

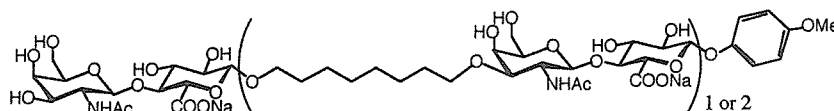
P205

コンドロイチンオリゴ糖クラスター分子の合成とグルクロン酸転移

(鳥取大・教育地域科学) ○田村純一・浦島洋文
(神戸薬科大・生化学) 土田和徳・北川裕之・菅原一幸

【目的】コンドロイチン硫酸 (ChS) はグリコサミノグリカン (GAG) の一種であり、コアプロテインのセリン残基に縮合した共通四糖に、N-アセチルガラクトサミン (GalNAc) とグルクロン酸 (GlcA) からなる二糖単位が繰り返し結合した直鎖の多糖である。ChSを始めとするGAG多糖は複数の活性部位からなる天然のクラスター分子といえるが、生体内では多くの水素結合の支配を受け、すべての活性部位を十分に活かしていないと思われる。本研究は、ChSの持つ生化学的機能をいっそう効果的なものにするために、ChSの二糖単位間に生体内で水素結合の束縛を受けにくい炭化水素からなるリニアタイプのChSクラスターを合成することを目的とする。リンカーには二糖長に相当するC8炭化水素を適用した。

【実験・結果・考察】8-ヒドロキシオクチルエーテル (C8) を3位に有するGalNAcとGlcAからなるクラスター単位を合成した。続いて、C8を持たない二糖供与体とC8末端を遊離にした二糖受容体を縮合してC8を二糖間に挟んだ四糖 (擬似六糖) を縮合収率73%で立体選択的に合成した。同様にして擬似十糖の合成にも成功した (下図)。一般的に長鎖のオリゴ糖を合成する場合に縮合収率の低下が問題となる。しかし、C8末端一級酸基を受容体にすることで天然型よりも高収率で縮合が可能になった。また、合成クラスター糖鎖の天然型との機能比較を行うため、これら擬似六糖及び擬似十糖を用い、GlcA II 転移酵素を用いた糖転移活性を測定した。その結果、いずれのクラスター糖鎖もGlcAの転移を受ける能力があることが判明した。



P206

グリコサミノグリカン還元末端領域のリン酸化・硫酸化オリゴ糖鎖の合成と酵素的糖鎖伸長

(鳥取大・教育地域科学) ○田村純一・西原淳子
(神戸薬科大・生化学) 刀禰裕子・北川裕之・菅原一幸

【目的】グリコサミノグリカン (GAG) はコアプロテインのセリン水酸基にキシロースが転移することにより糖鎖伸長を開始し、以後単糖単位で逐次糖鎖を伸長するものと考えられている。しかし、未発見の転移酵素や、未だ不明であるヘパリン型とコンドロイチン型への仕分け機構など、生合成上不明な点が多く残されている。我々はGAG糖鎖の還元側部分である共通四糖のキシロースとガラクトースがそれぞれ特異的にリン酸基と硫酸基を有していることに着目した。これら酸性基の役割は未だ不明であるが、糖鎖伸長における制御因子の可能性を持つ。酵素反応にこのような修飾糖鎖を用いることは極めて有効な手段であるが、天然からの純粋な単離は極めて困難であり、化学合成によって得る以外に方法はない。そこで、糖鎖伸長反応に直接用い得る、6つのグリコシルセリン (I~VI) を標的化合物として合成することとした。

【結果・考察】いずれの反応でも糖鎖にリン酸基・硫酸基を効率的に導入し、かつ、脱落させることなく好収率で脱保護・単離精製を行い、各標的化合物を得た。これらグリコシルセリンのうちIII, V, VIはいずれも硫酸基とリン酸基を併せ持つ糖鎖であり、天然型での合成報告は初めてである。糖鎖伸長における硫酸基・リン酸基の役割を解明するため、これらの糖鎖のうち三糖セリン (IV~VI) についてグルクロン酸 I 転移酵素による糖転移反応を行った。その結果、非還元側ガラクトース上に硫酸基を有さないIVとVIはグルクロン酸転移を促進させ、Vはグルクロン酸の転移を受けないことが判明した。

【文献】 J. Tamura and J. Nishihara, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 1911-1914 (1999).

Xyl(2P)-Ser (I)
Gal(±6S)-Xyl(2P)-Ser (II, III)
Gal(±6S)-Gal-Xyl(2P)-Ser (IV, V)
Gal-Gal(6S)-Xyl(2P)-Ser (VI)
Targeting Glycosyl Serines