

| | |
|--------------|--|
| Title | Regioselective sulfation and desulfation of carbohydrates : Development of new methods and their application |
| Author(s) | 高野, 良 |
| Citation | 大阪大学, 1996, 博士論文 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.11501/3113113 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | たかの 高野 良 ^{りょう} |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (理 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 2 6 3 8 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 8 年 6 月 27 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 学 位 論 文 名 | Regioselective sulfation and desulfation of carbohydrates : Development of new methods and their application (新規な糖類の硫酸化法および脱硫酸化法の開発とその応用) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 楠本 正一 (副査) 教 授 長谷 純宏 教 授 植田 育男 助教授 隅田 泰生 |

論 文 内 容 の 要 旨

硫酸化多糖の活性の発現には硫酸基が関与している。この観点から本論文では糖類特に多糖の位置選択的硫酸化法と脱硫酸化法の開発・応用を論じた。

本論文は4部より構成される。第1部では硫酸とジシクロヘキシルカルボジイミドを用いた硫酸化法を単糖と二糖に適用した。その結果、本法により6位の水酸基が選択的に硫酸化された。さらに本法を多糖に適用した結果、同様に6位水酸基が優先的に硫酸化され、かつ糖鎖の切断等の副反応を認めなかった。これより本法は多糖の6位選択的な硫酸化法として有効である事が示された。

第2部では、種々のトリメチルシリル化試薬と硫酸化単糖のピリジニウム塩の反応を検討し、*N*, *O*-ビストリメチルシリルアセトアミド (BTSA) や *N*-メチル-*N*-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミド (MTSTFA) 等の試薬が6位硫酸基を特異的に脱離する事を論じた。さらに、本反応を種々の硫酸化多糖に適用した場合にも6位硫酸基が特異的に脱離し、かつ副反応を伴わなかった事から、本反応が特異的脱6硫酸化に有効な方法である事を明らかにした。

第3部では、上記の位置特異的脱硫酸化法を硫酸化多糖の構造決定に応用した。通常、硫酸基の結合位置は構成糖の結合位置を考慮してメチル化分析法により間接的に決定される。本研究では、特異的脱硫酸化前後の多糖のメチル化分析の結果を比較して6位硫酸基の存在を直接的に証明し、本法が硫酸化多糖の構造決定に有効である事を明らかにした。

第4部では、まずBTSAによる6位特異的脱硫酸化法をヘパリンに適用した。その結果、特定の6位硫酸基だけが部分的に脱離した。ヘパリンの抗血液凝固活性の発現には一部の6位硫酸基が必要である。BTSAによるヘパリンの同活性は依然残存していたことにより、同処理はこの発現に不必要な6位硫酸基を主に脱離したと考えられた。一方、ヘパリンをMTSTFAで処理して6位硫酸基をほとんど含まないヘパリンが得られた。この脱6硫酸化ヘパリンは未処理ヘパリンと同等の繊維芽細胞増殖因子 (FGF-2) への結合能を示した。これより同結合能には6位硫酸基は不要である事が分かった。これに対し脱6硫酸化ヘパリンはFGF-2の活性化能をほとんど示さなかった事より同活性には

へパリン中の6位硫酸基が必要であることが示された。これらの結果はFGF-2が機能する際、へパリン・FGF-2・FGF-2受容体の3者複合体が形成されるというモデルと一致した。

以上より本研究で開発された位置特異的脱硫酸化法は、硫酸化多糖の機能変換や活性の発現機構の解明に有効であると期待される。

論文審査の結果の要旨

高野氏は糖の1級水酸基だけを選択的に硫酸エステル化する方法を見出すとともに、ある種のトリメチルシリル化反応剤を用いて糖の1級水酸基上の硫酸エステルだけを副反応を伴わずに高選択的に切断する方法を完成した。これらは位置選択的な多糖の硫酸化と脱硫酸化を可能にし、天然硫酸化多糖の構造ならびに特定の硫酸残基の生物機能上の役割を研究する新しい道を開いたものであり、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。