互作用を検討した。

まず、芳香族アミノ基2単位とビオチンを有するリンカー化合物1を合成した。続いて1のアミノ基にヘパリン部分構造の硫酸化二糖を含む三糖化合物2を還元アミノ化反応により結合させ、2単位の硫酸化二糖を有するオリゴ糖鎖リガンド3を調製した(下図)。



予めアビジンを固定化した金チップにビオチン-アビジン結合を利用して3を固定化した。次いで、このチップを用いて血液凝固蛋白質フィブリンプラント因子中のヘパリン結合ドメインに相当する合成ペプチドと硫酸化二糖の相互作用をSPRによって調べた。以前にストレプトアビジンを用いた際にみられたペプチドとの非特異的な相互作用が軽減され、特異的な結合解離挙動を観測することができ、このチップの有用性が示された。現在、他の結合蛋白質を用いた解析を行っている。

## PI-06

### カルボシランをコアとしたN-アセチルラクトサミンクラスタの合成研究

○松岡 浩司<sup>1</sup>、大田和 拓巳<sup>2</sup>、赤木 隆史<sup>1</sup>、小山 哲夫<sup>1</sup>、  
西村 紳一郎<sup>2</sup>、江角 保明<sup>3</sup>、幡野 健<sup>1</sup>、照沼 大陽<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>埼玉大・工、<sup>2</sup>北大院・理、<sup>3</sup>理研)

#### Synthetic studies of N-acetyllactosamine-cluster using carbosilane as the core scaffold

○Koji Matsuoka<sup>1</sup>, Takumi Ohtawa<sup>2</sup>, Takashi Akagi<sup>1</sup>, Tetsuo Koyama<sup>1</sup>,  
Shin-ichiro Nishimura<sup>2</sup>, Yasuaki Esumi<sup>3</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup>,  
Daiyo Terunuma<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>2</sup>Graduate School of Science, Hokkaido University, <sup>3</sup>The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN))

**Summary** : Assembly of N-acetyllactosamine moieties using carbosilane derivatives as the core frame has been accomplished to provide a series of N-acetyllactosamine-cluster.

【目的】 複合糖質糖鎖におけるN-アセチルラクトサミンの二糖構造は、生物学的に極めて重要な役割を担っている。それらはシアリル化やフコシル化を受けることによりさらに成熟した糖鎖構造へと成長を遂げる。本研究では、細胞表面に存在する糖鎖を模倣したN-アセチルラクトサミンのクラスター化合物の合成を目的とした。その過程において、還元末端側のN-アセチルグルコサミンを含む単純なクラスター化合物の合成も検討した。

【方法・結果】 最も単純なモデルとなるN-アセチルグルコサミンクラスターは、既知のn-ペンテニルグリコシドにチオ酢酸をラジカル付加させ、次いでNaOMe存在下、アルキルハライド型のカルボシランに作用させることにより合成した。得られたクラスター化合物の脱保護は、エステル交換反応とけん化反応を組み合わせることで達成した。一方、N-アセチルラクトサミンクラスターは、我々がこの度報告したN-アセチルラクトサミンのアノメリックチオアセテートを原料とし、まず、既知のn-ペンテニルグリコシドへと誘導した。得られたグリコシドを上述の方法に従いクラスター化を行ない、スルフィド結合型のN-アセチルラクトサミンクラスターの構築を達成した。さらに、n-ペンテニルグリコシドの末端二重結合を酸化開裂することにより生じるカルボン酸と既知のアミノ末端型のカルボシランと縮合することにより、アミド結合型の新規化合物の調製も行った。現在、酵素による糖鎖伸張反応を検討中である。

#### 引用文献

- (1) K. Matsuoka, et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 71, 2709-2713 (1998).
- (2) K. Matsuoka, et al., *Tetrahedron Lett.*, 40, 7839-7842 (1999).

## PI-11

末端にグロボ3糖を導入した  
新規カルボシラン dendrimers の合成

○小山 哲夫<sup>1</sup>、陳 珊珊<sup>1</sup>、幡野 健<sup>1</sup>、松岡 浩司<sup>1</sup>、  
江角 保明<sup>2</sup>、照沼 大陽<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>埼玉大・工、<sup>2</sup>理研)

Preparation of (Gb3 substituted) Novel Carbosilane Dendrimers  
Functionalised with Gb3 Saccharide Moieties

○Tetsuo Koyama<sup>1</sup>, Shanshan Chen<sup>1</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup>, Koji Matsuoka<sup>1</sup>,  
Yasuaki Esumi<sup>2</sup>, Daiyo Terunuma<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>2</sup>The Institute of  
Physical and Chemical Research (RIKEN))

**Summary :** Carbosilane dendrimers carrying sugar moieties of globotriaosyl ceramide (Gb3) were prepared using Bis(tris(propyl)silylpropyl)dibuthylsilane and Bis(tris(propyl)silylpropyl)diphenylsilane as the core molecules respectively. The objective products were noted that 6 Gb3 molecules were completely connected to the each ends of the carbosilane dendrimers from the results of <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR and MALDI-TOF Mass spectrum. These molecules were expected to have a well-preventing-effect to Vero-Toxin came from enteropathogenic *Escherichia Coli* O-157.

### 【目的】

dendrimers は一般的に複数の分岐をもつ3次元樹木状高分子であり、これらは「分子表面に多数の機能性基を集積できる」という点から注目されている。我々はこれまで種々のカルボシラン dendrimers の表面にグロボ3糖を導入し、病原性大腸菌O-157が生成するペロ毒素に対する「中和効果」の面から検討を行ってきた。その結果、コアとなるカルボシラン dendrimers の分子構造によって、中和効果に大きな差がでることが明らかとなった。本研究では、より大きなペロ毒素の中和効果を提示する dendrimers 骨格を模索するために、新規骨格の調製と、グロボ3糖の導入を行った。

### 【実験・結果】

コア分子の合成はジクロロジブチルシランとジクロロジフェニルシランを出発物質とし、アリルグリニアル試薬を反応させた。末端が2重結合になった分子に対し、ヒドロシレーション反応により末端をSiCl<sub>3</sub>に変換させ、再度アリル基を導入した。さらにヒドロボレーション反応により末端を水酸基に変換後、メシル化、臭素化を経て、既知のグロボ3糖由来のグリコシドを導入した。一連の操作によって末端に6分子のグロボ3糖が導入されたことが<sup>1</sup>H-NMR・<sup>13</sup>C-NMR・MALDI-TOF-マススペクトルから確認された。これら分子のペロ毒素中和活性に関しては、現在調査中である。

## PI-12

ツキノワグマシリアルミルクオリゴ糖の構造解析

○浦島 匡<sup>1</sup>、William A. Bubb<sup>2</sup>、寺本 久美<sup>1</sup>、中村 正<sup>1</sup>、  
荒井 威吉<sup>1</sup>、齋藤 忠夫<sup>3</sup>、小松 武史<sup>4</sup>、坪田 敏男<sup>5</sup>  
(<sup>1</sup>帯広畜産大畜産生命、<sup>2</sup>シドニー大生化、<sup>3</sup>東北大院農研科、  
<sup>4</sup>またぎの里クマ牧場、<sup>5</sup>岐阜大獣医)

Chemical characterisation of sialyl oligosaccharides separated from  
Japanese black bear milk

○Tadasu Urashima<sup>1</sup>, William A. Bubb<sup>2</sup>, Kumi Teramoto<sup>1</sup>,  
Tadashi Nakamura<sup>1</sup>, Ikichi Arai<sup>1</sup>, Tadao Saito<sup>3</sup>, Takeshi Komatsu<sup>4</sup>,  
Toshio Tsubota<sup>5</sup>  
(<sup>1</sup>Obihiro University of Agriculture & Veterinary Medicine, Department of Animal Science, <sup>2</sup>The University of Sydney, Department of Biochemistry, <sup>3</sup>Tohoku University, Graduate School of Agriculture, <sup>4</sup>Japanese black bear Institute in Ani, <sup>5</sup>Gifu University, Department of Veterinary Medicine)

**Summary :** Mono and disialyl oligosaccharides were separated from Japanese black bear milk by chloroform/methanol extraction, gel filtration on Bio Gel P-2, anion exchange chromatography, HPLC with Amido-80 column, and characterised. They had lacto-N-neoheptaose or para lacto-N-neoheptaose as core units, and one or two residues of  $\alpha$ (2-6) linked Neu5Ac. They had also B Lewis x or  $\alpha$ -Gal epitope with Lewis x.

哺乳動物の乳は、一般的に主要糖質としてのラクトースの他、少量ながら他種類のオリゴ糖群(ミルクオリゴ糖)を含む。しかしながら、単孔類や有袋類ならびに真獣類食肉目クマ科など少数の種では、乳中でラクトースよりもミルクオリゴ糖の方が多い。クマミルクオリゴ糖は、周辺骨格に $\alpha$ -GalエピトープやABH抗原をもち、ヒトミルクオリゴ糖とは著しく異なる化学構造的特徴をもつ。本発表では、ツキノワグマミルクオリゴ糖の中で、これまでに解析されていなかったシリアルオリゴ糖の化学構造を報告する。

分娩後30日、60日、90日のツキノワグマの乳からモノおよびジシリアルオリゴ糖を、クロロホルム/メタノール抽出、Bio Gel P-2によるゲル濾過、アニオン交換クロマトグラフィーおよびAmido-80カラムによるHPLCで分離精製した。構造解析は、<sup>1</sup>Hおよび二次元NMR解析によって行った。

ツキノワグマシリアルオリゴ糖は、ラクト-N-ネオヘキサオースまたはパララクト-N-ネオヘキサオースをコア骨格とし、GalまたはGlcNAcに結合した1または2単位のNeu5Ac( $\alpha$ 2-6)残基を含んでいた。また周辺骨格にB Lewis x または  $\alpha$ -Gal エピトープ Lewis x を有していた。

## PII-01

計算化学的手法によるガングリオシド糖鎖の高次構造の解析

○能登 香<sup>1</sup>、鷹野 景子<sup>1</sup>、横山 三紀<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>お茶大人間文化、<sup>2</sup>東医歯大・歯)

Theoretical Study on Higher Order Structures of Sugar Chains in Gangliosides

○Kaori Noto<sup>1</sup>, Keiko Takano<sup>1</sup>, Miki Yokoyama<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Ochanomizu University Graduate School of Humanities and Sciences <sup>2</sup>Tokyo Medical and Dental University Faculty of Dentistry)

**Summary :** One of the authors has been reported that gangliosides inhibit the activity of an enzyme NAD<sup>+</sup> glycohydrolase (CD38), and that those with a tandem sialic acid in the sugar chain have the largest inhibitory effect. The objective of our investigation is to clarify the cause of difference in the inhibitory effect in terms of three-dimensional structures and electronic structures of gangliosides by computer simulation.

合成や分解に関与する酵素は、糖蛋白質・糖脂質の特に糖鎖部分を識別していることが示唆されている。糖鎖の構造は、これまで主に一次構造からの情報でのみ議論されてきたが、認識部位の相互作用の解明には、糖鎖の高次構造を知ることが重要である。シアル酸を持つスフィンゴ糖脂質であるガングリオシドはCD38のNAD<sup>+</sup> glycohydrolase 酵素活性に対して阻害効果があり、その程度は糖鎖部分にタンDEMシアル酸をもつガングリオシドで特に大きいという実験結果が報告された(1)。この阻害効果の違いの要因を認識サイトにおける高次構造及び電子構造の観点から明らかにすることが本研究の目的である。

阻害実験に用いられた5種のガングリオシドの他にシアル酸、タンDEMシアル酸、糖鎖の長さを変えたガングリオシドを比較のために加え、これらに含まれる糖鎖の高次構造におけるNADとの類似性を比較検討するために、分子力学パラメータ(MM3)を用いた配座探索プログラム CONFLXによる配座解析と分子軌道法による構造最適化計算を行った。その結果、反応性の指標であるフロンティア軌道の特徴と阻害効果との間に良好な相関が認められた。

さらに、生体内環境における糖鎖により近い構造を得るために、溶媒を考慮したモデルを用いて考察を行った。詳細は当日発表する。

(1) M. Hara-Yokoyama et al. *Biochemistry* 40, 885-895 (2001).

## PII-02

グロボ3糖を担持する新規糖鎖クラスターの合成

○竹澤 豊<sup>1</sup>、松岡 浩司<sup>1</sup>、小山 哲夫<sup>1</sup>、幡野 健<sup>1</sup>、  
照沼 大陽<sup>1</sup>、江角 保明<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>埼玉大・工、<sup>2</sup>理研)

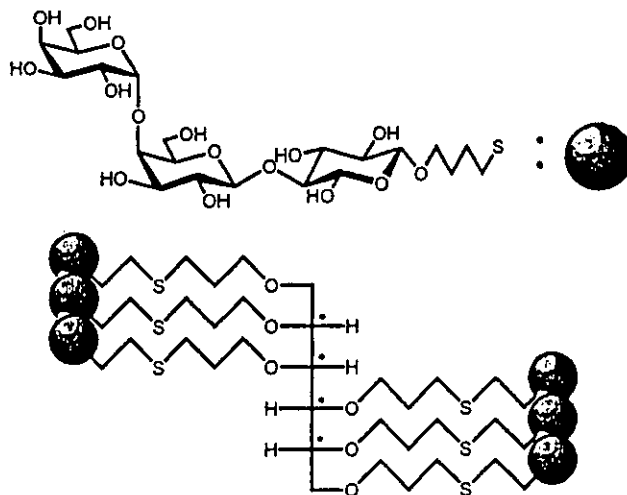
Synthesis of a new type of glyco-cluster having Gb<sub>3</sub> saccharide moieties

○Yutaka Takezawa<sup>1</sup>, Koji Matsuoka<sup>1</sup>, Tetsuo Koyama<sup>1</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup>,  
Daiyo Terunuma<sup>1</sup>, Yasuaki Esumi<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>2</sup>The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN))

**Summary :** Globotriaosyl ceramide (Gb<sub>3</sub>) is known as a receptor for Vero-Toxin produced by enteropathogenic *Escherichia coli* O-157. For the purpose of neutralizing this toxicity, a novel glyco-cluster composed of glycitol as a core and Gb<sub>3</sub> saccharide moieties was synthesized.

【目的】 グロボ3糖は病原性大腸菌O-157が産生するペロ毒素に対するレセプターとして知られている。我々はこれまでグロボ3糖を担持したカルボシラン dendリマーをコア骨格とするクラスター化合物群を合成し、毒素に対する阻害活性の評価により、興味深い結果を得ている。本研究では、さらなる阻害効果と、安全かつ効率的に生体内で分解することを期待して、コア分子として糖アルコールを選定し、末端にグロボ3糖を導入した新規クラスター化合物の合成を行うこととした。

【方法と結果】 コア分子に対称型糖アルコールであるD-マンニトールを用い、アリルエーテル化後、末端二重結合にメルカプトエタノールをラジカル付加させた。次いで、メシル化、臭素による置換を行い、糖鎖担持骨格を合成した。このコア分子に既知のグロボ3糖誘導体を導入し、6分子のグロボ3糖を担持する新規糖鎖クラスターを合成した。



## P11-03

シアリルラクトース含有カルボシラン dendriマー群の合成研究

○翁長 朝典<sup>1</sup>、松岡 浩司<sup>1</sup>、小山 哲夫<sup>1</sup>、江角 保明<sup>2</sup>、  
嶋野 健<sup>1</sup>、照沼 大陽<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>埼玉大・工、<sup>2</sup>理研)

Synthetic studies of a series of carbosilane dendrimers having sialyllactose moieties

○Tomotsune Onaga<sup>1</sup>, Koji Matsuoka<sup>1</sup>, Tetsuo Koyama<sup>1</sup>,  
Yasuaki Esumi<sup>2</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup>, Daiyo Terunuma<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>2</sup>The Institute of Physical and Chemical Research(RIKEN))

**Summary :** In order to construct a wide variety of carbosilane dendrimers having sialyllactose moieties, alternative carbosilane dendrimers were used as new core scaffolds. At present stage, carbosilane dendrimers uniformly functionalized with 3, 4, and 6 sialyllactose moieties, respectively, have been prepared by means of our one-pot coupling methodology.

**【目的】** これまでの我々の研究において sialyl $\alpha$ (2-3)lactose (SLac) を結合させたカルボシラン dendriマー化合物がインフルエンザ A 型ウイルスに対して高い阻害活性をもつという結果を得ている。そこで本研究では、新たなカルボシラン dendriマーをコアとした SLac 含有クラスター化合物のライブラリーを構築し、その阻害活性相関を比較検討することを目的とした。

**【方法・結果】** SLac 誘導体は Neu5Ac 由来のチオグリコシルドナーと Lactose 由来の 3'4'-diol アクセプターとのグリコシル化後、保護基の変換を行い、最後に末端にチオアセチル基を導入した誘導体として調製した。コアとなるカルボシラン dendriマーは既知の方法に従い合成した。Dendriマーと SLac 誘導体との結合は、我々の報告している one-pot 結合反応により行い、目的とする新規シアリルラクトース含有 dendriマー化合物 1-4 を得た。

## P11-04

1,2-O-ベンジリデン糖の開環反応における位置選択性

○野中 寿人、水田 俊史、鈴木 克彦、山浦 政則  
(いわき明星大理工)

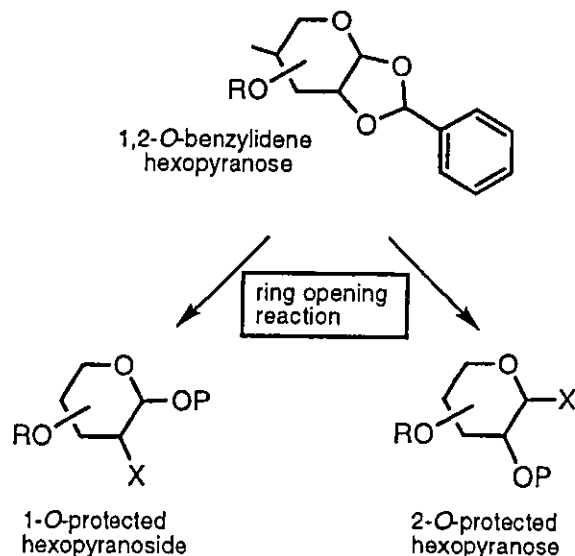
Regioselectivity in the ring-opening reaction of 1,2-O-benzylidene sugars

○Hisato NONAKA, Toshifumi MIZUTA, Katuhiko SUZUKI,  
Masanori YAMAURA  
(Dept. of Fundamental Sci. Iwaki Meisei University)

**Summary :** To examine nature of 1,2-O-benzylidene acetal which protected an anomeric position, we studied the regioselectivity in ring-opening reaction. In a reductive ring-opening reaction of 1,2-O-benzylidene derivative, only C-O1 bond was cleaved in case of manno-type, but both cleavage of C-O2 bond was identified as C-O1 bond in case of gluco-type.

糖化学において頻りに用いられるベンジリデン型アセタールの開環反応は、立体的要因や電子的要因によって位置選択性が制御される。しかしながら、アノマー位水酸基を保護する 1,2-O-ベンジリデンアセタールの開環反応における位置選択性についてはあまり知られていない。そこで我々は、合成した種々の 1,2-O-ベンジリデン糖を用いて開環反応の位置選択性と一般的な傾向を検証した。

マンノピラノース型とグルコピラノース型の 1,2-O-ベンジリデン誘導体を用いた還元開環反応では位置選択性が大きく異なることが判明した。すなわち、マンノピラノース型では C-O1 結合の切断が優先するのに対し、グルコピラノース型では C-O2 結合の切断も確認された。本発表では、その他の基質や還元条件について検討した結果もあわせて報告する。



## PII-07

### 新規*N*-アセチルラクトサミン誘導体の合成と応用

○大田 和拓巳<sup>1,2</sup>、松岡 浩司<sup>1</sup>、小山 哲夫<sup>1</sup>、西村 紳一郎<sup>2</sup>、  
江角 保明<sup>3</sup>、幡野 健<sup>1</sup>、照沼 大陽<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>埼玉大・工、<sup>2</sup>北大院・理、<sup>3</sup>理研)

#### Synthesis of novel *N*-acetylactosamine derivative and its application

○Takumi Ohtawa<sup>1,2</sup>, Koji Matsuoka<sup>1</sup>, Tetsuo Koyama<sup>1</sup>,  
Shin-Ichiro Nishimura<sup>2</sup>, Yasuaki Esumi<sup>3</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup>,  
Daiyo Terunuma<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, <sup>2</sup>Graduate School of  
Science, Hokkaido University, <sup>3</sup>The Institute of Physical and  
Chemical Research (RIKEN))

**Summary :** Preparation of novel *N*-acetylactosamine derivative having an anomeric thioacetate has been accomplished. The application of the derivative as a glycosyl donor has also been carried out and the results will be presented.

【目的】 *N*-アセチルラクトサミンは、重要な役割を担う複合糖質コア糖鎖構造として知られているが、これまでに確立された調製法においては、しばしば十分な生成物が得られない等の欠点があった。そこで本研究では、Lemieuxらにより報告されている鍵中間体から安定な新規*N*-アセチルラクトサミン誘導体を調製し、*O*-あるいは*S*-グリコシド誘導体へと効率良く変換できる手法の開拓を行なうこととした。

【方法・結果】 Lemieuxらにより報告されている鍵中間体は、*D*-ラクタールヘアジドニトロ化反応後、塩化テトラエチルアンモニウムとの処理により調製した。得られたラクトサミンの前駆体とみなせる2-アジド- $\alpha$ -クロライド体に対して、チオ酢酸によるアジドの還元アセチル化を行なった。原料の消失に伴い、主生成物が得られた。構造を確認したところ、主生成物は予期した2-アセトアミド- $\alpha$ -クロライド体ではなく、さらにクロライドがAcS<sup>-</sup>による反転を伴ない置換された2-アセトアミド- $\beta$ -チオアセテート体であった。そこで新規*N*-アセチルラクトサミンのチオアセテート体の汎用性を調べるために、グリコシル化反応を検討した。まず、*O*-グリコシル化は、既知のオキザゾリン体に変換できることを見出し、それを經由することで達成した。一方、*S*-グリコシル化反応についても検討したところ、NaOMe存在下、アセチル基の脱離が起こりチオレートアニオンを生成し、そのままアルキルハライドと反応することにより、スルフィドの形成も達成した。さらに、クラスター型のカルボシラン化合物と反応させることにより、チオグリコシド型の糖鎖クラスターの構築にも展開した。

## PII-08

### 特定炭素を化学修飾した $\beta$ -シクロデキストリン類の合成研究

○吉田 順子、松岡 浩司、小山 哲夫、幡野 健、照沼 大陽  
(埼玉大・工)

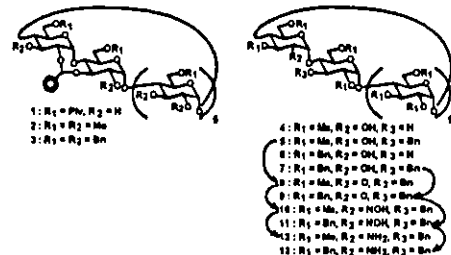
#### Synthetic Studies of Regioselectively Modified $\beta$ -CD Derivatives

○Junko Yoshida, Koji Matsuoka, Tetsuo Koyama, Ken Hatano,  
Daiyo Terunuma  
(Faculty of Engineering, Saitama University)

**Summary :** Regioselective modifications of  $\beta$ -CD for constructing an artificial enzyme were accomplished to afford partially methylated and benzylated  $\beta$ -CD derivatives, respectively, which were further converted into amino derivatives via the carbonyl intermediates.

【目的】  $\beta$ -シクロデキストリン( $\beta$ -CD)は水中において内孔サイズに適した疎水性ゲストを特異的に包接し、この包接-分子認識能力を活かした酵素モデルの研究が盛んに行われている。しかしながらCD包接複合体は水に対して極めて難溶性であるため、これには化学修飾によってこの難点を克服する必要がある。一方、幅の広いエッジに存在する二級水酸基に対する位置選択的置換基の導入は、CDのさらなる機能発現に有効であり、CDの利用範囲を大きく広げられると期待される。そこで我々は酵素モデルの基礎となる化合物の合成を目標としてゲスト分子が取り込まれると考えられる二級水酸基側の位置選択的修飾を施した。

【方法・結果】  $\beta$ -CDを出発物とし、一級水酸基のみをピバロイル基で保護、次いで酸性条件下、ベンジリデン化を行い既知化合物である2,3'-*O*-ベンジリデン体1を単一化合物として得た。導入したピバロイル基をエステル交換反応により脱保護し、すべての遊離の水酸基のメチル化、あるいはベンジル化を行い、2、3をそれぞれ合成した。得られた2、3に対し酸加水分解を行いジオール体4および6、またLAHを用いて、位置選択的還元開裂反応により5、7を得た。さらにDMSO、(COCl)<sub>2</sub>を用いたSwern酸化により二級水酸基にケトンを変換した8、9を合成した。次に10、11のオキシムを經由したのち、還元反応によってアミノ基への変換を検討中である。



## HOST RANGE OF INFLUENZA VIRUSES AND APPROACH TO DEVELOP NEW ANTI-INFLUENZA DRUGS

Yasuo Suzuki<sup>1</sup>, Takashi Suzuki<sup>1</sup>, Daisei Miyamoto<sup>1</sup>, Kazuya I.-P.J. Hidari<sup>1</sup>,  
Chao-Tan Guo<sup>2</sup>, Toshihiro Ito<sup>3</sup>, Osamu Kanie<sup>4</sup>, Hiroshi Kida<sup>5</sup>, Shin-Ichiro Nishimura<sup>6</sup>,  
Koji Matsuoka<sup>7</sup>, Daiyo Terunuma<sup>7</sup>, Yoshihiro Kawaoka<sup>8</sup>

<sup>1</sup>University of Shizuoka School of Pharmaceutical Sciences, Shizuoka, JAPAN; <sup>2</sup>School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan; <sup>3</sup>Faculty of Agriculture Tottori University, Tottori, JAPAN; <sup>4</sup>Mitsubishi Kagaku Institute of Life Sciences (MITILS), Machida-shi, Japan; <sup>5</sup>Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo, JAPAN; <sup>6</sup>Graduate School of Science, Hokkaido University, Sapporo, Japan; <sup>7</sup>Faculty of Engineering, Saitama University, Saitama 338-8570, Japan; <sup>8</sup>School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA/Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo, JAPAN

E-mail: suzuki@u-shizuoka-ken.ac.jp

We found that the sialyllacto/sialylneolacto-series sugar chains, SA(sialic acid) $\alpha$ 2-3(6)Gal $\beta$ 1-3(4)GlcNAc $\beta$ 1-, in glycoproteins and glycolipids are the common and functional receptor sugar chains for influenza A and B viruses from human and animals. The host range selection is processed by host cell receptor level, and also by antibody pressure. The change of the receptor binding specificity (Neu5Ac2-6Gal  $\rightarrow$  Neu5Ac2-3Gal) appears as the substitution of the amino acid (Leu226  $\rightarrow$  Gln) located in the receptor binding pocket of the viral hemagglutinin (HA). A set of 2 amino acid substitutions, Leu226  $\rightarrow$  Gln; Ser228  $\rightarrow$  Gly in human influenza virus HA molecules are responsible for the change of the receptor binding specificity from the virus directed to human (Neu5Ac2-6Gal) to duck and horse (Neu5Gc2-3Gal). These experimental results provide the possible mechanism for the transmission of the influenza viruses between humans and animals in nature, and also the first evidences of biologic effect of different sialyl linkages and different sialic acid species in different animals.

We developed several unique synthetic sialyl glycoconjugates which have potential activities for the receptor binding to influenza virus HA and also for the inhibition of viral growth in the target cells. The C-3 modified SA derivatives of distearoylphosphatidylethanolamine (DSPE) conjugates (Neu5Ac3 $\alpha$ F-DSPE) showed potent inhibitory activities against the HA H3 subtype and also resistant to influenza virus neuraminidase N1 and N2. Neu5Ac3 $\alpha$ F-DSPE is the first sialyl compound which inhibits both hemagglutinin and sialidase of influenza viruses [1]. Triantennary glycoligands exhibited much higher biological activities than the effects by glycopolymers derived from the simple monovalent-type glycomonomers, indicating that the conformational formation of clustering and multivalency of the sialylsugar chains may be critical for the recognition between viral HA molecule and the sialyloligosaccharides in the macromolecules. Synthetic cycloglycopeptides having three designed receptor sialosugar chains directed to each receptor binding pocket in the HA trimer of influenza viruses showed potential inhibitory activities for the viral infection. Carbosilane dendrimer carrying receptor sialosugar moieties also showed potential inhibitory activities for the viral infection.

The synthetic and native compounds described above introduce the idea that these may be developed as potential anti-influenza drugs or influenza virus-trapping agents which resist receptor destroying enzyme (sialidase) of the influenza viruses themselves.

[1] C.-T. Guo, X.-L. Sun, O. Kanie, K.F. Shortridge, T. Suzuki, D. Miyamoto, K.I.-P.J. Hidari, C.-H. Wong, Y. Suzuki, *Glycobiology*, 12 (2002) in press.

## NOVEL *N*-ACETYLLACTOSAMINE DERIVATIVE AND ITS POTENTIAL REACTIVITY AS A GLYCOSYL DONOR

Koji Matsuoka\*<sup>1</sup>, Takumi Ohtawa<sup>2</sup>, Hiroshi Hinou<sup>1</sup>, Tetsuo Koyama<sup>1</sup>, Yasuaki Esumi<sup>3</sup>,  
Shin-Ichiro Nishimura<sup>2</sup>, Ken Hatano<sup>1</sup> and Daiyo Terunuma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering,  
Saitama University, Saitama 338-8570, Japan*

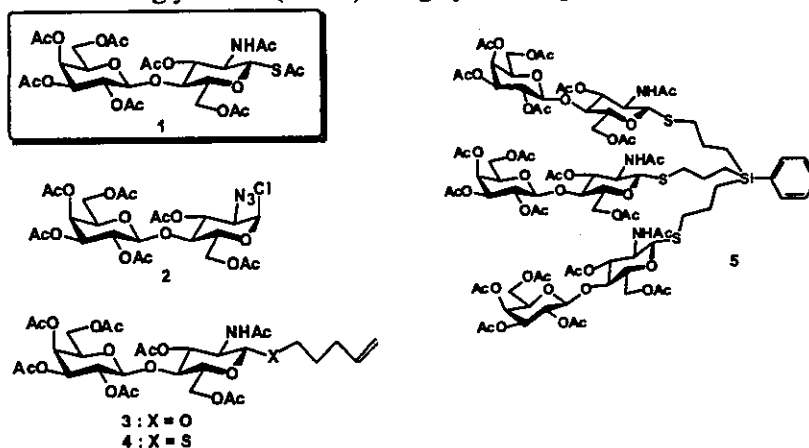
<sup>2</sup>*Division of Biological Sciences, Graduate School of Science,  
Hokkaido University, Sapporo 060-0810, Japan*

<sup>3</sup>*The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN),  
Wako, Saitama 351-0198, Japan*

E-mail: [koji@fms.saitama-u.ac.jp](mailto:koji@fms.saitama-u.ac.jp)

Poster prize (<35): Yes

A novel anomeric thioacetate (**1**) of an *N*-acetylglucosamine derivative has been efficiently synthesized from the known 2-azido glycosyl chloride (**2**) [1] by means of thioacetic acid as a convenient reagent involving not only an S<sub>N</sub>2 replacement of the chloride by a carbothiolate anion but also a reductive acetamidation of the azide group in high yield. An application of the thioacetate for glycosidation was demonstrated to provide both *O*- and *S*-glycosides (**3** & **4**) in high yields, respectively.



Further transformations of **1** including synthetic assembly of *N*-acetylglucosamine using carbosilane dendrimers as a core scaffold have also been demonstrated to give dendritic compound bearing the disaccharidic moieties through thioglycosidic linkages (**5**) in high yield [2].

[1] R.U. Lemieux, R.M. Ratcliffe, *Can. J. Chem.*, 57 (1979) 1244-1251.

[2] K. Matsuoka, H. Oka, T. Koyama, Y. Esumi, D. Terunuma, *Tetrahedron Lett.*, 42 (2001) 3327-3330.



## 【目的】

現在、直鎖状 poly(aryl ether ketone) (PAEK) の融点は高く、これより融点低い poly(ether ether ketone) (PEEK) でも加工は大変難しい。材料として応用するため、開環環状 oligomer を合成し、それを開環して、直鎖状 polymer とする方法を試みた。環状 oligomer の分子量は小さく、溶解性が低いので、その状態で重合しから加工する。材料は複合材料の応用が広がる。また材料の性能を高める目的で、多環状 oligomer を導入するため、直鎖状 polymer と環状 oligomer の凝集構造について研究を行った。

## 【結果】

環状 oligomer は pseudo-high 技術で合成した。この環状 oligomer の化学構造は NMR、TOF-MS、DSC で同定した。環状 oligomer の融点は 320°C、結晶構造は斜方晶系となる。多環状 oligomer の化学構造も NMR、TOF-MS、DSC で同定した。図 1 に多環状 oligomer の TOF-MS を示す。その結果、分子量は 1539.5 であったので、多環状 oligomer の合成が成功していることが分かる。環状に対して、多環状 oligomer の結晶構造は単斜晶系である。ここで多環状 oligomer の開環条件は環状 oligomer の条件と同じである。現在、開環した polymer の性能を研究している。

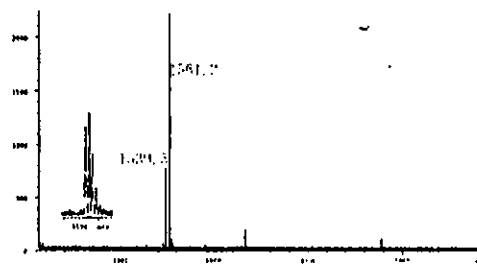
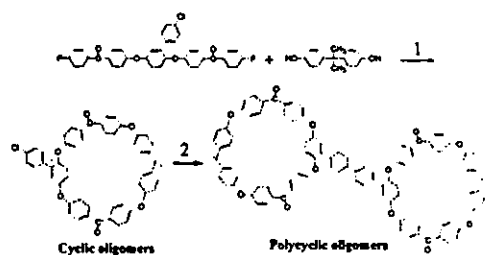


Fig.1 TOF-MS spectrum of the Polycyclic (Aryl Ether Ketone)

## Synthesis and Properties of Polycyclic (Aryl Ether Ketone) s

Chen chunhai, Dang Guodong, Zhou Hongwei, Wu Zhongwen (Institute of Chemistry, Jilin University, Changchun, 130023, china) Tel: 0086-431-8925459 Fax: 0086-431-8925459 E-mail: cch1102@pub.isas.ac.jp

Rikio Yokota (Institute of Space and Astronautical Science, Yoshinodai 3-1-1, Sagami-hara-city, Kanagawa, 229-8510)

Tel: 042-759-8056 Fax: 042-759-4251 E-mail: riki@pub.isas.ac.jp

【目的】 dendrimer は規則正しい枝分かれ構造をもつ樹木状多分岐高分子であり、分子一つで空間形態が明確なナノメートルスケールの構造を提供する。ナノメートル領域の科学は生体内の現象を理解するうえで重要であるばかりか、次世代の材料科学の中核をなすと考えられている。この意味において、dendrimer は機能発現のための新しいナノオブジェクトとして魅力的な素材である。dendrimer は、その構造をコアから表面まで完全にデザインすることが可能であり、分子の特定の部位に官能基を導入することが可能である。

本研究では内側に Si で分岐したカルボシラン dendrimer、外側に N で分岐したポリイミン dendrimer 構造を有する複合型 dendrimer (Figure 1) の合成を行い、この dendrimer の応用性について検討した。

【実験】末端にアリル基を持つカルボシラン dendrimer に対して、ヒドロキシル化、メシル化、アジド化、アジドの還元を行うことにより末端に  $\text{-NH}_2$  を有するカルボシラン dendrimer を合成した。その後、アクリロニトリルを作用させて N 分岐とし、ニトリルを還元することで目的とするカルボシラン-ポリイミン複合型 dendrimer (Figure 1) を合成した。この dendrimer に金属を導入し、応用性について検討した。

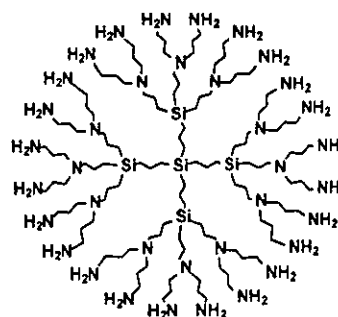


Figure 1

## Synthesis and Application of Carbosilane-Polyimine Composite Dendrimers

Nobuhisa ABE, Ken HATANO, Koji MATSUOKA, and Daiyo TERUNUMA

(Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Saitama, Saitama 338-8570, JAPAN)

Tel: 048-858-3532 Fax: 048-858-3532 E-mail: r5102@fms.saitama-u.ac.jp

II Pc017 ヒドロキシル基を末端にもつポリ (L-リシン) / ポリ (アミドアミン) デンドリマー  
グラフト共重合体の特性解析

名大院・生命農 青井啓悟・岡崎 緑、中部大応用生物 岡田鉦彦

【目的】デンドリマーは理想的にはナノスケールの単一分子量の高分子であり、分子量ならびに分子形状の制御レベルが高く、その表面、分岐鎖、コアの特定位置に官能基や機能原子団を導入できることから、ナノテクノロジーにおける基本構造とみなすこともできる。近年、ナノテクノロジーの進展にともない、多分岐高分子に基づくトポロジ的に新しい新構造高分子の開発に注目が集まっている<sup>1)</sup>。本研究では主鎖にポリ (L-リシン)、側鎖にポリ (アミドアミン) デンドリマーをもつシリンダー状重合体を合成し (0.2 世代)、その特性解析を行った。

【結果・考察】光散乱 / 粘度 / 屈折率の各検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィーにより、末端ヒドロキシル基型ポリ (L-リシン) -graft-ポリ (アミドアミン) デンドリマー (右図) の固有粘度を測定したところ、デンドリマーの世代の上昇に伴って粘度が低下する現象が見いだされた (図 1)。また、重水中におけるプロトン NMR の  $T_1$  測定では高世代の末端側プロトンが、低世代の末端側プロトンよりも低い  $T_1$  値を示した。これらの現象は、デンドリマーの世代が上昇し、分岐鎖が伸長するにつれ、シリンダー状分子構造の外殻部は混み合うために、よりコンパクトな分子としてふるまう結果であると考えられる。

1) 岡田鉦彦, 青井啓悟, デンドリマーの科学と機能, アイビーシー, 第 1 章, 第 6 章 (2000).

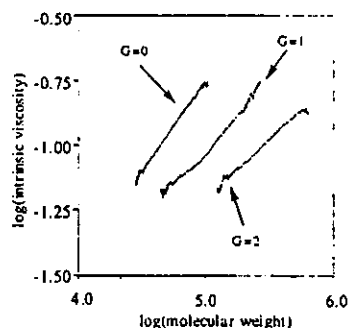
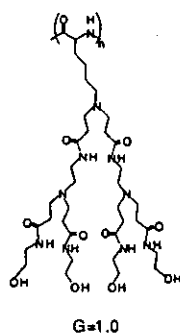


Fig. 1. Mark-Houwink-Sakurada plot of hydroxyl-terminated cylinder-type dendrimer.

Characterization of Hydroxyl-Terminated Poly(L-lysine)-graft-poly(amido amine) Dendrimer

Keigo Aoi<sup>1</sup>, Midori Okazaki<sup>1</sup>, and Masahiko Okada<sup>2</sup> <sup>1</sup>(Department of Applied Molecular Biosciences, Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan) TEL: 052-789-4140, FAX: 052-789-4140, e-mail: aoi@agr.nagoya-u.ac.jp

<sup>2</sup>(Department of Biological Chemistry, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan) TEL: 0568-51-6042, FAX: 0568-52-6594, e-mail: okada-m@isc.chubu.ac.jp

II Pd018 グロブ 3 糖担持カルボシランデンドリマーの合成 —脂溶性基の効果の検討—

埼玉大工 ○陳 珊珊・竹澤 豊・幡野 健・松岡 浩司・照沼 大陽

【目的】我々はこれまでに病原性 O-157 を中和・無毒化する物質として、糖鎖を担持した Dumbbell(1)6 型カルボシランデンドリマー (Fig. 1) が一番効果的であることを見出した。Dumbbell (1)6 型が特に効果を発揮する理由としてその中心疎水部分がペロ毒素を中和・無毒化する際に重要な役割を果たしている可能性が考えられる。そこで、本研究では Dumbbell(1)6 型カルボシランデンドリマーの中心ケイ素上の置換基としてエチル基、ブチル基、フェニル基を有する Dumbbell(1)6 誘導体を合成することにした。

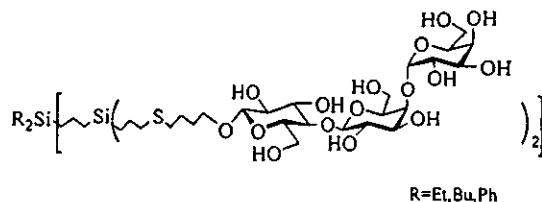
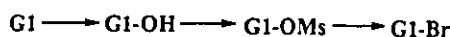
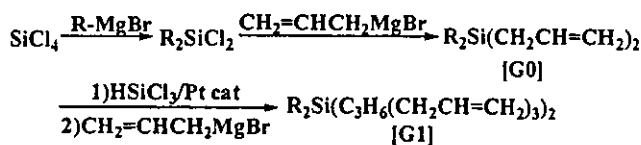


Fig.1 Dumbbell(1)6

【結果と考察】カルボシランデンドリマーはこれまでに確立した方法と同様にして合成した (Scheme 1)。グロブ 3 糖もすでに報告されている経路により末端にチオアセチル基を有する誘導体として得た。両者を結合させることにより、目的とする中心ケイ素上にエチル基、ブチル基及びフェニル基を有する Dumbbell(1)6 誘導体を合成することができた。



Scheme1

The Synthesis of Carbosilane Dendrimer having Gb3 Sugar -The Examination of The Effect of The Fat-soluble Group-

Shanshan CHEN, Yutaka TAKEZAWA, Ken HATANNO, Koji MATSUOKA, and Daiyo TERUNUMA  
(Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Saitama, Saitama 338-8570, JAPAN)

Tel: 048-858-3532 Fax: 048-858-3532 E-mail: chenshanshan@hotmail.com

埼玉大・工 ○山田明宏・幡野 健・松岡浩司・照沼大陽

【目的】我々はこれまでに、グロボ 3 糖誘導体担持カルボシランデンドリマーが、病原性大腸菌 O-157 の産生するペロ毒素を効果的に中和・無毒化することを見出した。グロボ 3 糖のペロ毒素認識部位である 2 糖部分ガラビオース(Gal $\alpha$  1 $\rightarrow$ 4Gal)を導入し、ペロ毒素に対する効果について検討するため、鎖長を伸ばしたカルボシランデンドリマーの合成とガラビオースの導入を検討する。

【結果と考察】これまでに確立されている方法を参考にして、鎖長を伸ばしたカルボシランデンドリマー骨格を合成した後官能基化を行い末端臭化物を合成した(Scheme 1)。また、ガラビオースアセチルチオ導体を合成し、デンドリマーに導入することにより、ガラビオース誘導体担持カルボシランデンドリマーを合成した(Figure 1)。

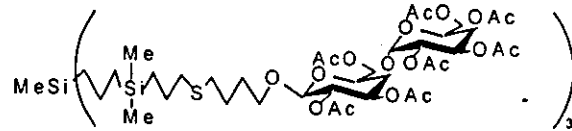
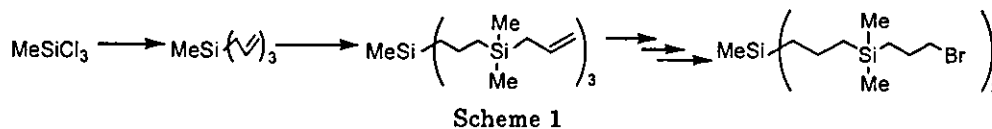


Figure 1



Scheme 1

### The Synthesis of Carbosilane Dendrimers Having Galabiose Sugar

Akihiro YAMADA, Ken HATANO, Koji MATSUOKA, and Daiyo TERUNUMA

(Department of Functional Materials Science, Faculty of Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Saitama, Saitama 338-8570, JAPAN)

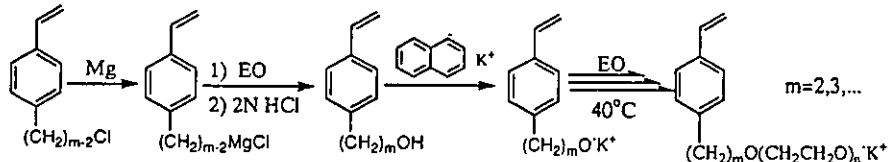
Tel: 048-858-3532 Fax: 048-858-3532 E-mail: akhrymd@hotmail.com

### II Pd020 開始法による *p*-スチリルアルキル末端 PEO マクロモノマーの合成と乳化・分散重合への応用

豊橋技科大・工 ○申 仁花、秋山 千奈美、愛宕 裕司、伊藤 浩一

【目的】*p*-スチリルアルキル基を末端とするポリエチレンオキシドマクロモノマーは疎水性末端基、親水性 PEO 鎖長に応じて、乳化・分散重合設計への応用は興味深い。オキシアニオンはスチリル基への攻撃が起こりにくく、開始法の適用が直接的である。本研究は *p*-ビニルフェニルアルカノールの K-アルコキシドを開始剤として、エチレンオキシド (EO) のリビング重合による PEO マクロモノマーの合成、さらに、乳化・分散重合への応用を検討する。

【実験と考察】*p*-ビニルフェニルアルカノールは対応する Grignard 試薬とエチレンオキシド (EO) との反応によって合成した。これは高真空下ブレイクシール法を用いて、THF 中で K-ナフタレンと反応させ、一部カリウムアルコキシドとし、これを開始剤として、エチレンオキシド (EO) の重合を 40°C で行った。



$m=3$  の場合、エチレンオキシド (EO) の重合はリビング的に進行していることを確認し、 $\alpha$ -末端が *p*-スチリルプロピル基を有する PEO マクロモノマー合成できた。しかし、 $m=2$  の場合は、上記の方法では *p*-ビニルフェニル基を末端に含むマクロモノマーは得られなかった。多分、開始剤断片を脱離する副反応(連鎖移動)のためと思われる。

### Synthesis of PEO macromonomer with *p*-styrylalkyl end group by initiating method and its use for dispersion and emulsion polymerization

Renhua Shen, Chinami Akiyama, Yuji Atago and Koichi Ito (Department of Materials Science, Toyohashi University of Technology, Tempaku-cho, Toyohashi 441-8580, Japan)

Phone:0532-44-6823, FAX:0532-48-5833, e-mail: ms009004@tutms.tut.ac.jp

## N-アセチルラクトサミン誘導体の改良合成法とそのクラスター化

埼玉大学工学部機能材料工学科

松岡 浩司、照沼 大陽

### 【緒言】

N-アセチルラクトサミンは、糖タンパク質あるいは糖脂質における重要なコア構造として知られている二糖である。しかしながらこれまでに報告されている合成法において、しばしば再現性や収率の低下が見られ、結果として十分な生成物が得られないなどの欠点があった。そこで、Lemieuxらにより報告されている鍵中間体1から効率良くN-アセチルラクトサミン誘導体へと変換できる手法の開発を検討した。さらに、得られる誘導体のクラスター化についても検討した。

### 【結果と考察】

ラクトースから誘導したアジドクロライド1に対して、チオ酢酸によるアジドの還元的アセトアミド化を行なったところ、AcS<sup>-</sup>によるS<sub>N</sub>2型の反応も同時に進行し、ワンポットでアセトアミドチオアセテート体2へと効率良く変換できる新規調製法を見出した。次に、得られた2のグリコシルドナーとしての可能性を検討した。その結果、O-グリコシド3のみならず、S-グリコシド4の双方へ効率良く変換できることを見出した。さらに、アクセプターを多価型の化合物とすることにより、N-アセチルラクトサミン誘導体を複数担持したクラスター化合物5の合成に展開した。