

有用糖質の合成と構造活性相関研究による糖鎖医薬創製への挑戦

(慶大理工¹) 高橋 大介¹

Synthesis of Useful Carbohydrates and Structure-Activity Relationship Studies Toward the Creation of Carbohydrate-Based Drug (¹*Faculty of Science and Technology, Keio University*)
○Daisuke Takahashi¹

1,2-*cis* Glycosides are found in many biologically active natural products, pharmaceuticals, and highly functional materials. Therefore, there is an urgent need to elucidate the precise biological roles and structure-activity relationships (SAR) of these glycosides to create new lead compounds for pharmaceutical and functional materials, especially in the SDGs era. In this presentation, the total synthesis of the mannosylerythritol lipid (MEL) library using our organoboron-catalyzed 1,2-*cis*-stereoselective glycosylation, named boron-mediated aglycon transfer (BMAD), will be presented. Next, SAR studies on the recovery effects on damaged skin cells, selective cytotoxicity against human cancer cells, and antibacterial activity against Gram-positive bacteria are presented. In addition, the construction of a prediction model for the antibacterial activity of MELs by combining the obtained SAR data with machine learning is presented. Furthermore, recent research into the creation of anti-SARS-CoV-2 agents focused on the naturally occurring sulfated polysaccharide fucoidan will also be introduced.

Keywords : Carbohydrate; Structure-Activity Relationship; Antibacterial Activity; Machine Learning; Mannosylerythritol Lipid

1,2-*cis* グリコシドは、天然生物活性分子や医薬品、機能性材料として数多く存在している。そのため、これら 1,2-*cis* グリコシドの活性発現機構や構造活性相関を解明し、新たな医薬品のリード化合物や高機能性マテリアルを創出することが、SDGs の観点からも急務である。本講演では、まず、当研究室で開発したホウ素媒介アグリコン転移 (BMAD) 反応¹⁾を用いたマンノシルエリスリトールリピッド (MEL) ライブラリーの全合成²⁾について紹介する。次に、肌荒れ改善活性、ヒト癌細胞に対する選択的細胞毒性、及びグラム陽性菌に対する抗菌活性に関する構造活性相関研究 (SAR)³⁾について紹介する。続いて、得られた SAR のデータと機械学習を組み合わせた MELs の抗菌活性予測モデルの構築について紹介する。さらに、天然硫酸化多糖フコイダンに着目した新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染阻害剤の創製研究⁴⁾に関する最近の成果についても紹介したい。

1) Review: Takahashi, D.; Toshima, K. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2022**, 82, 79-105.

2) Nashida, J.; Nishi, N.; Takahashi, Y.; Igarashi, M.; Hayashi, C.; Takahashi, D.; Toshima, K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 7281-7289.

3) (a) Kondo, T.; Yasui, C.; Banno, T.; Asakura, K.; Fukuoka, T.; Ushimaru, K.; Koga, M.; Minamikawa, H.; Saika, A.; Morita, T.; Takahashi, D.; Toshima, K. *ChemBioChem* **2022**, 23, e202100631. (b) Meng, J.; Yasui, C.; Shida, M.; Toshima, K.; Takahashi, D. *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202401319.

4) Sugimoto, A.; Koike, T.; Kuboki, Y.; Komaba, S.; Kosono, S.; Aswathy, M.; Anzai, I.; Watanabe, T.; Toshima, K.; Takahashi, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* e202411760.