助成番号　210497

５－２

研 究 成 果 報 告 書

研究テーマ（和文）	オンデマンドな糖鎖認識を可能にする DNA 模倣オリゴマーの創製		
研究テーマ（英文）	Creation of DNA mimetic oligomers aiming to on-demand sugar chain recognition		
研究期間	2021年 ～ 2022 年	研究機関名　富山大学	
研究代表者	氏名	（漢字）	大石 雄基
		（カタカナ）	オオイシ ユウキ
		（英文）	Yuki Ohishi
	所属機関・職名		富山大学　学術研究部　薬学・和漢系・助教
共同研究者 ＊２名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に３人目以降を追記してください。	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		
	氏名	（漢字）	
		（カタカナ）	
		（英文）	
	所属機関・職名		

概要（600 字～800 字程度にまとめてください。）

糖鎖は新たな創薬ターゲットとして注目されているが，その研究は未開拓である。糖鎖は水和されやすいだけでなく，高次構造が柔軟であるため，糖鎖と強力に会合する人工分子を 1 から設計することは難しい。また，糖鎖の化学構造は類似性が高いため，会合の選択性を制御することも困難である。そこで本研究では，糖鎖を標的とした医薬品の創出を目指し，糖鎖と強力かつ選択的に会合する人工分子の開発を行った。具体的には，糖認識部位を有するモノマーを DNA と同じホスホジエステル結合で連結したオリゴマーを設計した。本オリゴマーは糖鎖と多点で相互作用することで水中での強力な会合が実現できると期待された。

Meggers らが報告した人工核酸 GNA (*JACS*, **2005**, *127*, 4174) の構造を利用し，糖認識部位にベンゼン環を導入したホモオリゴマーの合成を検討した。オリゴエチレングリコール鎖やトリアゾール骨格を組み込んだ数種のモノマーのアミダイト体は 3~4 ステップの経路で合成できた。合成したアミダイト体を用いてホスホロアミダイト法による固層合成を行い，5~10 量体のホモオリゴマーを合成した。合成したオリゴマーと各種糖鎖との会合を等温滴定型カロリメトリーで評価したところ，グリコーゲンに対する親和性が確認できた。

今後の展望として，糖認識部位の種類を拡張したオリゴマーの合成と評価を進める計画でおり，まずは現在課題となっているオリゴマーの合成収率の改善を図る。現在合成しているオリゴマーはジメトキシトリチル基を脱保護した後の安定性が低く，精製時にも分解が起きてしまう。固層合成の最後に導入するモノマーのジメトキシトリチル基をエチレングリコール鎖に変更することで，脱保護せずに糖認識が可能なオリゴマーを合成することを計画している。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ﾍﾟｰｼﾞ	

英文抄録（100 語～200 語程度にまとめてください。）

Glycans are attracting attention as a new target for drug discovery, but their research remains unexplored. It is difficult to design artificial molecules that strongly bind to glycans because glycans are not only hydrated but also flexible. In addition, the chemical structure of glycans is similar, making it difficult to control the selectivity of the binding. In this study, we aimed to develop artificial molecules that strongly and selectively bind to glycans. We designed oligomers consisting of monomers with sugar recognition sites linked by phosphodiester bonds, which are the same as those in DNA. We expected that the oligomers would interact with glycans at multiple points to realize strong binding.

We attempted to synthesize homo-oligomers with a benzene ring at the sugar recognition site using the structure of artificial nucleic acid GNA (*JACS*, **2005**, *127*, 4174) reported by Meggers et al. Amidites of several monomers incorporating oligoethylene glycol chains and triazole moieties were synthesized. The synthesized amidites were subjected to solid-layer synthesis by the phosphoramidite method, and homo-oligomers were synthesized. The binding of the synthesized oligomers to various glycans was evaluated by isothermal titration calorimetry, and the affinity for glycogen was confirmed.