

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	細胞表層機能性糖鎖（ジシアル酸およびリポマンナン）を基盤とした免疫制御分子の創製
Title(English)	
著者(和文)	大平脩一
Author(English)	Shuichi Ohira
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9440号, 授与年月日:2014年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,三上 幸一,碓屋 隆雄,和田 雄二,中村 浩之,伊藤 繁和
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9440号, Conferred date:2014/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	応用化学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
学生氏名： Student's Name	大平 脩一		指導教員 (主)： 田中 浩士 准教授
			指導教員 (副)：
			Academic Advisor(sub)

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「細胞表層機能性糖鎖 (ジシアル酸およびリポマンナン) を基盤とした免疫制御分子の創製」と題し、免疫細胞機能調整分子の創製を目指し、 π -アリルニッケル錯体を開始触媒とするジシアル酸含有糖鎖高分子の合成法とその機能評価および、オリゴマンノシルホスファチジルイノシトール類縁体の合成とその機能評価について述べたものであり、全 6 章から構成されている。

第 1 章「序論」では、免疫機構の重要性と免疫シグナル制御タンパク質の創製ターゲットとしての可能性を述べ、続いて、自然免疫担当細胞である NK 細胞とマクロファージおよびそれぞれの細胞の機能発現に関わる重要なタンパク質である Siglec-7 と TLR について述べている。さらに、Siglec-7 と TLR のリガンド糖鎖であるシアル酸およびリポマンナンについて概観することにより、誘導体合成の必要性とその合成上の問題点について述べている。また、細胞表層モデルとしての糖鎖高分子の重要性とその合成法を概観することにより、その合成上の問題点を指摘するとともに、本研究の目的と意義を明らかにした。

第 2 章「 π -アリルニッケル触媒を用いたアレンのリビング配位重合を利用する糖鎖高分子合成法の開発」では、細胞制御分子の創製を目的として、アレンの配位重合による末端にアジド基を有する糖鎖高分子の合成を行った。まず、アジド基を有する π -アリルニッケル錯体を開始触媒として用いるアレンモノマーの重合により、分子量分布が小さくかつ末端にアジド基を有するグルコース、ガラクトース、マンノース、シアル酸を有する糖鎖高分子の合成に成功した。さらに、末端のアジド基を利用して蛍光標識化し、蛍光標識糖鎖高分子を合成することにより、本手法の有用性を明らかにした。

第 3 章「Siglec-7 機能制御分子の創製とその機能評価」では、Siglec-7 機能制御剤の開発を目的として、Siglec-7 のリガンドとして知られる $\alpha(2,8)$ ジシアル酸を側鎖に有する糖鎖高分子の合成を行った。その結果、 $\alpha(2,8)$ ジシアル酸の 2 つのカルボン酸がエステル化されているモノマーを用いた場合に、アレンモノマーの重合が速やかに進行することを明らかにした。さらに、末端のアジド基を利用することにより、蛍光標識化ジシアル酸含有糖鎖高分子の合成を達成した。最後に、この糖鎖高分子が、Siglec-7 の抑制性シグナルを誘導可能であることを示すことで、本手法および糖鎖高分子の有用性を明らかにした。

第 4 章「モノアシル化ホスファチジルイノシトールジマンノシド誘導体の合成とその機能評価」では、リポマンナンの構造活性相関の解明を目的とし、オリゴ糖部位の構造および脂肪鎖長を変換可能なリポマンナン誘導体の合成法の確立を行った。まず、ワンポットグリコシル化反応を鍵としたモノアシル化ホスファチジルイノシトールジマンノシドの効率的合成法の開発を達成した。さらに、脂肪鎖長および骨格を変換した計 17 種の類縁体の合成を行った。得られた類縁体の生物活性評価を行ったところ、天然型よりも短い脂肪鎖を有する誘導体が免疫誘導作用を示すことを明らかにした。

第 5 章「収束的合成法を用いたリポマンナン誘導体の合成」では、オリゴマンナン糖供与体によるリン酸を有する糖受容体へのグリコシル化によるリポマンナン誘導体の合成を検討した。まず、 α -マンノシル化反応におけるマンノース糖供与体の 2 位ヒドロキシ基の保護基の種類を検討することにより、*o*-(アジドメチル)安息香酸エステルが最も適したことを明らかにした。続いて、その結果を利用した $\alpha(2,6)$ オリゴマンナンの合成を達成した。さらに、リン酸ジエステル共存下、第一級ヒドロキシ基に対する α 選択的なグリコシル化反応の反応条件の最適化を行った。最後に、リン脂質を有するモノアシル化ホスファチジルイノシトールジマンノシド糖受容体とオリゴマンナン糖供与体のグリコシル化により、効率的にオリゴマンノシルホスファチジルイノシトール類縁体の合成を達成することにより、本手法の有用性を明らかにした。

第 6 章「結論」では、本論文を総括した。これを要するに本論文はジシアル酸を含む糖鎖高分子の効率的な合成法とリポマンナン類縁糖脂質の効率的な合成法の開発とその機能評価に関する研究成果であり、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士 (工学) の学位論文として十分価値を有するものと認められる。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note: Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : 応用化学 専攻
Department of
学生氏名 : 大平 脩一
Student's Name

申請学位 (専攻分野) : 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of

指導教員 (主) : 田中 浩士 准教授
Academic Advisor(main)

指導教員 (副) :
Academic Advisor(sub)

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

In this thesis, the development of synthetic method of glycopolymers using π -allyl nickel catalyzed living coordination polymerization and the synthesis of lipomannan derivatives for the purpose of the functional control of immunological control are described.

In chapter 1, introduction of this thesis is described.

In chapter 2, the development of synthetic method of end-functionalized glycopolymers using π -allyl nickel catalyzed living coordination polymerization is described. In order to definitize the utility of this method, glucose, galactose, mannose, sialic acid-containing end-functionalized glycopolymers were synthesized. The labeling of these glycopolymers with fluorescent dye was also described.

In chapter 3, the synthesis of $\alpha(2,8)$ disialic acid-containing fluorescent-labelled glycopolymer and its application to the functional control of known $\alpha(2,8)$ disialic acid receptor Siglec-7 were described. In order to increase the affinity with Siglec-7, $\alpha(2,8)$ disialic acid-containing fluorescent-labelled glycopolymers were synthesized by π -allyl nickel catalyzed living coordination polymerization. These glycopolymers showed strong dissociating ability against the complex of Siglec-7 binding domain and the solid-supported GD3.

In chapter 4, the development of synthetic method of monoacylated phosphatidylinositol dimannosides derivatives and the synthesis of its analogues were described. In order to elucidate the structure-activity relationship, these analogues were synthesized by one-pot glycosylation or alkylation as a key step. TNF- α production of lipomannan analogues were assessed with TLR2 by TNF- α ELISA assay. However, these analogues did not show strong activity.

In chapter 5, the development of synthetic method of $\alpha(1,6)$ oligomannan derivatives using chemoselective iterative glycosylation and the synthesis of lipomannan derivatives carrying variety in sugar chain length. In order to elucidate the effect of $\alpha(1,6)$ oligomannan chain length, monoacylated phosphatidylinositol tri-, tetra-, hexamannosides were synthesized. TNF- α production of these analogues were assessed with TLR2 by TNF- α ELISA assay. Monoacylated phosphatidylinositol tetra-, hexamannosides showed concentration-dependent TNF- α production.

In chapter 6, the conclusion of this thesis is described.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).