

多様な糖鎖をもつエリスロポエチンの合成研究

(阪大院理化学専攻¹・阪大院理 PRC²) ○森口 達也¹、中村 大地¹、Jui Wu¹、真木 勇太^{1,2}、岡本 亮^{1,2}、梶原 康宏^{1,2}

Synthetic study of erythropoietins with diverse *N*-glycans (¹*Dept. Chem., Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.*, ²*PRC, Grad. Sch. Sci., Osaka Univ.*) ○Tatsuya Moriguchi¹, Daichi Nakamura¹, Jui Wu¹, Yuta Maki^{1,2}, Ryo Okamoto^{1,2}, Yasuhiro Kajihara^{1,2}

N-Glycans of glycoproteins show a structural diversity including sialylation pattern, repeating of lactosamine units, and addition of core-fucose. Although the glycan structures are known to be important for biological activity of glycoproteins, the functions of these oligosaccharides at molecular level are not well understood. In this research, we have been investigating the efficient synthetic method of several erythropoietin (EPO) glycoforms having homogenous *N*-glycans. We will present a detail of our new glycopeptide synthesis using a liquid-phase coupling strategy.

Keywords : glycoprotein; erythropoietin; complex-type glycan; poly-lactosamine

糖タンパク質上の複合型糖鎖にはシアリル化様式、ラクトサミンの反復、またコアフコースの有無など、構造的な多様性が見られる。本研究ではこれらの多様な糖鎖修飾が糖たんぱく質の機能に与える影響を調べるために、貧血治療薬として知られるエリスロポエチン(EPO)を対象に、様々な糖鎖構造を導入した EPO の精密合成を検討している。

EPO は 166 のアミノ酸からなる糖タンパク質であり、3 本の N 型糖鎖を持つ。今回我々は、83 位の糖鎖が EPO の活性に大きく影響するという過去の報告を参考に^{1,2}、83 位に様々な糖鎖を導入した EPO の合成を検討することにした。EPO は 6 つのセグメントに分割し、Native Chemical Ligation によって連結した全長をフォールディングすることで合成できると考えた。まず、多様な糖鎖構造を導入することとなる、79-97 位の糖ペプチド合成から検討した。固相合成により、79-82 位に相当するペプチド (5)、および、84-97 位に相当するペプチド (2) を合成した。さらに、鶏卵から得られるアシアロ糖鎖アスパラギン (1) との液相での縮合反応により 9 糖からなるアシアロ糖鎖を含んだ糖ペプチド (6) を効率的に得た。現在、糖転移酵素を用いて合成した糖ペプチドのさらなる誘導化を検討しており、本発表ではこれら詳細について述べる。

1. M. Murakami, *et al.*, *Sci. Adv.* **2016**, 2, e1500678.

2. Y. Maki, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 20671–20679.

