

Title	生物活性糖質固定化ダイヤモンド電極による病原体検出センサーの開発
Sub Title	Pathogen sensor based on boron-doped diamond (BDD) electrode terminated with biologically active carbohydrates
Author	高橋, 大介(Takahashi, Daisuke)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>細胞表面の糖質は、様々なウイルスや病原菌の感染に深く関与している。例えば、インフルエンザウイルス (IFV) やコロナウイルス (MERS/SARS-CoV) は、宿主細胞上のシアロ糖鎖と相互作用することで感染し、出芽の際、IFVは、シアロ糖鎖を加水分解することで感染拡大することが知られている。さらに近年、インフルエンザやCOVID-19等の新興感染症が世界中で猛威を奮っており、標的病原体を高感度かつ簡便に検出する新規デバイスの開発が求められている。そこで本研究では、病原体感染に関与する生物活性糖質を固定化したホウ素ドーパダイヤモンド (BDD) 電極を用いて、これらを電気化学的に、高感度・簡便に検出可能にする新規病原体センサーの開発を目的とし研究を行った。</p> <p>本研究の初年度である2019年度において、我々は、BDD電極上にO-アリールシアロシドを固定化した新規IFV検出センサーの開発に成功したが、既往のセンサーと比較して低感度であることが分かった。そこで本年度は、上記センサーの高感度化およびIFV以外の病原体を標的とした応用研究を目的として行った。まず、IFVと反応するO-アリールシアロシド部位を複数束ねた dendrimer 型糖化合物の合成を検討し、中間体の合成まで達成した。次に、SARS-CoV-2検出センサーの開発を目的とし、硫酸化オリゴ糖のデザイン・合成、及びSARS-CoV-2のSタンパク質に対する結合活性を指標とした構造活性相関研究を行った。その結果、ある種の硫酸化オリゴ糖がSARS-CoV-2 Sタンパク質に対して結合活性を有することを初めて見出した。現在、この硫酸化糖鎖をBDD電極上に固定化した新規SARS-CoV-2検出センサーの開発に取り組んでいる。この他、病原性大腸菌O1に含まれる特異な糖鎖構造の合成に取り組み、その化学合成に初めて成功した。</p> <p>Carbohydrates on cell surfaces play crucial roles in viral and pathogenic infections. For instance, while influenza virus (IFV) infection cycle starts with the interaction with sialoside receptors on the host cell surface, when progeny IFV releases from the host cell, influenza virus-neuraminidase (IFV-NA) on the virions cleaves off sialic acid from glycans on the host cell. Recently, emerging infectious diseases including influenza and COVID-19 have been raging all over the world. Therefore, development of the specific and sensitive devices that can detect the target viruses and pathogens is highly desirable. In this context, we conducted the research with aim to develop a new pathogen sensor based on the boron-doped diamond (BDD) electrode terminated biologically active glycosides.</p> <p>In the first year of this research, 2019, we successfully developed a O-aryl sialoside terminated BDD electrode as a potential for novel IFV sensor. However, the sensitivity was found to be lower than the conventional one. Based on these findings, in this year, the study with aim to 1) improve the sensitivity of the above IFV sensor and to 2) develop other pathogen sensors were investigated. Initially, we examined the synthesis of dendrimeric compounds with multiple O-aryl sialoside moieties that react with IFV, and achieved the synthesis of intermediates. Next, to develop SARS-CoV-2 sensor, we design and synthesis of sulfated oligosaccharides, and conducted structure–activity relationship study based on the affinity to SARS-CoV-2 S protein. As the results, it was found, for the first time, that a certain sulfated oligosaccharide has binding affinity against SARS-CoV-2 S protein. We are currently developing a novel SARS-CoV-2 sensor based on the BDD electrode terminated the sulfated oligosaccharide. In addition, we have succeeded in the first chemical synthesis of a unique glycan structure derived from pathogenic E. coli O1.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000009-20200030

研究代表者	所属	理工学部	職名	准教授	補助額	1,356 千円
	氏名	高橋 大介	氏名（英語）	Daisuke Takahashi		
研究課題（日本語）						
生物活性糖質固定化ダイヤモンド電極による病原体検出センサーの開発						
研究課題（英訳）						
Pathogen sensor based on boron-doped diamond (BDD) electrode terminated with biologically active carbohydrates						
研究組織						
氏名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
高橋大介 (Daisuke Takahashi)		理工学部・応用化学科・准教授				
松原輝彦 (Teruhiko Matsubara)		理工学部・生命情報学科・准教授				
山本崇史 (Takashi Yamamoto)		理工学部・化学科・専任講師				
1. 研究成果実績の概要						
<p>細胞表面の糖質は、様々なウイルスや病原菌の感染に深く関与している。例えば、インフルエンザウイルス (IFV) やコロナウイルス (MERS/SARS-CoV) は、宿主細胞上のシアロ糖鎖と相互作用することで感染し、出芽の際、IFV は、シアロ糖鎖を加水分解することで感染拡大することが知られている。さらに近年、インフルエンザや COVID-19 等の新興感染症が世界中で猛威を奮っており、標的病原体を高感度かつ簡便に検出する新規デバイスの開発が求められている。そこで本研究では、病原体感染に関与する生物活性糖質を固定化したホウ素ドーパダイヤモンド (BDD) 電極を用いて、これらを電気化学的に、高感度・簡便に検出可能にする新規病原体センサーの開発を目的とし研究を行った。</p> <p>本研究の初年度である 2019 年度において、我々は、BDD 電極上に O-アリアルシアロシドを固定化した新規 IFV 検出センサーの開発に成功したが、既往のセンサーと比較して低感度であることが分かった。そこで本年度は、上記センサーの高感度化および IFV 以外の病原体を標的とした応用研究を目的として行った。まず、IFV と反応する O-アリアルシアロシド部位を複数ねた dendrimer 型糖化合物の合成を検討し、中間体の合成まで達成した。次に、SARS-CoV-2 検出センサーの開発を目的とし、硫酸化オリゴ糖のデザイン・合成、及び SARS-CoV-2 の S タンパク質に対する結合活性を指標とした構造活性相関研究を行った。その結果、ある種の硫酸化オリゴ糖が SARS-CoV-2 S タンパク質に対して結合活性を有することを初めて見出した。現在、この硫酸化糖鎖を BDD 電極上に固定化した新規 SARS-CoV-2 検出センサーの開発に取り組んでいる。この他、病原性大腸菌 O1 に含まれる特異な糖鎖構造の合成に取り組み、その化学合成に初めて成功した。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Carbohydrates on cell surfaces play crucial roles in viral and pathogenic infections. For instance, while influenza virus (IFV) infection cycle starts with the interaction with sialoside receptors on the host cell surface, when progeny IFV releases from the host cell, influenza virus-neuraminidase (IFV-NA) on the virions cleaves off sialic acid from glycans on the host cell. Recently, emerging infectious diseases including influenza and COVID-19 have been raging all over the world. Therefore, development of the specific and sensitive devices that can detect the target viruses and pathogens is highly desirable. In this context, we conducted the research with aim to develop a new pathogen sensor based on the boron-doped diamond (BDD) electrode terminated biologically active glycosides.</p> <p>In the first year of this research, 2019, we successfully developed a O-aryl sialoside terminated BDD electrode as a potential for novel IFV sensor. However, the sensitivity was found to be lower than the conventional one. Based on these findings, in this year, the study with aim to 1) improve the sensitivity of the above IFV sensor and to 2) develop other pathogen sensors were investigated. Initially, we examined the synthesis of dendrimeric compounds with multiple O-aryl sialoside moieties that react with IFV, and achieved the synthesis of intermediates. Next, to develop SARS-CoV-2 sensor, we design and synthesis of sulfated oligosaccharides, and conducted structure-activity relationship study based on the affinity to SARS-CoV-2 S protein. As the results, it was found, for the first time, that a certain sulfated oligosaccharide has binding affinity against SARS-CoV-2 S protein. We are currently developing a novel SARS-CoV-2 sensor based on the BDD electrode terminated the sulfated oligosaccharide. In addition, we have succeeded in the first chemical synthesis of a unique glycan structure derived from pathogenic E. coli O1.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
*T. Yamamoto, T. Saitoh, Y. Einaga, *S. Nishiyama	Anodic Oxidation of Phenols: A Key Step for the Synthesis of Natural Products	Chem. Rec. in press. (DOI: 10.1002/tcr.202100032) (Personal Account)	2021年3月21日			
K. Uchiyama, *T. Yamamoto, *Y. Einaga	Fabrication and Electrochemical Properties of Boron-Doped SiC	Carbon, 2021, 174, 240-247.	2020年12月8日			
N. Nishi, K. Seki, *D. Takahashi, *K. Toshima	Synthesis of a Pentasaccharide Repeating Unit of Lipopolysaccharide Derived from Virulent E. Coli O1 and Identification of a Glycotope Candidate of Avian Pathogenetic E. Coli O1	Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 1789-1796.	2020年10月30日			

S. Tomita, M. Tanaka, M. Inoue, K. Inaba, *D. Takahashi, *K. Toshima	Diboron-Catalyzed Regio- and 1,2-cis- α -Stereoselective Glycosylation of trans-1,2-Diols	J. Org. Chem. 2020, 85, 16254-16262.	2020年10月14日
小池樹, 加藤颯, 山本崇史, 松原輝彦, 栄長泰明, 佐藤智典, 高橋大介, 戸嶋一敦	O-アリーールシアロシド固定化ダイヤモンド電極によるインフルエンザウイルス検出センサーの開発	日本化学会第101回春季年会	2021年3月22日 (WEB)
内山和樹, 山本崇史, 栄長泰明	ホウ素ドーブ SiC 薄膜の作製と電気化学特性の評価	第34回ダイヤモンドシンポジウム	2021年1月13日 (WEB)
小池樹, 加藤颯, 山本崇史, 松原輝彦, 栄長泰明, 佐藤智典, 高橋大介, 戸嶋一敦	シアロシド固定化ダイヤモンド電極によるインフルエンザウイルスセンサーの開発	第39回日本糖質学会年会	2020年11月21日 (誌上)
松原輝彦	【招待講演】インフルエンザウイルスの超高感度検出を可能にしたペプチド修飾ダイヤモンド電極の開発	第10回ナノカーボンバイオシンポジウム (NCBS)	2020年9月15日 (WEB)
松原輝彦, 氏江美智子, 山本崇史, 栄長泰明, 大道寺智, 中屋隆明, 佐藤智典	ペプチド固定化ダイヤモンド電極によるトリインフルエンザウイルスの超高感度検出	第30回バイオ・高分子シンポジウム	2020年7月31日 (WEB)
高橋大介	【招待講演】ホウ素触媒を用いた新規グリコシル化反応の開発と応用	第七回ケムステ V シンポジウム「有機化学の若い力」	2020年7月31日 (WEB)
T. Yamamoto	【招待講演】Boron-Doped Diamond: An Electrode Material for Electro-Organic Synthesis	8th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis (GJSE-8)	2020年4月26日 (誌上)