

精密な構造を持つ生体分子認識性の糖鎖高分子の開発

(九大院工) 三浦 佳子

Development of Well-defined Glycopolymers with Molecular Recognition Ability (*Graduate School of Engineering, Kyushu University*) Yoshiko Miura,

Since living organisms are complex and precise molecular systems, which are supported by interactions between biomacromolecules. The interactions between biomacromolecules are based on multivalent effects, which are a combination of a number of weak interactions. The multivalent effects are controlled by the precise structure of the biomacromolecule. If the similar precise molecular structures of biopolymers are realized by the synthetic polymers, it is expected to control the interaction with biomacromolecules. In my study, glycopolymers (polymers with sugar side chains), which show particularly remarkable multivalent effects, were studied for the development of molecular systems to their application as biofunctional materials.¹

Saccharides are interacted with sugar recognition proteins, which usually have multiple structures. Sugar recognition sites in proteins are regularly arranged, and the bio-interactions are strictly controlled. Block copolymers, multi-block copolymers, star polymers, cyclic polymers, and nanogels of glycopolymers were prepared using a precise polymer synthesis method based on controlled radical polymerization. The design and control of biological interactions were achieved by controlling the spatial arrangement of sugars and other functional groups. Those glycopolymers are suitable for interaction with sugar recognition proteins. Since molecular recognition of saccharides is involved in many diseases, those results lead to fundamental knowledge of biofunctional materials and macromolecular medicine through the precise glycopolymers.

Keywords : Glycopolymers; Controlled polymerization, Nanogels, Molecular Recognition

生命体は複雑かつ精密な働きをした分子システムで、その根幹を生体高分子間の相互作用が支えている。生体高分子間の相互作用は多数の弱い相互作用が組み合わせられた、多価効果によって特異的で強い結合が達成されている。生体の分子認識は生体高分子が精密な構造を有し、種々の官能基を精密に空間配置することによって制御している。生体高分子の精密な構造や分子認識能を模倣することができれば、生体が発揮しているのと同じような生体分子認識性を発揮することができる。

生体分子認識が多価効果によっているため、ナノメートルサイズの大きな反応場が必要であり、天然系では生体高分子による反応場が用いられている。そして、原理的には合成高分子でもナノメートルオーダーの反応場を形成することができる。ペプチド(タンパク質)や核酸は、メリフィールドの固相合成法が良く発達し、自由で精密な設計が可能であり、デノボデザインによる合目的な合成分子システムを設計することができる。従来の高分子合成においては、高分子の分子量や配列の制御は困難であったが、近年、合成高分子の化学は各段に進歩して、生体高分子の合成にも迫るような、分子配列、構造の制御が可能になってきた。本研究では、精密な合成高分子合成法を基礎として、生体分子認識作用の制御を行った。

多価効果は、生体分子認識増強の重要な原理である。特に糖鎖-タンパク質間の相互作用において多価効果の発現は顕著である。高分子の側鎖に糖鎖を結合させた、“糖鎖高分子”は多価効果に基づく大きな分子認識能を発揮する。¹ 本研究では、糖鎖高

分子の合成に精密制御ラジカル重合を活用して高分子の分子認識能の制御を行い、分子認識能の設計、生体機能材料、高分子医薬の展開について検討した。

(1) 制御ラジカル重合による糖鎖高分子の分子配列と分子認識性の制御

糖鎖を側鎖に有するモノマーの合成を行い、制御ラジカル重合によって、糖鎖高分子を調製し、糖鎖を含む官能基の空間配置の制御を行った。制御ラジカル重合の手法としては主に、可逆的付加開裂連鎖移動 (RAFT) 重合法を用い、分子量の制御、ブロック共重合体およびマルチブロック共重合体の合成、特殊形状高分子の合成を行った。² 糖鎖を認識する糖認識タンパク質 (レクチン) は、明確な構造と対称的な形状および、複数の糖鎖結合部位を有している。制御ラジカル重合による糖鎖の空間配置の制御によって、タンパク質に対する糖鎖の結合数や結合定数の制御、すなわち糖鎖高分子の生体分子認識能を制御できることを示した。例えば、糖認識タンパク質の糖結合サイトの長さや合成高分子の分子鎖長には明確な相関があり、分子鎖長やシーケンスの制御によって生体間相互作用を制御することができた。³ さらには、高分子の主鎖構造や側鎖の運動性が生体間相互作用に与える影響について、分光解析や熱力学解析を行い、分子認識性の合成高分子を自由に設計するための基礎的な知見を得た。

(2) 糖鎖高分子による高分子医薬創製に関する検討

糖鎖-タンパク質の相互作用は種々の疾病に関わっており、精密な糖鎖高分子によって生理活性糖の働きを制御し、高分子医薬としての作用を検討した。重合性の硫酸化糖鎖を合成、重合し、グリコサミノグリカンの働きを取り入れた合成高分子を調製した。硫酸化糖鎖高分子は、糖鎖密度、分子鎖長によってタンパク質との相互作用を制御することができ、例えばアミロイドβの生成阻害、凝集抑制、細胞成長因子との結合といった作用を示した。⁴ 硫酸化糖鎖高分子を用いたナノゲルにおいては、癌細胞の血管新生の働きを阻害した。⁵ また、顕著な生理活性を示す糖鎖高分子として、シアリルオリゴ糖を有する糖鎖高分子の調製を行った。シアリルオリゴ糖は、インフルエンザウイルスの感染に関わっており、糖鎖高分子によって感染を阻害できる。感染に関与するタンパク質、ヘマグルチニンに対して、適切な分子鎖長によって複数の結合を作り、高密度な糖鎖を配置させた糖鎖高分子が優れた阻害能を発揮した。また、ヘマグルチニンが三角形の形状を持つことから、3本鎖の高分子を設計することで、効率的な阻害能を発揮することができた。⁶

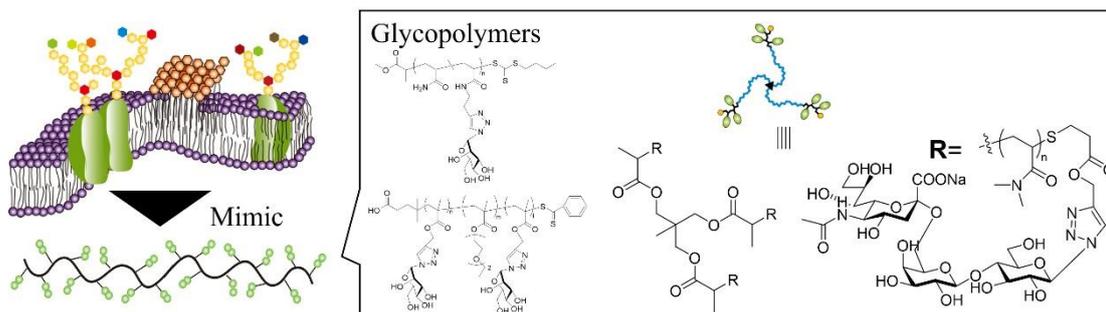


Figure 1 Concept of glycopolymers as glycoclusters and examples of glycopolymers via controlled polymerization.

1) *Chemical Reviews*, **2016**, 116, 1673. 2) *Chem Commun*, **2018**, 54, 84. 3) *Biomacromolecules*, **2021**, 22, 3119. 4) *Bull Chem Soc Jpn*, **2010**, 83, 1004. 5) *Nature Chem*, **2017**, 9, 715. 6) *Biomacromolecules*, **2021**, 23, 1232.