

Design of the Synthetic Polymer Ligands Carrying Glycounits for Controlling the Interaction with the Influenza Virus

長尾, 匡憲

<https://hdl.handle.net/2324/2236183>

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (工学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏 名 : 長尾 匡憲

論 文 名 : Design of the Synthetic Polymer Ligands Carrying Glycounits for Controlling the Interaction with the Influenza Virus
(インフルエンザウイルスとの相互作用制御に向けた
糖鎖を含む合成高分子リガンドの設計)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

合成高分子はナノメートルオーダーのサイズを有しており、様々な官能基を側鎖に導入することで新たなナノマテリアルの創成につながる材料である。近年、制御重合法の開発によって分子量やブロック配列といった構造が比較的定まった合成高分子が設計されてきた。なかでも使用できるモノマーの汎用性の高さから、活性種としてラジカルを用いる“リビングラジカル重合”と呼ばれる手法が広く使用されている。ナノオーダーの構造を設計して合成高分子の機能を制御することにより、合成高分子のナノマテリアルとしての可能性を広げることができる。本研究ではとくに合成高分子の機能として「生体高分子との結合」に着目した。生体内でリガンドとしてはたらく“糖鎖”を合成高分子の側鎖に導入し、「生体分子に対する合成高分子リガンド」の開発を目指した(糖鎖高分子)。糖鎖は細胞表面に複合糖質として存在し、決まったタンパク質と結合することでウイルスの感染のような生理現象に関与している。糖鎖の標的であるウイルスのような生体分子とより強く結合する糖鎖高分子は、新たなウイルス阻害剤やバイオセンサーの開発につながる。これまで糖鎖高分子の高分子構造の違いが標的分子との結合に与える影響は調べられてきたが、その多くはモデルタンパク質を用いたものであった。本研究ではリビングラジカル重合のなかでも RAFT 重合を用いて実際に様々な構造の糖鎖高分子を合成し、生医学的にも重要な標的であるインフルエンザウイルスとの相互作用評価を行った。制御重合法でナノオーダーの高分子構造をよく定義することにより、「標的分子と強く結合する」という機能を自在に制御することはナノマテリアルとしての合成高分子の発展に貢献する。

第2・3章では、インフルエンザウイルスと特異的に結合する三糖類(sialyllactose)を側鎖にもつ糖鎖高分子の合成を目指した。その際、側鎖の密度や高分子自体の長さといった要素を設計するため、先に高分子主鎖を重合し後から糖鎖を側鎖に導入する手法を用いた(“post-click” chemistry)。糖鎖の導入には高収率かつ選択性の高い化学反応であるアジド-アルキン環化反応を採用した。そのためまずアルキンを有するモノマーを合成・重合し、アジド基を有する sialyllactose を上記の反応によって高分子側鎖として導入した。既往の報告にあったアルキンを有するモノマーではラジカル重合が進行しなかったため、新たな類縁体を合成し重合した。新たなモノマーは良好なラジカル重合特性を示し、アクリルアミドとの共重合によって様々なアルキン密度をもつ高分子主鎖が得られた。続いてアジド-アルキン環化反応により側鎖のアルキンに100%の反応収率で糖鎖を修飾した。結果として様々な糖鎖密度をもつ糖鎖高分子が得られ、インフルエンザウイルスと結合する高分子の構造制御の手法が確立された。

第4章では確立された合成手法を用いて様々な構造をもつ糖鎖高分子を合成し、インフルエンザウイルスとの相互作用を評価した。構造の要素として高分子1分子中の (i) 糖鎖の密度および (ii) 高分子長さ、の二つに着目した。Sialyllactose を側鎖にもつ糖鎖高分子はインフルエンザウイルスと結合し、さらに上記の構造の違いで異なる相互作用の強さを示した。同じ高分子長さで異なる糖鎖密度をもつ高分子のウイルスに対する結合は、密度が70%のものが最も強かった。糖鎖の密度が高くなるにつれ結合は強くなると予想されたが、糖側鎖の立体障害も同時に大きくなり結合に不利であるため70%の密度が結合に最適であると考えられた。また同じ糖鎖密度で異なる高分子長さ (25, 50 および 100 量体) を比較すると、100 量体のものが最も強く結合した。これは十分に長い構造の高分子がウイルス表面の糖結合タンパク質 (ヘマグルチニン) の3つの糖結合部位のうち、2カ所と同時に結合できたためと考えられる。多点での結合により全体の相互作用が強くなるこの現象は“糖クラスター効果”と呼ばれており、インフルエンザウイルスとのより強い結合のためには多点での結合が重要であることがわかった。

ここまでの章において、インフルエンザウイルスとの強い結合のためにはヘマグルチニンの3つの結合部位に対して多点で結合することが重要だとわかった。ヘマグルチニンの糖結合部位はちょうど、正三角形として見たときの頂点に配置されている。第5章ではこの構造に合わせて、3本の高分子鎖をもつ星型糖鎖高分子を合成し強い結合を期待した。糖鎖の空間配置を制御するため、異なる高分子長さをもつ星型糖鎖高分子を合成し、ウイルスとの相互作用を評価した。結果として高分子の溶液中での直径がヘマグルチニンの糖結合部位の距離に近いものほど強く相互作用した。また理論式から何点で結合しているかを見積もった結果、最適な高分子長さをもつ星型糖鎖高分子はヘマグルチニンとおおよそ3点で結合していることが示された。これらより、高分子の構造を設計することで目的とする高分子の機能制御が達成された。

本研究では制御重合の一つであるリビングラジカル重合技術により糖鎖高分子の構造を任意に設計し、インフルエンザウイルスのもつタンパク質であるヘマグルチニンとの「結合」という機能を制御することを試みた。まず結合に必要な糖鎖をもつ高分子の精密合成の手法を確立し、続いて線形高分子が強い結合を発揮するための構造条件を明らかにした。この知見を踏まえ、ヘマグルチニンタンパク質の構造に対して最適な高分子設計である星型糖鎖高分子の合成を行い、設計通りの機能発現を達成した。つまり合成高分子の構造を制御し天然の生体高分子のように定まった構造を実現することで、設計した機能を発現させることを達成した。この研究で得られた結果や知見は、糖鎖高分子を用いたウイルス阻害剤の開発ならびに広義には合成高分子のナノマテリアルとしての発展に貢献する。