

2018年8月31日

報道関係者各位

慶應義塾大学

β-ラムノシドを精密に合成する新手法の開発

－病原菌由来糖鎖合成を簡便に、ワクチン開発への応用に期待－

慶應義塾大学工学部応用化学科の高橋大介准教授、戸嶋一敦教授らは、単糖が鎖状に連結した分子である「糖鎖」の中でも、立体選択的な合成を効率的に行うことが困難であったβ-L-ラムノピラノシド（以下、β-ラムノシドと省略）を、有機ホウ素化合物を用いることで、完全な立体選択性で合成する有機化学的新手法の開発に成功しました。

β-ラムノシドは、肺炎球菌および大腸菌をはじめとする様々な病原菌の抗原として含まれていることから、ワクチンへの応用が大きく期待されています。しかし、病原菌から抽出されるβ-ラムノシドは、構造が不均一かつ、その他の分子との混合物として得られるため、病原菌由来の毒性部分を含んでしまう可能性がありました。一方、本研究で開発した有機化学的手法を応用することで、毒性部分を含まない単一の糖鎖抗原の効率的な合成が可能となり、安全性の高いワクチンの開発・発展が期待されます。

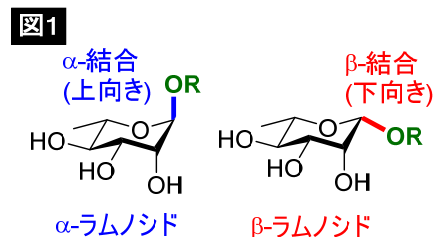
本研究の成果は、2018年8月11日に、ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition (アングバンテ ヘミー インターナショナル エディション)」のオンライン版で公開されました。

1. 本研究のポイント

- ・立体選択的な合成が困難であったβ-L-ラムノピラノシド（β-ラムノシド）（※1）を、完全な立体選択性で合成する新手法の開発に成功しました。
- ・本手法は、従来法で一般的に用いられる金属試薬および強酸性試薬を使用せず、温和な条件下で行える環境低負荷な糖鎖合成法です。
- ・本手法の反応機構が、酵素反応でも見られる協奏的なS_Ni型の反応機構（※2）であることが示唆されました。

2. 研究背景

近年、単糖が鎖状に連結した分子である糖鎖が恒常的な生命現象や多種多様な疾病に深く関与していることが解明されつつあり、糖鎖は、核酸およびタンパク質に次ぐ「第三の生命鎖」として注目を集めています。とりわけ、β-ラムノシドは、肺炎球菌および大腸菌をはじめとする様々な病原菌の抗原として含まれていることから、ワクチンへの応用が大きく期待されています。しかし、病原菌から抽出されるβ-ラムノシドは、構造が不均一かつ、その他の分子との混合物として得られるため、病原菌由来の毒性部分を含んでしまう可能性がありました。そこで、安全性の高いワクチン開発のため、純粋なβ-ラムノシドの化学合成による供給が強く求められています。糖鎖合成で特に問題となるのは、結合の向きへの制御です。ラムノースと他の糖が連結するとき、その繋がり方には

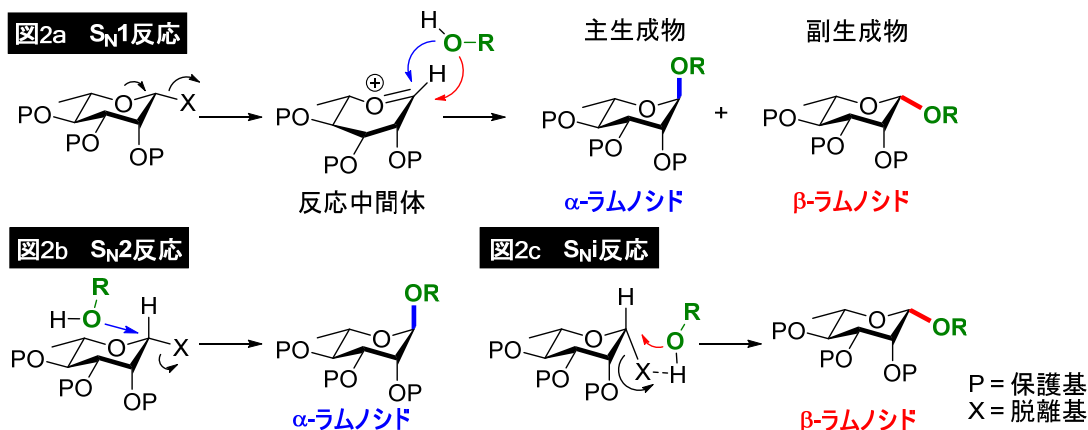


2通り、 α -結合（上向き）と β -結合（下向き）があります（図1）、一般にこれらを連結する反応は、上向きに結合した α -ラムノシドが優先し、 β -ラムノシドはほとんど生成されません。多種多様な化学合成法が開発されている現代においても、立体選択的な β -ラムノシド合成は、未だ大きな課題であり、効率的な新手法の開発が強く求められていました。

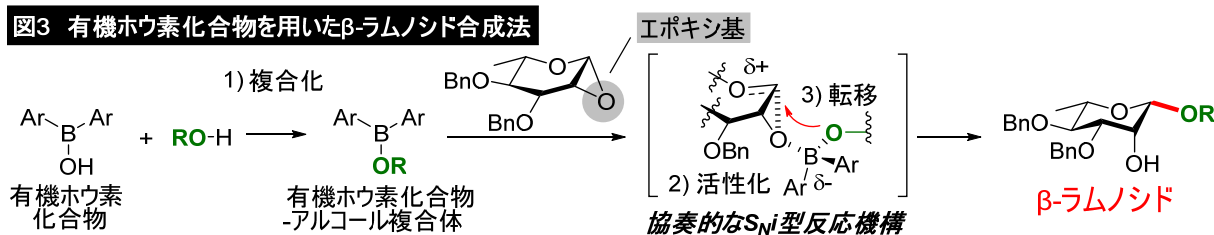
3. 研究内容・成果

今回、本研究グループは、有機ホウ素化合物を用いることで、完全な立体選択性が発現する、従来にない β -ラムノシド合成法の開発に成功しました。本反応の特長は、合成が困難であった β -ラムノシドを立体特異的に得られる点に加えて、従来の糖鎖合成法に多く用いられていた金属試薬や強酸性試薬を使用せず、温和な条件下で行える環境低負荷な糖鎖合成法であることも重要な点です。有機ホウ素化合物である芳香族ボリン酸およびボロン酸（※3）を用いることで、多様な β -ラムノシドを立体特異的に合成可能にしました。

さらに本研究では、立体選択性が発現するメカニズムについても詳細に検討しました。糖鎖の化学合成における反応機構は、主に2つに大別されます。1つは脱離基が脱離して生成した反応中間体に対して糖やアルコールが反応する S_N1 反応（図2a）、もう1つは、糖やアルコールが脱離基とは反対側から接近し、立体反転を伴って直接置換する S_N2 反応（図2b）です。しかし、本反応は、この2つのどちらでもなく、一部の酵素反応で見られるような、糖やアルコールが脱離基と同じ方向から接近し、立体を保持したまま直接置換する協奏的な S_Ni 型の反応（図2c）であることが示唆されました。



この反応機構を可能にしたのは、有機ホウ素化合物の有する3つの化学的性質によるものだと考えられます。すなわち、1)反応系中で糖やアルコールと結合した複合体を形成する点、2)形成した複合体がエポキシ基を完全に切断しない程度に程よく活性化する点、および3)負電荷を帯びたホウ素化合物が自身のもつ結合を転移させようとする点です。通常の糖鎖合成法では、 S_N1 反応が優先しており、生成しやすい α -ラムノシドを与える一方、本反応は、協奏的な S_Ni 型の反応機構で進行するため、 β -ラムノシドだけを選択的に合成できることを明らかにしました。



最後に、肺炎の原因菌である肺炎球菌の糖鎖抗原の部分構造を効率的に合成することで、今回開発した合成法が、病原菌由来糖鎖をはじめとする様々なβ-ラムノシド合成に応用可能であることを明らかにしました。

4. 今後の展開

本研究では、有機ホウ素化合物を用いることで金属試薬・強酸性試薬を必要とせずに、今まで合成することが困難であったβ-ラムノシドを完全な立体選択性で合成可能であることを明らかにしました。β-ラムノシドは、様々な病原菌の糖鎖抗原に含まれることから、本手法を駆使した病原菌糖鎖抗原の合成、およびワクチン開発への応用が期待されます。

<原論文情報>

Stereospecific β-L-Rhamnopyranosylation through an S_Ni-Type Mechanism by Using Organoboron Reagents
Nobuya Nishi, Kazuhiro Sueoka, Kiyoko Iijima, Ryuichi Sawa, Daisuke Takahashi and Kazunobu Toshima,
Angewandte Chemie International Edition, doi: 10.1002/anie.201808045

<用語説明>

※1 β-L-ラムノピラノシド (β-ラムノシド)

天然に存在するデオキシ糖である6員環のL-ラムノピラノースが、β-結合(下向き)で糖またはアルコールと結合した化合物。L-マンノピラノースがβ-結合で糖またはアルコールと結合したβ-L-マンノピラノシドの6位のヒドロキシ基が、水素原子に置換された構造を有する。

※2 S_Ni 反応

S_Ni は intramolecular nucleophilic substitution の略。S_N1 反応では、反応中心の立体配置が保持されず、多くの場合、ラセミ化が起こり、S_N2 反応では、反応中心の立体配置が反転するのが特徴である。これに対し、S_Ni 型反応では、反応は本質的には S_N2 型であるにも関わらず、反応中心の立体配置は保持される。

※3 芳香族ボリン酸およびボロン酸

芳香族ボリン酸は、ホウ酸の2つのヒドロキシ基がアリール基に置換された化合物である。また、芳香族ボロン酸は、ホウ酸の1つのヒドロキシ基がアリール基に置換された化合物である。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 准教授 高橋 大介 (たかはし だいすけ)

TEL : 045-566-1537 FAX : 045-566-1537 E-mail : dtak@applc.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 教授 戸嶋 一敦 (としま かずのぶ)

TEL : 045-566-1576 FAX : 045-566-1576 E-mail : toshima@applc.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (村上)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>