



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

C系列及び新規ポリシアロガングリオシドの系統的合成研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-02-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安藤, 弘宗 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/2499

氏 名 (国籍)	安 藤 弘 宗 (京 都 府)		
学 位 の 種 類	博 士 (農 学)		
学 位 記 番 号	農 博 甲 第 1 5 8 号		
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 1 年 3 月 1 5 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	C 系 列 及 び 新 規 ポ リ シ ア ロ ガ ン グ リ オ シ ド の 系 統 的 合 成 研 究		
審 査 委 員	主 査	岐 阜 大 学 教 授	木 曾 眞
	副 査	岐 阜 大 学 助 教 授	石 田 秀 治
	副 査	信 州 大 学 教 授	茅 原 紘
	副 査	静 岡 大 学 教 授	碓 氷 泰 市

論 文 の 内 容 の 要 旨

本学位論文は、神経細胞の発生、分化や神経回路網形成において重要な役割を果たす糖脂質として近年生物学的な脚光を浴びている分子であるポリシアル酸含有ガングリオシドの化学合成に関する研究について論述したものであり、以下に示す内容を含む。

本研究の合成標的化合物であるC系列ガングリオシドおよび新規のガングリオシドは、シアル酸の三量体、四量体を構成糖残基として含有するものである。従来から、このシアル酸の多量体を含有する化合物の化学合成は、その多量体自体の合成が難しいため達成されていなかった。本研究においては、シアル酸のホモポリマーから目的の三量体、四量体を切り出し、それらを糖鎖構築に応用することによってこの合成上の問題点を回避し、ポリシアル酸含有ガングリオシドの合成の達成を試みた。

第1章では、シアル酸三量体を糖鎖構築ユニットとして化学的に機能化する目的で、ユニットの糖供与体としての形態の設計と合成を行い、より効率的な調製法を開発した。つづいて、その供与体を用いて種々の糖受容体との位置および立体選択的縮合を行うことでトリシアロ糖鎖を合成し、シアル酸三量体供与体の有効性を証明することができた。

続く第2章では、1章で合成したトリシアロ糖鎖を数段階の化学反応に供して、還元末端部分に脂質部分を導入し、さらに脂質部分に脂肪酸を縮合し、最後に脱保護操作を行って、トリシアル酸を含有するガングリオシドの初の合成に成功し、シアル酸三量体を応用したガングリオシドの新しい合成法の有用性を立証した。

第3章においては、前章で確立した合成法を、シアル酸四量体含有糖鎖の合成に応用した。シアル酸四量体のユニットへの誘導は、三量体のそれに準じて比較的効率的に行い、つづく糖受容体との位置及び立体選択的縮合においては、良好な収率で目的とするテトラシアロ糖鎖の合成を達成し、前章を通じて、シアル酸多量体を糖鎖構築に応用する方法論の確立を行った。この成果は、前例のないポリシアロ糖鎖の先駆的な合成研究として評価された。

第4章では、シアル酸三量体ユニットを用いたより複雑な構造を有するC系列ガングリオシドの合成研究について記述した。C系列ガングリオシドの合成上の問題点のなかでも、ガラクトース残基上に存在する分岐構造の構築が最も困難であり、その問題を解決するために、先ず既往の分岐構築法に則った種々の合成戦略を実践した。しかし、それらの合成戦略のC系列ガングリオシドの合成への応用は困難であるという結論に達し、得られた実験結果を下に、新しく分岐構築用のGalN₃β(1→4)Gal受容体を設計、合成し、これをシアル酸三量体ユニットとの縮合に用いることで、分岐構造の母核となるGT2コア構造の構築に成功した。さらにこの方法を発展することで、C系列ガングリオシドの合成法の確立が達成できるものと思われる。

このように本研究では、シアル酸三量体、四量体を有用な糖鎖構築ユニットへと化学誘導し、それらを用いたポリシアル酸を含有する糖鎖ならびガングリオシドの合成と、C系列の分岐母核糖鎖構造の構築を世界で初めて達成することが出来た。今後、この研究により確立した方法論のポリシアロ糖鎖の合成へのさらなる応用が期待される。

審 査 結 果 の 要 旨

本学位論文は、ポリシアル酸含有ガングリオシドの化学合成に関する研究について論述したものである。ポリシアル酸含有ガングリオシドは、神経細胞の発生、分化や神経回路網形成において重要な役割を果たす糖脂質として近年生物学的な脚光を浴びている分子であり、本論文に記述されている成果は、今後の糖化学、糖鎖生物学の発展に寄与するものと評価できる。

本研究の合成標的化合物であるC系列ガングリオシドおよび新規のガングリオシドは、シアル酸の三量体、四量体を構成糖残基として含有するものであり、従来から、このシアル酸の多量体を含有する化合物の化学合成は、その多量体自体の合成が難しいため達成されていなかった。本論文においては、シアル酸のホモポリマーから目的の三量体、四量体を切り出し、それらを糖鎖構築に応用することによってこの合成上の問題点を回避し、ポリシアル酸含有ガングリオシドの合成の達成を試みている。

第1章では、シアル酸三量体を糖鎖構築ユニットとして化学的に機能化する目的で、ユニットの糖供与体としての形態の設計と合成を行い、より効率的な調製法を開発した。つづいて、その供与体を用いて種々の糖受容体との位置および立体選択的縮合を行うことでトリシアロ糖鎖を合成し、シアル酸三量体供与体の有効性を証明しており、極めて大きな成果を挙げている。

続く第2章では、1章で合成したトリシアロ糖鎖を数段階の化学反応に供して、還元末端

部分に脂質部分を導入し、さらに脂質部分に脂肪酸を縮合し、最後に脱保護操作を行って、トリシアル酸を含有するガングリオシドの初の合成に成功している。

第3章においては、前章で確立した合成法を、シアル酸四量体含有糖鎖の合成に応用している。シアル酸四量体のユニットへの誘導は、三量体のそれに準じて比較的効率的に行われ、つづく糖受容体との位置及び立体選択的縮合においては、良好な収率で目的とするテトラシアロ糖鎖の合成を達成しており、前章を通じて、シアル酸多量体を糖鎖構築に応用する方法論の確立を行った。この成果は、前例のないポリシアロ糖鎖の先駆的な合成研究として、高く評価できる。

本論文の最終章である、第4章では、シアル酸三量体ユニットを用いたより複雑な構造を有するC系列ガングリオシドの合成研究について記述している。C系列ガングリオシドの合成上の問題点のなかでも、ガラクトース残基上に存在する分岐構造の構築が最も困難であり、この問題を解決するために、先ず既往の分岐構築法に則った種々の合成戦略を実践している。しかし、それらの合成戦略のC系列ガングリオシドの合成への応用は困難であるという結論に達し、得られた実験結果を下に、新しく分岐構築用の GalN₃b(1→4)Gal 受容体を設計、合成し、これをシアル酸三量体ユニットとの縮合に用いることで、分岐構造の母核となる GT2 コア構造の構築に成功を収めている。この成果は、C系列ガングリオシドの合成への道を切り開いたばかりでなく、分岐型シアロ糖鎖の合成に関して有益な知見を与えるものとして、極めて高い評価に値する。

このように本研究では、シアル酸三量体、四量体を有用な糖鎖構築ユニットへと化学誘導し、それらを用いた含有する糖鎖ならびガングリオシドの合成とC系列の分岐母核糖鎖構造の構築を、世界で初めて達成している。この先駆的研究により得られた知見は、今後の糖鎖化学のみならず、糖鎖生物学の発展に大きく寄与できるものである。以上について、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値のあるものと認めた。

A synthetic approach to the c-series gangliosides containing sialyl- α (2→8)sialyl- α (2→8)sialic acid: Synthesis of ganglioside GT4, α (2→6)GT4 and GT3

Hiromune Ando, Hideharu Ishida, Makoto Kiso and Akira Hasegawa, *Carbohydr. Res.*, 300, 207-217 (1997)

Synthetic studies on sialoglycoconjugates 110: Efficient assembly of α -linked tetrameric sialoglycosides carried on galactose and lactose

Hiromune Ando, Hideharu Ishida and Makoto Kiso, *J. Carbohydr. Chem.*, in press.