

実施課題名: 複雑構造を有する糖質関連化合物の構造解析

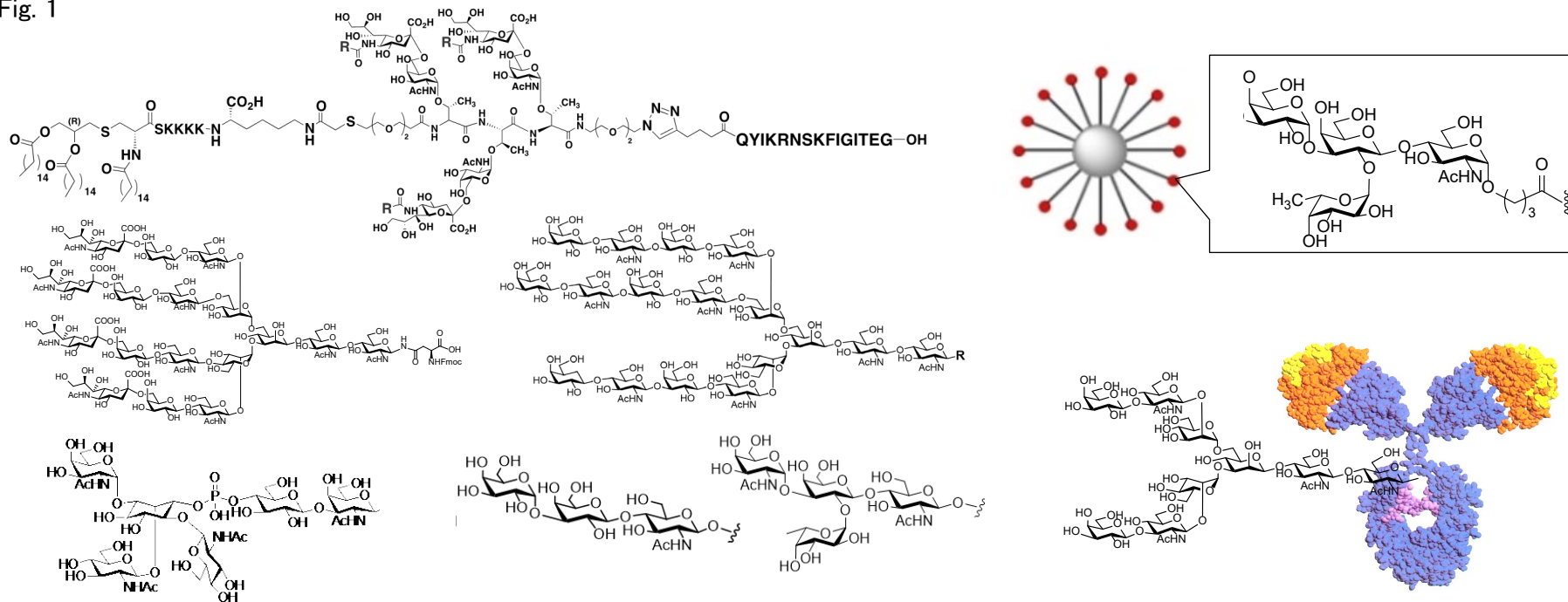
【背景】

- ・糖鎖は第3の生命鎖として多くの生命現象に関与するが、その合成法、分析法が確立していない。
- ・糖鎖の構造解析の中心はNMRであるが、分子が巨大になるほどピークの被りが多く、解析には多くの困難を伴う。
- ・合成・天然からの単離により得られる糖鎖の量には限りがあり、NMRの感度にも限界を感じるケースが多い。

【実施内容】

・分子量1000を超える複合糖質を合成し、この化合物を高磁場NMRで測定することで、完全な構造決定を達成する。この際にCOSY, HSQC, HMBC, TOCSYなども合わせて測定する。高磁場NMRを利用することによるピークの分解能の向上に注目し、複雑構造を有する超巨大複合糖質の方法論を確立する。これにより、複合糖質の解析法を確立し、糖鎖化学の発展を目指す。

Fig. 1



NMR プラットフォーム
実施課題 利用報告書

課題受付番号	PF23-01-067		
利用課題名	複雑構造を有する糖質関連化合物の構造解析		
所属機関	大阪大学		
所属部署	大学院理学研究科		
役職・氏名	役職	教授	氏名 深瀬浩一
利用実施時期、及び期間	2023年11月1日～2025年12月31日 総利用日数：16日 <input checked="" type="checkbox"/> 当初計画どおり・ <input type="checkbox"/> 当初計画変更 (変更理由)		

1. 本課題の概要・目的

糖鎖は核酸、タンパク質に続く第3の生命鎖として注目を集めているが、その合成法、分析法が確立していないことからその分子レベルでの機能解析は立ち遅れている。申請者は化学合成により複合糖質を供給することでその機能解明を目指して研究を進めており、その合成技術で世界をリードし、すでに分子量1000を優に超える分子を多数合成している。一方、糖鎖の構造解析の中心はNMRであるが、糖鎖の解析においては、多くのピークが被り、困難を伴う。加えて巨大な糖鎖の合成には多くの困難が伴い、得られる糖鎖の量には限りがあり、NMRの感度にも限界を感じるケースが多い。すなわち我々の糖鎖の機能研究において、合成した糖鎖の構造解析が一つのボトルネックになっている状況である。そこで、本課題において、我々の合成した巨大な複合糖質を高磁場NMRで解析することで、複合糖質の解析にイノベーションをもたらし、糖鎖化学を劇的に進めることを目的とする。

2. 成果の概要

実施内容

申請者は、糖質関連化合物の合成で世界をリードしており、これまでに複数の生物活性中分子を合成してきた。本研究においては、これらの分子量1000を優に超える巨大分子の構造解析を実施した。糖鎖の構造解析の中心はNMRであるが、糖鎖の解析においては、多くのピークが被ることに加え、異性体を綿密に見分ける必要がある。この解析を微量サンプルで行うことには多くの困難を伴う。本支援において、高磁場NMRで解析することで、詳細な解析が可能となり、研究が大きく進展した。解析においては、COSY、HSQC、HMBC、TOCSYなども合わせて測定することで、精密な構造決定が可能となった。さらに、NMRにより、糖質化合物のコンフォメーション解析も実施し、糖鎖が活性を発現する分子基盤に迫ることもできた。

本課題により得られた成果と当初目標との比較

当初目標としていた化合物の解析は計画通り実施することができた。想定以上に解析が難航した化合物もあ

るが、COSY, HSQC, HMBC, TOCSY などの 2 次元 NMR の手法なども駆使することで、目標を達成した。さらに、NMR を用いた糖鎖や糖脂質のコンフォメーション解析にも着手し、予備的ではあるが興味深い結果を得ることに成功した。今後ここで得られた知見を基盤として、さらに研究を発展させることができると期待している。

成果発表

該当なし

(学会発表, 論文執筆はこれからです)

今後の展開

本研究で実施した複雑構造を持つ糖鎖の解析は、汎用性が高く、今後、さまざまな糖鎖の構造解析に利用できる。加えて、糖鎖に限らず、さまざまな複雑天然物の構造解析にも利用可能である。また本研究では、糖鎖や糖脂質の水溶液中、脂質二重膜中でのコンフォメーション解析も実施した。これらの研究は、まだまだ発展途上であるが、本研究が契機となり、NMR を用いた生物活性物質の機能発現の分子基盤解明へのアプローチが発展することが期待できる。

3. 社会・経済への波及効果の見通し

今回、解析した複合糖質は、免疫制御機能や抗腫瘍活性を持つ化合物である。本研究によりこれらの化合物の構造を決定できたことで、これらの化合物の医薬品利用の展望が開けた。巨大な複合糖質の構造解析法の確立は、天然から単離できる活性化合物の構造決定にも重要であることは言うまでもない。また、我々が合成した化合物の機能が明確になったことで、これらの化合物を基盤とした医薬品開発に向けた構造展開が可能となり、実用への道が開けた。

4. 利用における感想(改善要望等を含む)

遠隔測定時にサポートして頂けるスタッフが配置されており、利用しやすい環境である。

5. 今後の NMR プラットフォームに対する期待

- ・最先端機器の開放。
- ・最先端測定法のレクチャーなど実験サポート
- ・測定に関する技術相談

6. 成果公開延期の希望の有無

() あり : (○) なし

「あり」の場合理由:

7. その他

8. 利用施設

理化学研究所

溶液 900MHz

利用期間 1: 2024 年 9 月 17 日~2024 年 9 月 24 日

大阪大学

溶液 950MHz

利用期間 1: 2025 年 11 月 12 日～2025 年 11 月 19 日

9. その他の利用施設