

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名		濱上 大基		
			氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	審査員	主査	田中 浩士	准教授	審査員	桑田 繁樹	准教授
			田中 健	教授			
			湯浅 英哉	教授			
			伊藤 繁和	准教授			

論文審査の要旨 (2000 字程度)

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章より構成されている。

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ている。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ている。さらに、イドースが、生物機能性分子の修飾のための親水性的な反応剤としてリードとなることを提案している。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ている。

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ている。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ている。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ている。最後に、イドース誘導体を用いたエピガロカテキンガレートの前駆体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ている。

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利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ている。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ている。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ている。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ている。

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ている。まず、4,6-O-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ている。続いて、分岐4糖ユニットを繰り返して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ている。

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ている。まず、6位の水酸基の保護基として ϵ -ブチルジメチルシリレン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ている。続いて、3糖ユニットを用いて直鎖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で、分岐14糖の合成を達成している。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ている。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ている。

第6章「結論」では、本論文を総括している。以上、本論文は、安定同位体標識された糖質誘導体の化学合成と構造機能相関の解析への応用に関する研究成果であり、工学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な価値を有するものと認められる。

注意:「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチポジトリ(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。