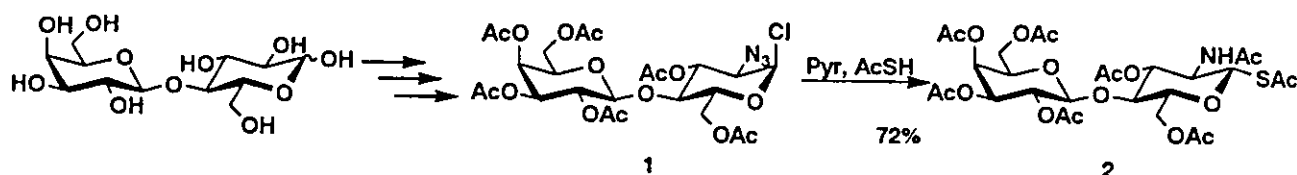


(北大院理・埼玉大工) ○大田和拓己・松岡浩司・西村紳一郎

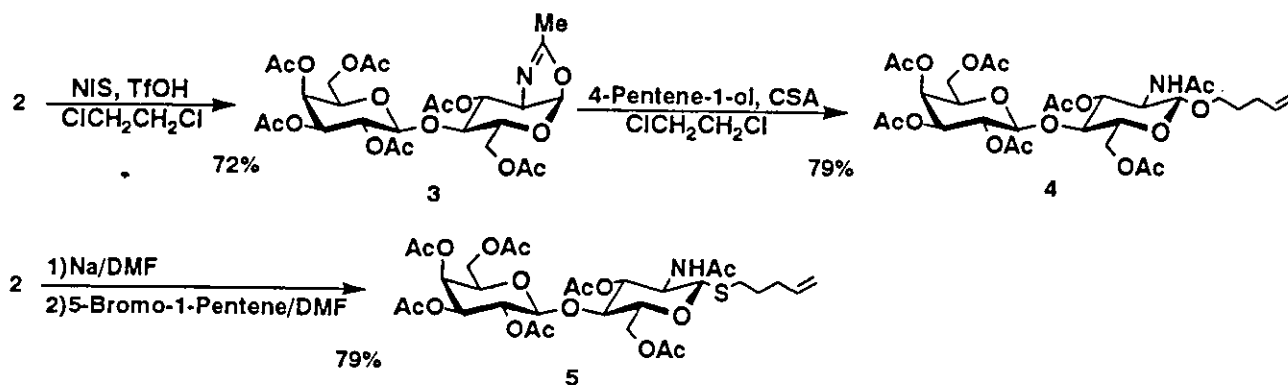
・幡野 健・照沼大陽

1. 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構造として知られている。しかしながら、その確立された調製法では、しばしば十分な生成物が得られない欠点があった。本研究では、Lemieux らにより報告¹⁾されている中間体 1 から効率良く N-アセチルラクトサミンの O-あるいは S-グリコシド誘導体へと変換できる手法の開発を目的とした。

2,3. 鍵中間体となるアジドクロライド 1 は、ラクトースを出発原料として Lemieux らの報告に従い調製した。1 のアジドの還元的アセチル化と同時に AcS⁻ の S_N2 型反応による塩素原子の置換反応を検討したところ、ピリジン中、チオ酢酸を用いた処理を行うことにより、一段階で鍵中間体となるアセトアミドチオアセテート 2 へと変換できる効率的な方法を見出した。



さらに、得られた 2 は NIS、TiOH を用いて既知のオキサソリン³⁾へと変換できた。3 は常法に従い、CSA 存在下、4-Pentene-1-ol と反応させることにより N-アセチルラクトサミンの O-グリコシド誘導体 4 へと転換した。一方、2 から N-アセチルラクトサミンのチオグリコシド誘導体への変換も試みた。すなわち、金属ナトリウムにより 2 をチオラートアニオンとし、次いで、5-Bromo-1-pentene と反応させたところ、相当する S-グリコシド誘導体 5 を効率良く得た。以上の結果から中間体 1 より付加価値の高い N-アセチルラクトサミン誘導体 2 に変換し、さらに O-あるいは S-グリコシド誘導体へと変換することに成功した。

1) *Can. J. Chem.* 1979, 57, 1244. 2) *Glycoconjugate J.* 1992, 9, 287.

おたわたくみ、まつおかこうじ、にしむらしんいちろう、はたのけん、てるぬまいよう

1 F6-27

Pi²⁺への配位でゆっくり折れ曲がる蝶番糖

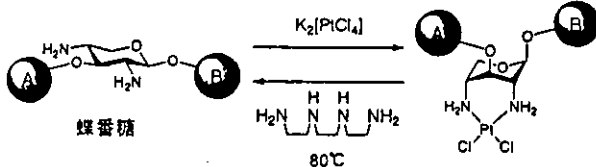
(東工大院生命理工) ○泉拓洋・勝又忠与次・橋本弘信・湯浅英哉
Hinge sugar is slowly bent by coordination to Pi²⁺
(Department of Life Science, Tokyo Institute of Technology)

Izumi, Takuhiro; Katsumata, Tadayoshi; Hashimoto, Hironobu; Yuasa, Hideya

生体内には、アロステリック酵素のように、動いて機能する分子が多く存在する。これを模倣して機能分子を創り出す目的で、様々な「動く」分子が合成されてきている。しかし、「鋭く折れ曲がる」分子はこれまでに合成されていない。多くの機械の一部に蝶番が用いられていると同様、このような動きをする分子は、機能性分子の部品として必須なものとなるだろう。

我々は、この蝶番分子を糖骨格を用いて構築した(図)。この蝶番糖は、その二つのアミノ基が Zn²⁺などにキレート配位して環フリップする。このときジエクトリアル置換基がジアキシャルに配向変化し、分子全体が折れ曲がる。しかし、この環フリップの速度は速く、折れ曲がった状態で固定する事が出来なかった。しかし、機能性分子の部品としては、折れ曲がった状態で固定できるのが望ましい。

本研究では、いくつかの金属と蝶番糖の相互作用を調べた結果、K₂[PtCl₄]を加えると蝶番糖は折れ曲がった状態で固定された複合体を、ゆっくりと形成する事を見出したので、それについて報告する。また、この複合体は、多価アミンを加える事で、伸びた状態に戻せる事も明らかにした。つまり、蝶番糖の折れ曲がり制御することが可能になった。



1) Yuasa, H; Hashimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 5089

1 F6-28

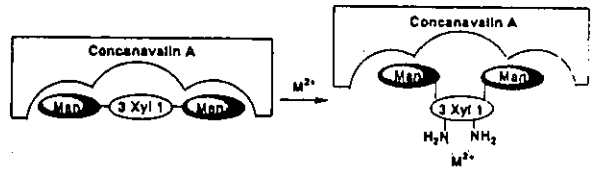
三糖が折れ曲るとコンカナバリン A による認識はどう変化するか?

(東工大院生命理工) ○勝又忠与次・泉拓洋・橋本弘信・湯浅英哉
How does concanavalin A recognize a hinge-combined trisaccharide when the hinge is bent?
(Department of Life Science, Tokyo Institute of Technology)

Katsumata, Tadayoshi; Izumi, Takuhiro; Hashimoto, Hironobu; Yuasa, Hideya

我々は、金属イオンへのキレート配位によって蝶番のように折れ曲がる糖(蝶番糖)を利用した機能性分子の開発を行なっている(前演者の要旨参照)。この蝶番糖を組み込んだ化合物は「伸びた」状態と、「折れ曲がった」状態という二つの形状をとることができる。そこで、こうした化合物の構造を変化させることで、タンパク質に対する認識能を変化させることができるのならば、折れ曲がって機能する医薬品等への応用が可能になるのではないかと考えた。

本研究ではこの蝶番糖の両端に、2つのマンノースを取り付けた三糖を種々合成し、コンカナバリン A (con A) による認識作用を、蛍光偏光法を用いて調べた。その結果、金属を加えずに「伸びた」状態にある三糖より、金属を加えて「折れ曲がった」状態にした三糖のほうが認識されづらくなるという結果を得た。



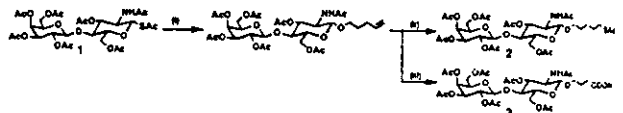
1 F6-30

N-アセチルラクトサミン誘導体の効率的合成法とカルボシラン dendrimer への導入法の検討

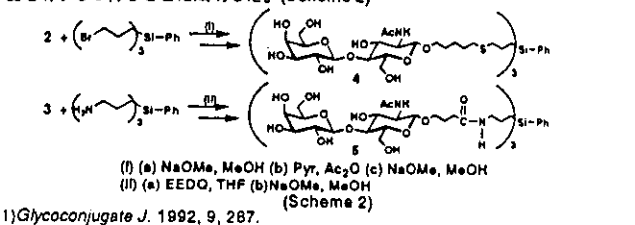
(北大院理・増大工・理研**) ○大田和拓己・松岡浩司*・西村紳一郎・江角保樹*・榎野健*・照沼大陽*

Efficient Preparation of N-Acetylglucosamine Derivative and Survey of Coupling Procedure between Carbosilane Dendrimer and the N-Acetylglucosamine through Amide Linkage (Graduate School of Science, Hokkaido Univ.; Faculty of Engineering, Saitama Univ.*; The Institute of Physical and Chemical Research (RIKEN)**) Takumi, Ohtawa; Koji, Matsuoka*; Shin-ichiro, Nishimura; Yasuaki, Esumi**; Ken, Hatano*; Daiyo Terunuma*

1. 我々は、Lemicux らにより報告されている¹⁾中間体より、複合糖質糖鎖のコア構造として知られているN-アセチルラクトサミンの付加価値の高い誘導体へと効率良く変換することに成功した。本研究では、我々がこれまでに行ってきたスルフィド形成反応により²⁾N-アセチルラクトサミン誘導体をカルボシラン dendrimer に導入するとともに、脱水縮合反応による新規導入法の確立を目的とした。
2.3. dendrimer へ導入するため、以前合成した1より、ω-アセチルチオヘンチルグリコシド2、カルボキシル基3とへと誘導した。(Scheme 1)



(Scheme 1)
糖鎖のカルボシラン dendrimer への導入は、まず我々がこれまでに行ってきたメタノール/DMF 混合溶液中ナトリウムメトキシを用いたスルフィド形成反応により行った。すなわち、2と末端に酸素原子を持つカルボシラン dendrimer とを結合後、脱保護を行い4を高収率で得た。一方、EEDQ を用い、3と末端アミノ基をもつカルボシラン dendrimer との脱水縮合反応による導入法について検討したところ、相当する目的物が得られた。続いて脱保護を行うことにより遊離の水酸基を有する5得ることに成功した。(Scheme 2)



1) *Glycoconjugate J.* 1992, 9, 287.

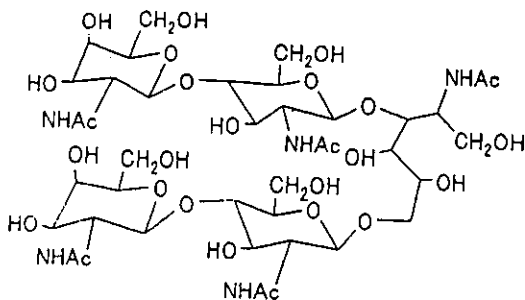
1 F6-29

海洋生物ホヤ H-抗原由来アレルギー活性糖鎖の NMR による立体構造解析 (第2報)

(東工大工・福山大工・日本電子データム) ○加藤祐子・宗像達夫・太田雅也・藤原正子・松浦史登・松田俊夫

Conformational Studies of Allergenicity Pentasaccharitol from Sea Squirt H-antigen by NMR (II) (Tohwa University, Fukuyama University, JEOL Datum Ltd.) ○ Yuko Kato; Tatsuo Munakata; Masaya Ohta; Masako Fujiwara; Fumito Matsuura; Toshio Matsuuda

五糖鎖。GalNAcβ1-4GlcNAcβ1-3(GalNAcβ1-4GlcNAcβ1-6)GalNAc-ol (N6) (Fig.1) は海洋生物ホヤから単離された O-グリコシド結合からなるオリゴ糖であり、強いアレルギー性喘息を引き起こす抗原である(Ref.1)。本研究ではこの糖鎖抗原と特異的 IgE 抗体がどのように認識するのかを明らかにする目的から、糖鎖の溶液中の構造を決定した。¹H- と ¹³C-NMR の解析は五糖鎖の NMR から ID-HOHAHA, TOCSY, HSQC と HSQC-TOCSY の各種 NMR 法から決定した。すでに別の五糖鎖抗原 (N5a) GalNAcβ1-4(GalNAcα1-2Fucα1-3)GlcNAcβ1-3GalNAc-ol について 2D-NMR、ROESY および distance geometry (DG) 計算及び MD 計算から立体構造を決定している(Ref.2)。本研究では五糖鎖 N6 について、糖鎖間 NOE (inter-residual NOE) が 2次元 NMR の ROESY から得られたので、DADAS90 計算法(Ref.3)を用いて立体構造を明らかにする。



1) M. Ohta, S. Shigeta, K. Ono, S. Oka, et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 275,151 (1989)
2) Y. Kato, M. Ohta, T. Munakata, M. Fujiwara, N. Fujii, S. Shigeta, F. Matsuura, *Mag. Res. Chem.* 39, 259 (2001)
3) S. Endo, H. Wako, K. Nagayama, N. Go, *NATO ASI series*, 233 (1991).

6 カルボシランデンドリマー・糖鎖複合物質 —大腸菌O157の産生するペロ毒素中和剤の開発—

照沼大陽*¹, 松岡浩司*², 幡野 健*³

6.1 病原性大腸菌O157が産生するペロ毒素中和剤開発の背景

O157による感染は平成9年に起きた堺市での集団感染を始めとして毎年のように発生し、特に体力の弱い老人・小児に感染した場合死に至る場合もある。その治療法は現在も確立されていない。大腸菌O157自体は抗生物質の投与により死滅させることが可能ではあるが、大腸菌O157は死滅する間際に大量のペロ毒素を放出する性質があり治療にあたる医師が抗生物質投与に踏み切れないのが現状である。このような状況を背景として、ペロ毒素を効率よく中和する医薬品の開発が強く望まれている。ペロ毒素中和剤については、マウスを用いるヒト化抗体が臨床段階との報道がある。また、お茶あるいはホップに含まれるカテキン類などが有効との記事がマスコミに登場したが、明確な構造を有する化合物が生体中で効果を発揮することが認められた化合物はまったく無かった。

6.2 開発に至る動機

平成4年に本学工学部に境界領域の研究・教育を行うべく機能材料工学科が設立された。その機能分子設計グループに理化学研究所から移籍された葛原教授のもとに照沼、松岡がそれぞれ助教教授および助手として着任した。葛原・松岡らは糖鎖工学を、照沼は有機ケイ素化学をそれぞれ専門としている。糖鎖工学と有機ケイ素化学はいずれも有機合成化学を基盤としてはいるが、その内容はまさに水と油の関係にある。そのような環境の中で葛原教授が、特に当時照沼らが取り扱っていたカルボシランデンドリマーに強い興味を示され¹⁾、糖鎖とカルボシランデンドリマーというまったく異なる性質をもつ化合物を組み合わせ、埼玉大学でしか発想できない独自の研究ができないだろうか、と提案された。そして、平成10年、糖鎖として病原性大腸菌O157が産生するペロ毒素に特異的に結合することが知られているグロボ三糖を選定しカルボシランデンドリマー担持体の合成を開始した。

* 1 Daiyo Terunuma 埼玉大学 工学部 機能材料工学科 教授

* 2 Koji Matsuoka 埼玉大学 工学部 機能材料工学科 助教

* 3 Ken Hatano 埼玉大学 工学部 機能材料工学科 助手

6.3 開発のコンセプト

ペロ毒素の構造を模式的に図1に示す²⁾。Bサブユニットの結合サイトが生体内の細胞表層に存在するグロボ三糖セラミド(図2)³⁾の糖鎖部分に結合し、その後、毒性を発揮するAサブユニットが細胞内に進入することによって感染する。結合に関するBサブユニットは花弁のような5つの部位からなり、それぞれの部位に3つ、計15個の結合サイトを持っている。このような多価型の結合サイトを有する毒素には局在化した複数のグロボ三糖担持した化合物がより

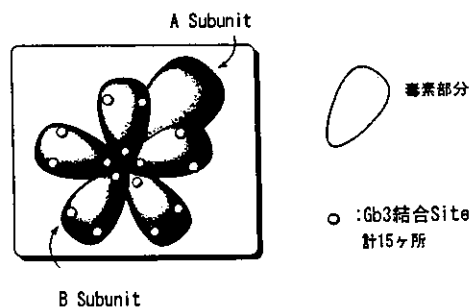


図1 病原性大腸菌O157が産生するペロ毒素の模式図

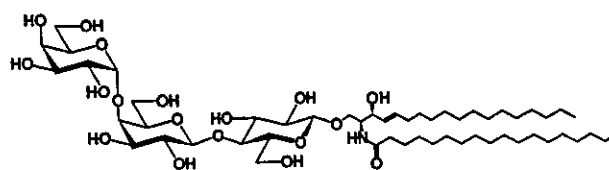


図2 細胞表層に存在するグロボ三糖セラミド

強く結合することが知られており、「クラスター効果」と言われている⁴⁾。クラスター効果を強く発揮することをペロ毒素中和剤の開発指針として、グロボ三糖のポリマー等への集積化が種々検討されてきた⁵⁾。しかし、これまで*in vitro*で効果を示す化合物は数例報告されていたが、明確な構造を有し*in vivo*で効果を示す化合物はまったく報告されていなかった。

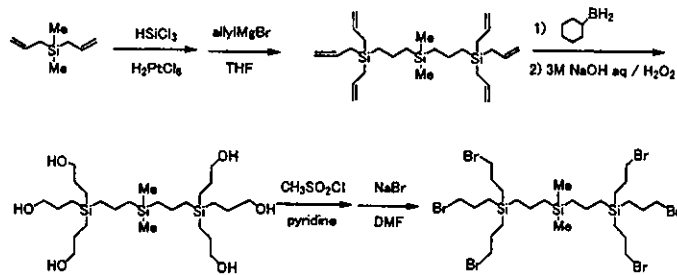
6.4 なぜカルボシラン dendrimer なのか？

カルボシラン dendrimer が最初に合成されてから、その世代数を増すための研究が続き、現在はその表面あるいは内部に機能性分子を導入し、あらたな機能性材料の創製が検討されている⁶⁾。カルボシラン dendrimer は通常2重結合へのヒドロシレーション次いでアルケニル化を繰り返すことにより合成される。ヒドロシランとして Me_2SiHCl , MeSiHCl_2 , あるいは HSiCl_3 を使い分けることによって各世代において分岐数を1から3まで選択することができる。これは、カルボシラン dendrimer を機能性糖鎖の担体として用いる際にはきわめて好都合で、担体の形状および担持糖鎖数を望み通りに作り上げることが可能となる。従って、ペロ毒素等の受容体部分に適するサイズならびに担持糖鎖数を備えたカルボシラン dendrimer の分子設計が可能となる。加えて医薬品としての利用を考えた場合、窒素分子を分岐点とする塩基性 dendrimer⁷⁾とは異なり、カルボシラン dendrimer は中性で生体内物質との相互作用が少ないことが期待される。

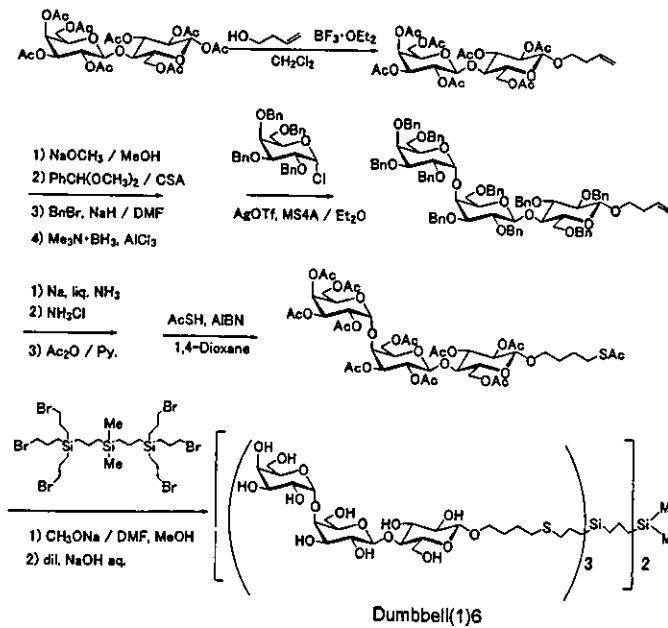
6.5 カルボシラン dendリマー構造と生物活性の相関

まず、グロボ三糖を導入するために末端に臭素置換したカルボシラン dendリマーの合成経路を式1に示す。また、グロボ三糖の合成経路とそのカルボシラン dendリマーへの導入経路を式2に示す。カルボシラン dendリマーと結合するアグリコン部分にはスルフィドアニオンの強い求核性を利用することを念頭に、その前駆体としてチオベンジル基あるいはチオアセチル基を導入した⁶⁾。

これらカルボシラン dendリマーとグロボ三糖誘導体を組み合わせることにより一連のグロボ三糖担持カルボシラン dendリマーを合成し、それらを SUPER TWIG と命名した。その代表例



式1 カルボシラン dendリマー誘導体の合成



式2 グロボ三糖誘導体の合成とカルボシラン dendリマーへの導入

として3つの化合物, Fan(0)3, Dumbbell(1)6 および Ball(1)12 (括弧内は世代数, 末尾は糖鎖担持数) を示す (図3)。SUPER TWIGの分子サイズを計算した (持田製薬, 黒川博士, 松末両氏に依頼) ところ Fan(0)3 は伸びきった状態で38Å, Dumbbell(1)6 および Ball(1)12はそれぞれ47Å, および53Åと評価された。一方, 標的とするペロ毒素の分子サイズは62Åであることが知られている (図4)。1分子のペロ毒素に1分子のSUPER TWIGが結合すると仮定した場合, Dumbbell(1)6 および Ball(1)12は複数の受容サイトに同時に結合可能であり, Fan(0)3 はそれが困難であると推測される。ちなみに, ペロ毒素の結合サイト1 (図1)にDumbbell(1)6のグロボ三糖を結合させた後,

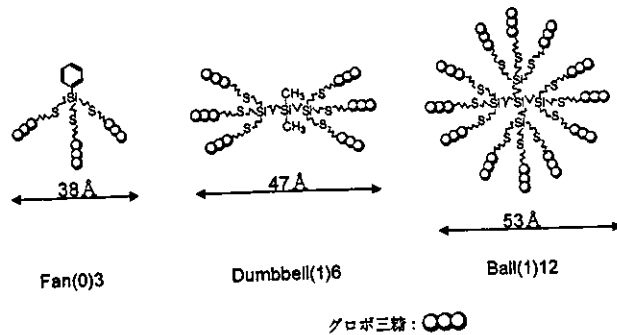


図3 今回合成し生物活性を評価したSUPER TWIG

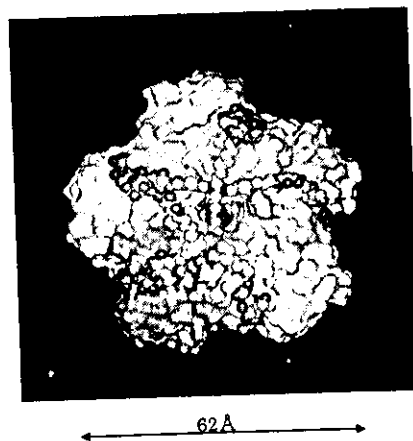


図4 ペロ毒素とDumbbell(1)6の結合模式図 (持田製薬(株) 黒川, 松末氏による計算結果)

最適化を行うと図4の構造が得られた。もちろん, 実際の結合状態は結合した状態で結晶化・X線構造解析によらなければ決定できないことは言うまでもない。

合成したSUPER TWIGのペロ毒素中和能に関する評価を, 国立国際医療センター研究所, 名取, 西川両博士に行っていただいた。以後, 上記3つのSUPER TWIGについてペロ毒素中和効果の測定結果について述べる”。

人体に悪性な作用をするペロ毒素にはStx 1およびStx 2と標記される2種類があり, 特にStx 2は強い作用を示す。したがって, Stx 2に対して強い中和活性を示す薬剤の開発が望まれている。まず, SUPER TWIG; Fan(0)3, Dumbbell(1)6, Ball(1)12, のペロ毒素に対する結合阻害活性試験 (*in vitro*) の結果を表1に示す。Fan(0)3はStx 1およびStx 2共に効果が低く, Dumbbell(1)6 および Ball(1)12は効果が高いことが見て取れる。特に, Stx 2に対する効果に着目すると, Fan(0)3のIC₅₀は100以上でありペロ毒素中和に多量のFan(0)3が必要であることを示している。

それに対してDumbbell(1)6 およびBall(1)12の IC_{50} は、それぞれ2.3および1.3と2桁小さく、ほぼ同等の高い効果を示すことが分かった。これらの IC_{50} の値を、直接、これまで報告されているポリマーあるいは dendリマーを担体としてグロボ三糖を担持した化合物の IC_{50} と比較することは、それぞれの研究で使用している評価方法が異なるため厳密な意味では困難であるが、いずれもほぼ同等の値であろうと推測される。

しかし、これらすでに報告されている

ポリマー等に集積化した化合物は、*in vivo*でペロ毒素中和活性を示していなかった。

今回得た、Fan(0)3, Dumbbell(1)6, およびBall(1)12それぞれについてペロ毒素とSUPER TWIGを同時にマウスに投与する実験を行った。その結果を表2に示す。Fan(0)3は*in vitro*の結果からも予想されたとおり、コントロールマウスとほとんど同じ結果であった。一方、Dumbbell(1)6はきわめて強い中和活性を示し、すべてのマウスを完全に救命する結果を与えた。これは明確な構造を有する物質が生体に対して中和効果を発揮することを見いだした最初の例である。しかし、不思議なことに*in vitro*でDumbbell(1)6と同等以上の IC_{50} を示したBall(1)12は1日程度の延命効果はあるものの弱い中和効果しか示さなかった。Fan(0)3の効果が低いことは分子サイズが小さいことを理由としてあげることができるが、*in vitro*で IC_{50} がほぼ同等のDumbbell(1)6とBall(1)12の間に著しい効果の違いが発現する理由は明らかではない。

以上、ペロ毒素の中和作用に対してカルボシラン dendリマーの構造が強い影響を与えることを明らかとすることができた。

次に、*in vivo*で強い活性を示すことが分かったDumbbell(1)6の治療薬としての効果を測定するため、奈良県立医科大学教授・喜多博士に依頼してペロ毒素に感染させたマウスを用いて、感染後3日目から4日間Dumbbell(1)6の投与を行った。その結果、コントロールマウスは14日後にすべて死に至ったがDumbbell(1)6を投与したマウスはすべて生存し続けることが分かった。この結果はDumbbell(1)6がペロ毒素感染後の治療薬として有効であることを示している。

有機ケイ素化学の観点からみれば、カルボシラン dendリマーは中性の物質で、非結晶性で比較的柔軟な構造を有し、合成が容易でもある。また、カルボシラン dendリマーはそのサイズ、形状および末端官能基数を自在に調整可能である。グロボ三糖担持カルボシラン dendリマーを

表1 グロボ三糖カルボシラン dendリマーのペロ毒素結合阻害 (*in vitro*) 活性試験

(IC ₅₀ : μg/mL)			
	Fan(0)3	Dumbbell(1)6	Ball(1)12
Stx1	43	0.22	0.16
Stx2	>100	2.3	1.3

表2 マウスを用いるペロ毒素中和活性評価 (*in vivo* 試験) (SUPER TWIGとペロ毒素を同時に静脈投与)

Fan(0)3	Dumbbell(1)6	Ball(1)12
4日目まで生存	2ヶ月以上生存	5日目まで生存

(注) コントロールマウスは4日目まで生存

第5章 シロキサン, シルセスキオキサン, カルボシラン

実際に医薬品として使用するためには, グロボ三糖担持カルボシラン dendrimer の生体内での挙動を確認し毒性等についての厳密な調査が必要ではあるが, 今回の研究により新たな薬剤開発への基本的コンセプトの一つを提案し得たものと考えている。

一方, 最近, 種々の糖鎖が生体内で毒素あるいはウイルスの感染作用において特異的かつ重要な機能を果たしていることが明らかにされつつある。したがって, カルボシラン dendrimer は, その末端に機能性糖鎖を担持することによって, 標的とする毒素あるいはウイルス等にサイズ・形状などを合目的に分子設計するための担体として, 研究的あるいは実用的観点から優れた材料であると考えられ, 今後の発展が期待される。

謝辞

本研究は機能材料工学科, 葛原弘美 (元) 教授の発案で始められました。ここに記して感謝致します。

本研究は平成14年度から厚生労働省科学研究補助金 (萌芽的先端医療技術推進事業) を受けて国立国際医療センター研究所部長, 名取泰博博士, 同室長, 西川喜代孝博士, ジーエスプラッツ (株) 部長, 平野弘之氏との共同研究として実施されました。記して感謝致します。マウスを用いる実験を行って頂きました奈良県立医科大, 喜多英二教授に感謝致します。多くのご助言とペロ毒素とカルボシラン dendrimer の接着状態に関する計算をして頂きました持田製薬 (株) 黒川美佐男博士, 松末朋和氏に感謝致します。

文 献

- 1) D. Terunuma, T. Kato, R. Nishio, Y. Aoki, H. Nohira, K. Matsuoka, and H. Kuzuhara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **72**, 2129 (1999)
- 2) a) P. E. Stein, A. Boodhoo, G. J. Tyrrell, J. L. Brunton, and R. J. Read, *Nature*, **355**, 748 (1992);
b) H. Ling, A. Boodhoo, B. Hazes, M. D. Cummings, G. D. Armstrong, J. L. Brunton, and R. J. Read, *Biochemistry*, **37**, 1777 (1998)
- 3) a) A. Kiarash, B. Boyd, and C. A. Lingwood, *J. Biol. Chem.*, **269**, 11138 (1994);
b) B. Boyd, G. Magnusson, Z. Zhiuyan, and C. A. Lingwood, *Eur. J. Biochem.*, **223**, 873 (1994)
- 4) Y. C. Lee, R. R. Townsend, M. R. Hardy, J. Lönngren, J. Arnarp, M. Haraldsson, H. Lönn, *J. Biol. Chem.*, **258**, 199 (1983)

- 5) a) G. D. Armstrong, E. Fodor, and R. Vanmaele, *J. Infect. Dis.*, **164**, 1160 (1991);
b) Y. Nishida, H. Dohi, H. Uzawa, and K. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8681 (1998);
c) H. Dohi, Y. Nishida, M. Mizuno, M. Shinkai, T. Kobayashi, T. Takeda, H. Uzawa, and K. Kobayashi, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2053 (1999);
d) P. I. Kitov, J. M. Sadowska, G. Mulvey, G. D. Armstrong, H. Ling, N. S. Pannu, R. J. Read, and D. R. Bundle, *Nature*, **403**, 669 (2000);
e) G. L. Mulvey, P. Marcato, P. I. Kitov, J. M. Sadowska, D. R. Bundle, and G. D. Armstrong, *J. Infect. Dis.*, **187**, 640 (2003)
- 6) a) F. Zeng and S. C. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **97**, 1681 (1997);
b) A. W. Bosman, H. M. Janssen, and E. W. Meijer, *Chem. Rev.*, **99**, 1665 (1999);
c) D. Astruc and F. Chardac, *Chem. Rev.*, **101**, 2991 (2001);
d) A. W. Made and P. W. N. Leeuwen, *J. Chem. Chem. Commun.*, 1400 (1992);
e) H. Frey, C. Lach, and K. Lorenz, *Adv. Mater.*, **10**, No.4, 279 (1998);
f) J. P. Majoral and A. M. Caminade, *Chem. Rev.*, **99**, 845 (1999);
g) K. Lorenz, D. Holter, B. Stuhn, R. Mulhaupt, and H. Frey, *Adv. Mater.*, **8**, No.5, 414 (1996);
h) 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, 照沼大陽, *高分子論文集*, **60**, 561-568 (2003)
- 7) a) D. A. Tomaria, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, and P. Smith, *Polym. J.*, **17**, 117 (1985);
b) G. R. Newkome, Z.-Q. Yao, G. R. Baker, and V. K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **50**, 2003 (1985);
c) K. Aoi, K. Itoh, M. Okada, *Macromolecules*, **28**, 5391 (1995)
- 8) a) K. Matsuoka, M. Terabatake, Y. Esumi, D. Terunuma, and H. Kuzuhara, *Tetrahedron Letters*, **40**, 7839-7842 (1999);
b) K. Matsuoka, H. Kurosawa, Y. Esumi, D. Terunuma, and H. Kuzuhara, *Carbohydrate Res.*, **329**, 765-772 (2000)
- 9) 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, Y. Natori, *PNAS*, **99**, 7669-7674 (2002)

あとがき

本研究の基本的アイデアは埼玉大学工学部 葛原弘美（元）教授の着想によるものです。記して感謝の意を表します。

マウスを用いる感染実験を行っていただきました奈良医科大学 喜多 英二教授、生物的评价を行っていただきました静岡県立大学 鈴木康夫教授、結合様式の解析について検討して頂きました理化学研究所 宮澤淳夫氏ならびに質量分析をしていただきました理化学研究所 江角保明氏に感謝致します。

ベロ毒素とカルボシランデンドリマーの結合計算をしていただきました持田製薬（株）黒川美佐男氏、松末朋和氏に感謝致します。

埼玉大学において本研究に協力していただきました諸氏に感謝致します。

森知紀（流動研究員：医療機器センター）、
山田明宏、阿部展久、竹澤豊、翁長朝典、黒澤直、江州勇亮、坂本純一
小山哲夫技術員

本研究を進めるにあたり、多くのご援助・ご協力をいただきました埼玉大学職員の方々に深く感謝致します。

本報告書作成をはじめ、実作業を行っていただきました黒瀧かおるさんに感謝致します。

平成17年4月1日
埼玉大学 工学部
照沼 大陽