

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, 学位の種類: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)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学) Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： Student's Name	濱上 大基		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main) 田中 浩士
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub) 田中 健

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本論文は、「安定同位体標識されたイドースおよび 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、全6章より構成した。

第1章「序論」では、糖質であるグルコースおよびグルカンの化学的性質と生物機能について概観し、それらが機能性分子を創製するためのリード化合物として有用であることを指摘した。まず、グルコースが基質となる生体内反応では、カルボニル基の反応性が利用されていることを示し、その反応性は単糖の水溶液中におけるアルデヒドの存在比率に依存することを述べた。さらに、イドースが、生物機能性分子の修飾のための親水的な反応剤としてリードとなることを提案した。また、 $\beta(1,3)$ グルカンの Dectin-1 を介した免疫賦活機能における $\beta(1,6)$ 分岐糖の効果について提唱されている仮説を検証するために、構造の明らかな糖質が必要であることを指摘し、安定同位体標識された糖質誘導体を用いて、糖質の構造機能相関を解析すること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、イドースを基盤とした二官能性分子の合成と反応性の解析および、その応用として緑茶カテキンの機能化について述べた。まず、6位の置換基としてアジド基を有するイドース誘導体を合成し、そのオキシム形成反応の転化率を解析することにより、イドース誘導体がグルコースよりも求電子反応において高い反応性を示すことを明らかにした。続いて、 ^{13}C 標識されたイドース誘導体の ^{13}C NMR 解析により、イドース誘導体の水溶液中におけるアルデヒドおよび水和物の比率の合計値が、D-イドースの報告値と同程度であることを明らかにし、その高い反応性の根拠を明らかにした。最後に、イドース誘導体を用いたエピガロカテキンガラートの直接修飾と蛍光標識分子の効率合成を達成し、イドース誘導体が、生物機能性分子を修飾するための二官能性分子として有用であることを明らかにした。

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、二重安定同位体標識糖を活用するグリコシド結合のねじれ角の解析と $\beta(1,3)$ グルカンの $\beta(1,6)$ 分岐構造が糖鎖の立体配座に与える効果の解析について述べた。まず、オリゴ糖のグリコシド結合の2つのねじれ角 φ と ψ を解析する方法として、二重安定同位体標識糖を利用して炭素と水素の結合定数 $^3J_{\text{CH}}$ を測定する手法を提案した。続いて、すべての炭素と水素が ^{13}C と D により標識されたグルコースを利用し、直鎖3糖および同一の主鎖の構造を有する分岐4糖の合成法を開発した。次に、合成した直鎖3糖と分岐4糖の ^1H NMR スペクトル測定より決定した3糖と4糖のねじれ角 φ と ψ の値をそれぞれ比較することで、 $\beta(1,6)$ 分岐構造が $\beta(1,3)$ グルカンオリゴ糖の糖鎖の立体配座に影響しないことを示し、本解析法の有用性を明らかにした。

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4糖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、その生物機能の評価について述べた。まず、4位と6位の水酸基の保護基として、シリレン基を有するグルカールの化学選択的なグリコシル化反応を鍵とする分岐4糖ユニットの合成法を開発した。続いて、分岐4糖ユニットを繰り返し用いた収束的な合成法により、分岐18糖の合成を達成し、本合成法の有用性を明らかにした。

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、還元末端にアミノ基を有する直鎖および多分岐 $\beta(1,3)$ グルカンの合成後期分岐糖導入戦略に基づく合成と、その生物機能の評価について述べた。まず、6位の水酸基の保護基として *tert*-ブチルジメチルシリル基を有するグルカールの位置および化学選択的なグリコシル化反応を鍵とする直鎖3糖ユニットの合成法を開発した。続いて、直鎖3糖ユニットを繰り返し用いた収束的な合成法により、直鎖11糖保護体を合成し、それに対して3つの分岐糖を導入することにより、分岐14糖の合成を達成した。最後に、得られたオリゴ糖を用いた Dectin-1 との結合試験の結果、これらのオリゴ糖の Dectin-1 に対する結合において還元末端のアミノ基は重要であるが、分岐構造は Dectin-1 への親和性の向上に大きく影響しないことを明らかにした。本結果は、これまで天然多糖を用いた研究により提唱されてきた仮説と異なる結果であるため、化学合成した構造の明らかなオリゴ糖を利用した研究が糖鎖生物学の進展に重要であることを示した。

第6章「結論」では、本論文を総括した。

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).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

(博士課程)
Doctoral Program

論文要旨

THESIS SUMMARY

系・コース： Department of, Graduate major in	応用化学 応用化学	系 コース	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 Doctor of	(工学)
学生氏名： Student's Name	濱上 大基		指導教員 (主)： Academic Supervisor(main)	田中 浩士	
			指導教員 (副)： Academic Supervisor(sub)	田中 健	

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis describes chemical synthesis of isotope-labelled glucide derivatives for the analysis of structure activity relationships.

In chapter 1, introduction of this thesis is described.

In chapter 2, chemical synthesis of 6-azido-6-deoxy-L-idose as a hetero-bifunctional linker for the modification of epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG) is described. The idose derivative exhibited a higher level of reactivity towards oxime formation than a corresponding glucose derivative. The ¹³C NMR spectrum of the uniformly ¹³C-labeled 6-azido-6-deoxy-L-idose indicated that the population of acyclic forms of the sugar was larger than those of D-glucose. The larger population would result in its higher reactivity. Finally, the fluorescent labelled EGCG was synthesized by electrophilic substitution of EGCG with the idose derivative, followed by coupling with an acetylene-rhodamine conjugate via azido-alkyne cycloaddition.

In chapter 3, chemical synthesis of partially deuterium- and ¹³C-labelled β(1,3)-glucan trisaccharides and tetrasaccharides for the analysis of the conformation of β(1,3)-glucosidic linkages is described. The partially isotope-labelled oligosaccharides were synthesized from the labelled glucose as a starting material. The ¹H NMR and Pure Shift NMR spectrum of these compounds provided hetero-nuclear coupling constants across β(1,3)-glucosidic linkages, ³J_{CH}(φ) and ³J_{CH}(ψ). The dihedral angles φ and ψ, which were calculated from the two coupling constants via Karplus equation, revealed that the β(1,6)-mono-glucosyl branch of the tetrasaccharide had no significant impact on the conformation of β(1,3)-glucosidic linkages.

In chapter 4 and chapter 5, chemical synthesis of multiple-branched β(1,3)-glucan oligosaccharides by using different strategies is described. In chapter 4, an octadecasaccharide possessing four branches was synthesized by using a branched tetrasaccharide as a building block. In chapter 5, a tetradecasaccharide possessing three branches was synthesized by using a strategy on late-stage incorporation of branches into a linear undecasaccharide. In the biological evaluation, the liner undecasaccharide showed the binding affinity to dectin-1 whereas the tetradecasaccharide did not show any detectable activities. This result clearly indicated that the branches did not have positive effects of the affinity of β(1,3)-glucan oligosaccharides to dectin-1. This result is totally different from the previous study using naturally-occurring β(1,3)-glucans and showed the importance of using structure-refined oligosaccharides for the biological evaluation.

In chapter 6, 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 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).