飛翔する
若手研究者

連結部編集戦略による潜在空間擬糖鎖の創出

切れない糖鎖の合成とケミカルバイオロジー

寄立麻琴　九州大学大学院薬学研究院　講師

糖鎖や複合糖質中の糖は *O*-グリコシド結合により糖やアグリコン分子と連結している。*O*-グリコシド結合は加水分解酵素により容易に分解されてしまうが，グリコシド結合の酸素原子を炭素に置換した *C*-グリコシドアナログは酵素による加水分解を受けないアナログとなる。本稿では，天然の糖鎖や複合糖質を模倣した *C*-グリコシドアナログの精密合成法の開発と，本法によって合成したアナログ群の生物活性評価により明らかになってきた連結部構造と生物活性の関係について紹介する。

はじめに ～連結部編集戦略～

糖鎖は，核酸・タンパク質に続く第3の生命鎖と呼ばれる重要な生体分子であり，その機能解明や糖鎖を基盤とする創薬研究が活発に進められている。一方，糖–糖および糖–アグリコンを連結する *O*-グリコシド結合は加水分解酵素により分解されるため，応用範囲を制限する要因となっている。この問題を解決するために様々な分解耐性を示すアナログ分子（類似化合物）が考案されてきた。筆者らはその中でも，グリコシド結合の酸素原子を炭素に置換した *C*-グリコシドアナログに注目し，合成法の開発と生物活性評価に取り組んでいる。本稿では，筆者らが開発してきた光触媒を活用した *C*-グリコシル化と，それを基盤とする連結部編集型擬糖鎖（**1**，**2**，図1右枠内）の創製および生物活性評価について紹介する。

C-グリコシドの連結部炭素上には，理論上2種類の置換基を導入できる。例えば，図1に示すフッ素原子を1つ導入したCHF連結型アナログ **1a** および **1b** は，フッ素に由来する軌道相互作用により連結部の立体配座が制御される。一方，CH_2 連結型アナログ **1c** は，軌道相互作用による配座制御効果が小さく，比較的広い配座分布を示す。これら **1a**～**1c** はいずれも天然のO連結型とは異なる立体構造を取り得るため，糖鎖全体の立体構造や生物活性に影響を与える可能性がある。このため，炭素連結部は単に加水分解耐性を付与するための構造ではなく，生物活性を制御するモジュールとなり得る。筆者らは，この新たな擬糖鎖創出戦略を「連結部編集戦略」と呼んでいる[1]。

上記の分子設計概念を実現するには，多様な連結部構造を効率的に作り分ける手法が不可欠である。そこで筆者らは，これらの共通中間体としてフルオロビニル–*C*-グリコシド **2** に着目した。**2** は，触媒を使い分けた化学・立体選択的な水素添加により CH_2，(*S*)-CHF，(*R*)-CHF 連結型アナログ **1a**～**1c** へと作り分けることができる。さらに，オレフィンの位置・立体選択的な酸化反応や水和反応などにより **1e**～**1h** のような官能基化アナログも合成可能である。

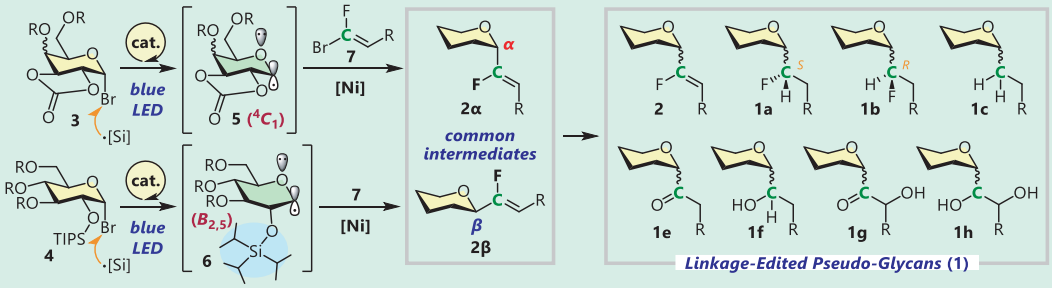


図1　中間体の配座デザインによるαおよびβ選択的 *C*-グリコシル化反応の開発と連結部編集戦略

立体選択的 *C*-グリコシル化反応の開発

本戦略の鍵となるのが，フルオロビニル-*C*-グリコシド **2** を直接かつ立体選択的に構築する反応の開発である（図 1 左）。筆者らは，「単寿命なアノマー位ラジカル中間体の配座デザインに基づく立体制御」という設計指針の下，糖ドナー **3** および **4** をデザインし，α および β 選択的な *C*-グリコシル化反応を確立した。ブロモ糖を，光触媒および $(Me_3Si)_3Si$-OH の共存下で光照射すると，シラノールから生成したシリルラジカルがハロゲン原子移動（XAT）を起こし，アノマー位ラジカル中間体が生成する。2,3-位を環状カーボネートで保護したブロモ糖 **3** から生じるラジカル **5** はいす形（$^4C_1$）配座に固定される。この配座ではアノマー効果が強く反映され，α 選択的 *C*-グリコシル化が進行することを見いだした[1]。これに対し，2 位に嵩高い TIPS 基を導入したブロモ糖 **4** では，ラジカル中間体 **6** が舟形（$B_{2,5}$）配座を優先的にとり，α 面が強く遮蔽されるため，**2β** を選択的に与えた[2]。

連結部編集型アナログの生物活性評価

近年，上記手法を含め，グリコシルラジカルを利用した *C*-グリコシル化反応は活発に開発されている[3,4]。一方，その生物活性分子合成への応用や，合成した *C*-グリコシドの生物活性評価は限られていた。そこで筆者らは，生物活性糖鎖の連結部を系統的に改変し，合成した擬糖鎖を生物活性評価へと展開してきた[5~8]。本稿では図 2 に示す連結部編集型イソマルトース（IM, **8a**～**c**）と β-グルコシルセラミド（β-GlcCer, **9a**～**c**）の活性評価の結果について解説する。

イソマルトースは二分子のグルコースが α(1→6) 結合で連結した 2 糖であり，糸状菌 *Aspergillus nidulans* においてアミラーゼ生産を誘導する。天然型 IM は誘導されたアミラーゼによって分解されるため，活性が持続しない。これに対し CH_2-IM（**8c**）は持続的かつ高いアミラーゼ生産誘導能を示した。しかし，CHF-IM **8a** および **8b** は加水分解耐性を示すものの，アミラーゼ生産をほとんど誘導しなかった。これらの結果から，活性は加水分解耐性だけでは決まらず，連結部の構造そのものに大きく依存することが明らかになった。

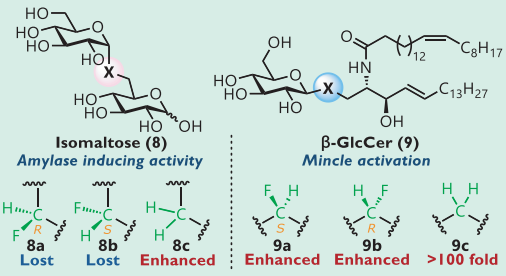


図 2　連結部編集型擬糖鎖の生物活性評価

β-GlcCer は内在性糖脂質であり，C 型レクチン受容体 Mincle を介して弱い免疫応答を誘導することが報告されている。共同研究者が確立したレポーター遺伝子アッセイ系[9]を用いて Mincle 活性化能を評価したところ，いずれの炭素連結型アナログも天然型を大きく上回る Mincle 活性化能を示した。中でも CH_2-連結型 β-GlcCer（**9c**）は天然型と比較して約 100 倍の活性を示した[2]。この活性増強の分子機構は現在解析中であるが，単なる加水分解耐性だけではなく，連結部構造の変化に伴う立体配座や分子認識の違いが関与していると考えている。

おわりに

立体選択的 *C*-グリコシル化とフルオロビニル連結部の還元・酸化などにより，多様な連結部編集型擬糖鎖を合成し，その生物活性を比較できるようになった。現在は，これらの活性変化の分子機構解明に向け，MD シミュレーションによる擬糖鎖の構造・ダイナミクス解析に取り組んでいる。最後に，一連の研究において構造解析や生物活性評価に多大なご協力をいただいた共同研究者の皆様に，心より御礼申し上げる。

1) N. Kato, G. Hirai et al., *J. Am. Chem. Soc*. **2024**, *146*, 2237.
2) M. Yoritate, G. Hirai et al., *J. Am. Chem. Soc*. **2026**, *148*, 3316.
3) P. Kumar Mandal et al., *Adv. Synth. Catal*. **2023**, *365*, 2818.
4) M. S. Taylor et al., *Chem. Sci*. **2024**, *15*, 1204.
5) G. Hirai et al., *Glycoconj. J*. **2023**, *40*, 333.
6) M. Yoritate, G. Hirai et al., *J. Org. Chem*. **2024**, *89*, 1909.
7) H. Matoba, G. Hirai et al., *Chem. Asian J*. **2025**, *21*, e70412.
8) M. Yoritate, G. Hirai et al., *Chem. Pharm. Bull*. **2026**, *74*, 651.
9) S. Yamasaki et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun*. **2021**, *534*, 680.

© 2026 The Chemical Society of Japan



よりたて・まこと
〔経歴〕2013 年慶應義塾大学理工学部卒業，18 年同大学理工学研究科博士後期課程修了，博士（理学）。18 年米国カリフォルニア大学バークレー校博士研究員，19 年九州大学薬学研究院助教，25 年より現職。〔専門〕有機合成化学，糖鎖化学，有機金属化学，ケミカルバイオロジー。〔趣味〕ロードバイク，釣り，料理，お酒。
E-mail: m.yoritate@phar.kyushu-u.ac.jp