



# 岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

## ポリシアロ-ガングリオ系ガングリオシドの系統的合成法の確立

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石田, 秀樹 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/2411">http://hdl.handle.net/20.500.12099/2411</a>

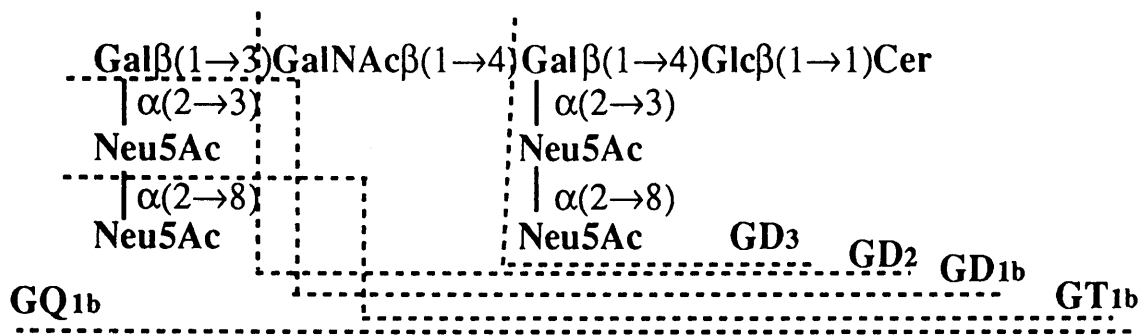
氏名（本籍）	石田秀樹（大阪府）
学位の種類	博士（農学）
学位記番号	農博甲第70号
学位授与年月日	平成8年3月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科及び専攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	ポリシアローガングリオ系ガングリオシドの系統的合成法の確立
審査委員	主査 岐阜大学教授 長谷川 明 副査 岐阜大学教授 木曾 眞 副査 信州大学教授 茅原 紘市 副査 静岡大学教授 碓氷 泰市 副査 岐阜大学助教授 石田 秀治

### 論文の内容の要旨

細胞表層には糖蛋白質や糖脂質が存在し、糖鎖部分を細胞外に配向させ、外界の情報の認識や自己の存在を示し、ホルモン、ウイルス、バクテリア、細胞毒素、その他のレセプター機能をはじめ、細胞間認識や細胞の分化・増殖、がん化、受精、免疫などの基本的な生命現象に深く関わる分子種であり、その生物学的役割の多彩さから、最近特に注目を集めている。その中で、特異な構造を有する炭素9原子からなる糖酸、いわゆるシアル酸を構成成分とするオリゴ糖鎖及びそのセラミド誘導體（ガングリオシド）は生体内にごく微量しか存在せず、オリゴ糖鎖構造の多様性に加えて、シアル酸及び脂質部分であるセラミド分子にも多様性があり、天然から純粋な単一化合物として得ることは困難である。この多彩な生物活性を担うシアロ複合糖質の生物学的機能の解明を分子レベルで行うためには、合成化学的手段による単一化合物及びその類縁体の合成が必要不可欠である。

本研究ではガングリオシドの中で主に中枢神経系に存在し、分子内に $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸残基を有するB-系列のポリシアローガングリオ系

ガングリオシドの系統的合成法の開発を目的とする。これらの構造上の特徴は、ガングリオトリオース (GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc)、ガングリオテトラオース (Gal $\beta$ 1-3GalNAc $\beta$ 1-4Gal $\beta$ 1-4Glc) を基本糖鎖骨格にもち、還元末端に近いガラクトースのC-3位に $\alpha$ -シアリル-(2-8)- $\alpha$ -シアル酸が結合している。これらは神経系をはじめとして様々な生物機能に関与しており、特に $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸残基を2個有するガングリオシドGQ1bはヒト由来の神経芽腫瘍細胞の神経突起を特異的に伸展させる。



ポリシアローガングリオシドの合成は、立体障害の大きなシアル酸のC-8位の水酸基にもう1つのシアル酸を熱力学的に不安定な $\alpha$ -配糖体結合して $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸を調製しなければならないゆえに、非常に困難であった。本研究では、シアル酸多量体であるコロミン酸を酸加水分解して得られたシアル酸の2量体、3量体を出発物質として用いた。これらをチオグリコシド誘導体へと導きシアル酸単量体と同様、アセトニトリルを反応溶媒に選び、グリコシル化剤として、N-沃素こはく酸イミドートリフルオロメタンスルホン酸を選択して、適切に保護した糖受容体と縮合し、シアル酸の2量体、3量体の $\alpha$ -配糖体を合成することに成功した。

以上の結果をふまえてB-系列ガングリオシドの系統的合成を行った。適切に保護したガングリオトリオース誘導体のガラクトースのC-3位にシアル酸2量体をその糖供与体の反応性を利用して縮合し5糖誘導体を得た。これを糖受容体へと変換し、非還元末端側糖鎖ユニットと縮合した。得られた糖鎖部分は、トリフルオロ酢酸で還元末端の保護基である2-トリメチルシリルエチル基を除き、トリクロロアセトニトリルを1,8-ジアザビシクロ-[5.4.0]-7-ウンデセンとともに反応することにより、トリクロロアセトイミデートに導いた後、アジドスフィンゴシンと $\beta$ -グリコシドとして導入し、アジド基の選択的還元、ステアリン酸の導入、保護

基の除去を行い目的とするB-系列ガングリオシドの系統的合成を世界で初めて成功した。

以上、本研究で確立したポリシアローガングリオ系ガングリオシドの合成法は、他のガングリオシド合成にも応用可能であると共に、広くシアロ複合糖質の合成研究ならびに分子レベルでの脳神経細胞をはじめとする動物細胞におけるシアロ複合糖質の機能解析研究に大いに貢献するものと考えられる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

細胞表層には糖蛋白質や糖脂質が存在し、糖鎖部分を細胞外に配向させ、外界の情報の認識や自己の存在を示し、ホルモン、ウイルス、バクテリア、細胞毒素、その他のレセプター機能をはじめ、細胞間認識や細胞の分化・増殖、がん化、受精、免疫などの基本的な生命現象に深く関わる分子種であり、その生物学的役割の多彩さから、最近特に注目を集めている。その中でシアル酸を構成成分とするオリゴ糖鎖及びそのセラミド誘導體（ガングリオシド）は生体内にごく微量しか存在せず、オリゴ糖鎖構造の多様性に加えて、シアル酸及び脂質部分であるセラミド分子にも多様性があり、天然から純粋な単一化合物として得ることは困難である。この多彩な生物活性を担うシアロ複合糖質の生物学的機能の解明を分子レベルで行うためには、合成化学的手段による単一化合物及びその類縁体の合成が必要不可欠である。

本研究では主に中枢神経系に存在し、分子内に $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸残基を有するポリシアローガングリオ系ガングリオシドの系統的合成法の開発を目的とする。これらは神経系をはじめとして様々な生物機能に関与しており、特に $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸残基を2個有するガングリオシドGQ1bはヒト由来の神経芽腫瘍細胞の神経突起を特異的に伸展させる。

ポリシアローガングリオシドの合成は、立体障害の大きなシアル酸のC-8位の水酸基にもう1つのシアル酸を熱力学的に不安定な $\alpha$ -配糖体結合して $\alpha$ -シアリル-(2-8)-シアル酸を調製しなければならないゆえに、非常に困難であった。本研究では、シアル酸多量体であるコロミン酸を酸加水分解して得られたシアル酸の2量体、3量体を出発物質として用いた。これらをチオグリコシド誘導體へと導き、シアル酸単量体と同様の手法、すなわちアセトニトリルを反応溶媒に選び、グリコシル化剤としてN-沃素こはく酸イミド-トリフルオロメタンスルホン酸を選択して、適切に保護した糖受容体と縮合し、シアル酸の2量体、3量体の $\alpha$ -配糖体を合成することに成功した。

以上の結果をふまえてB-系列ガングリオシドの系統的合成を行った。適切に保護したガングリオトリオース誘導体のガラクトースのC-3位にシアル酸2量体をその糖供与体の反応性を利用して縮合し5糖誘導体を得た。これを糖受容体へと変換し、非還元末端側糖鎖ユニットと縮合した。得られた糖鎖部分は、イミデート体に導いた後、アジドスフィンゴシンを導入し、アジド基の選択的還元、ステアリン酸の導入、保護基の除去を行い目的とするB-系列ガングリオシドの系統的合成を世界で初めて成功した。以上の業績は困難とされていたガングリオシドの分子レベルでの機能解析を可能にするものであるとともに糖鎖工学に新たな方法論を提供するものである。よって本論文は博士（農学）学位論文として十分価値があるものと認めた。

