

三分枝複合型糖鎖の半合成と糖タンパク質合成への応用

真木 勇太、岡本 亮、梶原 康宏

理研・理学研究科連携プロジェクト拠点

タンパク質上の複合型糖鎖は2～4本に枝分かれした特徴的な分枝構造を有している。我々はこの糖鎖の枝分かれ構造が糖タンパク質の活性や物理化学的性質に与える影響に興味を持ち、二分枝もしくは三分枝糖鎖を持った糖タンパク質エリスロポエチンの化学合成に取り組んでいる。

天然型の三分枝複合型糖鎖を簡便かつ迅速に合成するために、我々は二分枝複合型糖鎖を原料とする新規糖鎖半合成法を考案した。原料となる二分枝糖鎖は生体試料から大量調製可能である。¹この二分枝糖鎖は9つの単糖からなり、合計24個の遊離水酸基を持っている。これら水酸基に対して選択的な部分保護法を検討したところ新たな保護基戦略を見出し、我々は望みの水酸基のみが遊離となった糖受容体を得ることに成功した。別途調製した二糖供与体とのグリコシル化反応（連結反応）を検討したところ新たな分枝鎖の導入に成功し、望む三分枝複合型糖鎖を得た。この新たな糖鎖半合成戦略によって、従来法では71もの工程数を要した三分枝糖鎖をわずか9工程で二分枝構造から変換できるようになった。さらに、一種類の構造だけでなく、二種類のヒト型三分枝構造が合成可能となった。²

続いて、得られた糖鎖を用いて糖タンパク質エリスロポエチンの合成を検討した。ペプチド固相合成法を用いた従来の糖ペプチド合成法では収率の低下が懸念された。そこで、液相でのペプチド連結反応を利用して新たな糖ペプチド合成法を確立した。これにより効率的に合成糖鎖を糖ペプチドへと組み込むことに成功した。この糖ペプチドを用いて、我々が以前確立したエリスロポエチンの合成戦略³を改良することで、ヒト型三分枝複合型糖鎖を有するエリスロポエチンの合成に初めて成功した。

参考文献：

1. Kajihara, Y.; Suzuki, Y.; Yamamoto, N.; Sasaki, K.; Sakakibara, T.; Juneja, L. R. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 971
2. Maki, Y.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Murase, T.; Kajihara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3461
3. Murakami, M.; Kiuchi, T.; Nishihara, M.; Tezuka, K.; Okamoto, R.; Izumi, M.; Kajihara, Y. *Science Advances* **2016**, *2*, e1500678.