

Title	Synthesis and functional evaluation of glycodendrimers as high-affinity ligands by mimicking the multivalent interaction
Author(s)	Farabi, Kindi
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77591
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Kindi Farabi)

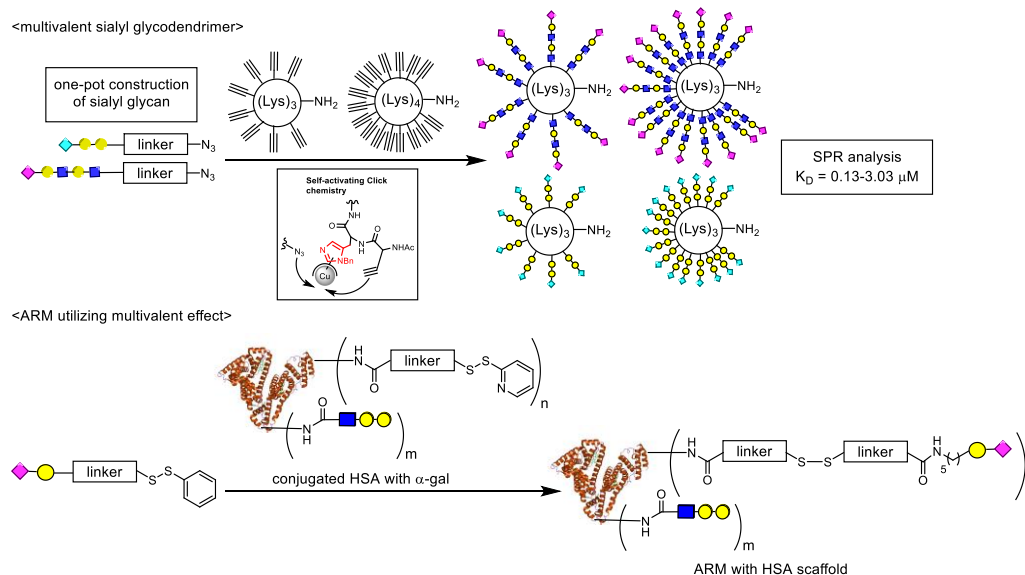
Title

Synthesis and functional evaluation of glycodendrimers as high-affinity ligands by mimicking the multivalent interaction
(多価効果を利用した高親和性糖鎖デンドリマーリガンドの合成と機能評価)

Abstract of Thesis

Multivalent interaction plays a crucial role on biological system. Influenza virus recognizes sialyl glycan on host cell by hemagglutinin (HA). This interaction is also enhanced by multivalent effect. Here, the author developed multivalent molecules targeting influenza virus. The author used glycodendrimers because they can display a large number of glycans in homogeneous manner.

The author achieved efficient synthesis of sialyl trisaccharide using one-pot synthesis. Sialyl trisaccharide and sialyl pentasaccharide were used for preparation of glycodendrimer. Self-activating Cu catalyzed click chemistry was applied for conjugation of glycan with poly lysine dendrimer core to give desired compounds in excellent yield (>90%). 8-mer and 16-mer glycodendrimers showed high affinity to HA ($K_D = 0.13\text{--}3.03 \mu\text{M}$). Synthesis of antibody-recruiting molecules (ARM) using multivalency was investigated. ARM consist of TBT (target-binding terminus) and ABT (antibody-binding terminus). Although conjugation between sialyl glycodendrimer (TBT) and α -gal dendrimer (ABT) did not proceed, the author achieved the synthesis of ARM using HSA as scaffold. Multivalent material using HSA as scaffold have been reported to show high affinity. Thus, synthesized HSA conjugate is expected to function as an effective ARM.



論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Kindi Farabi)			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	深瀬 浩一
	副 査	教授	梶原 康宏
	副 査	教授	北條 裕信

論文審査の結果の要旨

学位申請者は、糖鎖クラスターを利用したインフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)によるシアル酸含有糖鎖の認識の解析と免疫療法への応用について研究を行った。インフルエンザウイルスの感染は、細胞膜上のシアル酸にウイルスの HA 蛋白質が結合することにより開始される。このため、シアル酸含有化合物はウイルス感染防止薬として期待される。一般に糖鎖認識タンパク質であるレクチンの個々の糖鎖認識ドメイン(CRD)と糖鎖の結合力は弱く、シアル酸と HA の相互作用も弱い。そこで、学位申請者は、糖鎖デンドリマーの多価効果を利用して親和性を増強させることで、インフルエンザの感染を抑止することを目指し、シアル酸を末端に持つ糖鎖デンドリマーの合成とその機能について解析を行った。

シアル酸の α -グリコシド結合の形成は、3位に隣接基関与を行うための官能基がないために困難であり、これまで多くの研究がなされてきた。学位申請者は、当該研究室で開発されたシアル酸5位のフタル保護基の効果とニトリル溶媒効果を利用した α -シアリル化法を利用して、ワンポットでアジドリンカー部を有するシアリル3糖を合成した。さらにアルキンを有するリジンデンドリマーとのクリック反応により、8個ならびに16個のシアリル糖鎖を持つデンドリマーを得ることに成功した。合成したシアル酸デンドリマーは HA と強く結合し、新規ウイルス感染抑止薬のリード化合物としての可能性を示唆した。

さらに、免疫療法への展開を目指し、Antibody Recruiting Molecule (ARM)として、自然抗体のリガンドである α -gal エピトープとシアル酸含有糖鎖複合体の合成について検討した。ヒトは α -gal エピトープに対する IgG 抗体 (抗 Gal 抗体) を豊富に有しており、この複合体はインフルエンザウイルスに作用して、抗 Gal 抗体をインフルエンザウイルスにリクルートすることにより、抗ウイルス作用を示すことが期待される。 α -gal エピトープ (3糖) の効率合成とデンドリマーの合成に成功し、シアル酸含有デンドリマーとの複合化について検討した。一方、ヒト血清アルブミンに α -gal エピトープ (3糖) とシアリル糖鎖 (2糖) を導入することにより、新規 ARM の合成に成功した。

以上の成果は糖質科学の発展に貢献するものである。

よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。