

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	安定同位体標識されたイドースおよびbグルカン誘導体の化学合成と構造機能関連の解析への応用
Title(English)	
著者(和文)	濱上大基
Author(English)	Hiroki Hamagami
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11156号, 授与年月日:2019年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田中 浩士,田中 健,湯浅 英哉,伊藤 繁和,桑田 繁樹
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11156号, Conferred date:2019/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

本論文は、「安定同位体標識されたイトースおよびβグルカン誘導体の化学合成と構造機能相関の解析への応用」と題し、糖質の化学的反応性と生物機能に注目し、安定同位体標識された糖質誘導体を用いた NMR 分析により、糖質の構造機能相関の解析について示したものである。

第1章「序論」では、糖質の代表であるグルコースおよびグルカンの、化学的な反応性と生物機能について述べ、それらが機能性分子を創生するリード化合物として有用であることを示した。まず、グルコースを出発原料とする生体内化学反応である解糖反応や糖化反応について詳述し、グルコースのカルボニル基の重要性を明らかにした。さらに、グルコースの立体異性体であるイドースの反応性が高いことを示し、イドースが水溶性の反応剤として有用なリード化合物であることを示した。また、グルコースの多糖であるグルカンの1つであるβ(1,3)グルカンについて、その構造と生物機能について概観し、天然多糖におけるβ(1,6)分岐構造の生物機能の増強効果について述べた。さらに、その構造活性相関の解明が、β(1,3)グルカンを用いた機能性分子の創生に必要であることを述べ、安定同位体標識化された糖鎖を利用する立体配座解析をもとに、構造機能相関の解析を目的とする本研究の意義を明らかにした。

第2章「イドースを基盤とした二官能性分子の開発と応用」では、イドースを母骨格とする二官能性分子を利用した蛍光標識エピガロカテキンガレートの効率的合成法の開発とその機能評価を行った。第1節「イドースを基盤とした二官能性分子の合成と反応性の解析」では、6位にアジド基を有するイドース誘導体の求電子反応における反応性の検証と、NMR を利用した溶液中におけるイドースの構造解析について述べた。まず、ジアセトン-D-グルコースを出発原料として、6-アジド-L-イドース **1** を7工程総収率 40%で合成し、グルコース **2** とヒドロキシルアミンとのイミノ化における反応性を比較した(Figure 1)。その結果、イドース誘導体 **1** がグルコースよりも大きな反応性を示すことを明らかにした。さらに、水溶液中におけるアルデヒドの存在比率がその求電子性に大きく影響しているという作業仮説を検証するために、グルコース **3** より ¹³C 標識された 6-アジド-L-イドース ¹³C₆-**1** を合成し、¹³C NMR スペクトル解析した。その結果、6-アジド-L-イドース **1** の溶液中の鎖状体(アルデヒドとアセタール)の存在比率は 0.3%であり、既報のグルコースにおける鎖状体の存在比率 (0.01%) の 30 倍であることを明らかにした。

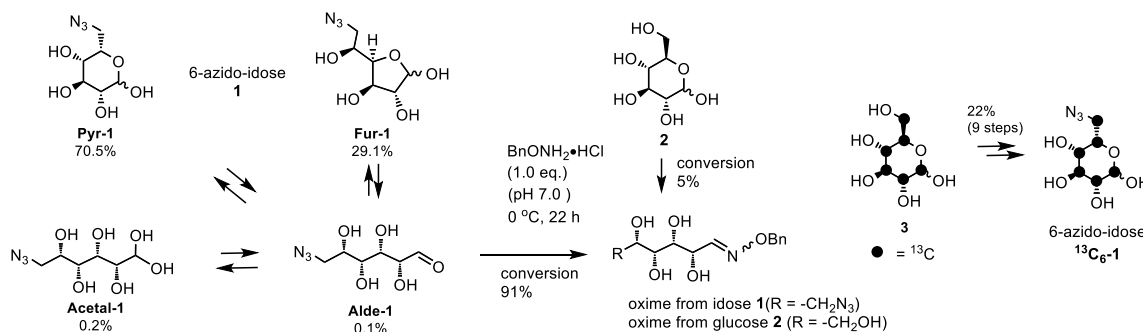


Figure 1

第2節「エピガロカテキンガレートの直接修飾と蛍光標識プローブの効率的な合成」では、イドース誘導体を利用したエピガロカテキンガレート(EGCG)のA環選択的な直接修飾法の開発と、それを利用したEGCGの蛍光プローブの合成について述べた。まず、イドース誘導体 **1** により EGCG**4** を直接修飾し、得られた C-グリコシル体 **5** が、EGCG**4** と同様な 67LR を介した癌細胞増殖抑制作用を有することを明らかにした(Figure 2)。以上より、イドースを基盤とする二官能性分子 **1** がポリフェノール類の機能化に有用であることを明らかにした。

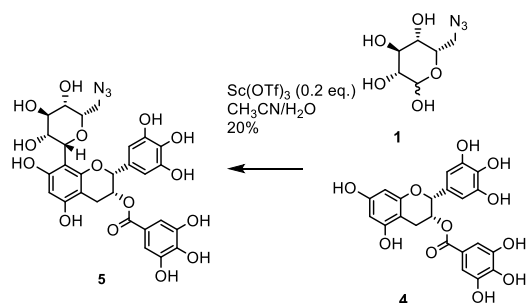


Figure 2

第3章「二重安定同位体標識糖を活用する $\beta(1,3)$ グルカンオリゴ糖の立体配座解析」では、すべての水素と炭素が、Dおよび ^{13}C 標識された単糖を利用するグリコシド結合のねじれ角の解析法の開発と、 $\beta(1,3)$ グルカンにおける $\beta(1,6)$ 分岐が主鎖の立体配座に及ぼす影響の解析について述べた。

第4章「分岐鎖を有する合成ユニットを利用する多分岐 $\beta(1,3)$ グルカンの収束的な合成と機能評価」では、分岐鎖を有する合成ユニットを利用して、3残基に1つの分岐をもつ $\beta(1,3)$ グルカンの収束的な合成とその生物活性評価について述べた。まず、2位にベンゾイル基をもつイミデート **12** を用いることにより、副生成物のオルトエステルが生成することなく、シリレン基をもつグルカール **13** の化学選択的なグリコシル化が進行することを見出した (Figure 3)。次に、シリレン基の脱保護により得られたジオール **14** に対して、反応性の高いイミデート **15** を用いることにより、ジオール **14** の位置および化学選択的なグリコシル化が進行することを見出した。さらに、還元末端の変換により得られた、分岐糖を還元末端にもつ糖供与体 **16** を Au(I)錯体により活性化するグリコシル化反応では、ジオール **17** の位置選択的なグリコシル化が進行することを見出した。糖供与体 **16** を用いる更なる糖鎖伸長と保護基の除去により、4つの分岐をもつ **18** 糖 **21** の合成を達成した。以上より、分岐糖を還元末端にもつ糖供与体 **16** を合成ユニットとして用いることで、収束的かつ効率的に分岐型の糖鎖を合成できることを示した。次に、合成した分岐6糖 **18**、分岐10糖 **19**、分岐14糖 **20**、分岐18糖 **21** の、天然 $\beta(1,3)$ グルカンの受容体であるデクチン-1への親和性を結合阻害試験により評価した。その結果、これらの化合物に活性は確認されず、これらの糖鎖とデクチン-1との相互作用は非常に弱いことが明らかとなった。

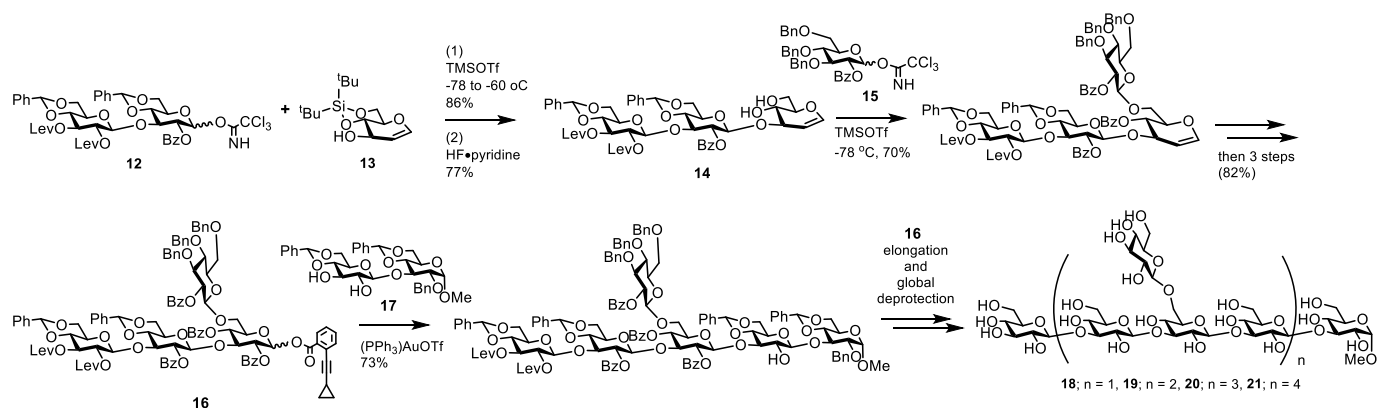


Figure 3

第5章「合成後期分岐糖導入戦略に基づく直鎖および多分岐 $\beta(1,3)$ グルカンの合成と機能評価」では、合成後期に分岐糖を導入する戦略に基づいて、直鎖および多分岐 $\beta(1,3)$ グルカンの合成法の開発と、その生物機能の評価について述べた。まず、2糖糖供与体 **12** を用いることにより、グルカール **22** の位置選択的なグリコシル化が進行することを見出した (Figure 4)。さらに、還元末端の変換により得られた糖供与体 **23** を用いる位置選択的なグリコシ

