

Title	細菌細胞壁生理活性成分の有機合成的研究
Author(s)	稲毛, 勝
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33253
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

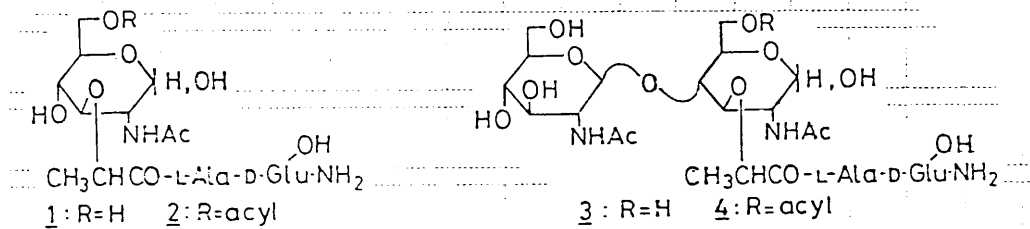
【3】

氏名・(本籍)	稲 毛 勝
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	第 5 5 8 3 号
学位授与の日付	昭和 57 年 3 月 25 日
学位授与の要件	理学研究科 有機化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	細菌細胞壁生理活性成分の有機合成的研究
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 池中 徳治 教授 泉 美治

論 文 内 容 の 要 旨

細菌細胞壁は細菌の最外層に存在する故に生体に対して多様な生理活性を有している。私はこの細菌細胞壁の構成成分であるジサッカリドジペプチド 3 の親油性誘導体およびグラム陰性菌細胞壁に存在する内毒素の活性部位リピド A 関連化合物の合成をそれぞれ行ない、それらの構造と生理活性との関係を研究した。

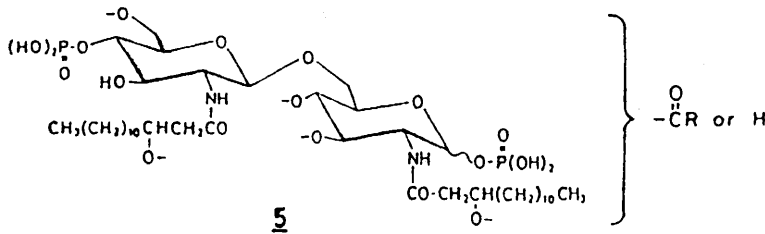
N-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン (MDP) (1) は細菌細胞壁ペプチドグリカンが示す免疫アジュバント活性に必要な最小構造であり、これに親油性を持たせた 6-O-アシルMDP (2) に初めて結核菌細胞壁の示す抗腫瘍活性が認められたが、その活性の強度は細胞壁そのものよりは弱かったことが知られていた。一方、天然のペプチドグリカンにより近い構造のジサッカリドジペプチド 3 は MDP よりも強いアジュバント活性を有していることがわかっているので、私はこのジサッカリ



ドジペプチドをアシル化して親油性を与えれば 6-O-アシルMDP よりも強い抗腫瘍活性物質が得られるのではないかと考えて、種々の長鎖脂肪酸を用いて 6-O-アシルジサッカリドジペプチド 4 を合成

した。これらの化合物のアジュバント活性は6-O-アシルMDP 2よりも強かったが期待した抗腫瘍活性はまったく示さなかった。したがってこの種の化合物における抗腫瘍活性の発現には基本的にアジュバント活性を有する分子構造を保有する必要があるが、分子全体としての親水性と親油性のバランスがきわめて重要な役割を果していることが結論された。

次にグラム陰性菌最外層は致死毒性、発熱原性、抗腫瘍活性を始めとする多くの興味ある内毒素活性を示すことが知られている。この内毒素活性はリピドAと呼ばれる糖脂質部分に由来すると考えられており、近年O. Westphal らによりサルモネラ菌リピドAの構造が5に示すように推定提



出されたが、この構造にはまだ未確定な部分が多い。私はこのリピドAの構造を合成的に確認し、構造と活性との相関関係を調べるために上記の推定構造及びこれに関連する多くの類縁体を合成した。

その結果この合成品の中のあるものは抗リピドA抗血清との反応性、インターフェロン誘導活性を初めとする内毒素に特徴的な活性を示すことが明らかになったので、上記の構造がリピドAの生理活性のある部分を表現することは确实となったが、一方現在迄合成したリピドA関連化合物はいずれもほとんど発熱原性、致死毒性などの他の内毒素活性を示さない。このように合成品を用いて従来全く不可能であった内毒素の構造と生理活性との関係を始めて詳細に解明する道を開くことができた。

このリピドAの合成研究の過程において糖の1位のリン酸化法として新たにアルキルリチウムとリン酸の塩化物を用いる方法を見出した。この方法は他の立体障害の大きい水酸基にも適用でき、応用性の広いリン酸化法であると考えられる。

論文の審査結果の要旨

稲毛君の研究内容は二つの部分から成り、一つは細菌細胞壁が示す抗腫瘍活性の化学構造を有機合成的に明らかにしようと試みた研究であり、他はグラム陰性菌の細胞壁に特異的な内毒素活性を同様に有機合成的研究によって解明しようとしたものである。

前者の研究では最終的な目的に達することはできなかったが、細胞壁に共通する部分構造であるジサッカリドジペプチドのアシル誘導体の合成に成功し、この方面での今後の合成研究にとって重要な一里塚を築くことができた。

同君の論文の主要部は後者の内毒素活性に対する合成研究にある。内毒素は発熱原性、致死毒性、

免疫アジュバント活性，マクロファージ活性化作用，インターフェロン誘導活性，腫瘍壊死作用など重要な多彩な生理活性を示すが，その活性本態の化学構造はリピドAと称する部分にあると推測されながら，組成的に純粋均一な標本を得るのがきわめて困難なために，その構造確認は行き詰まりの状態にあった。

稲毛君はこのリピドAの化学構造を解明し，その構造と内毒素活性との相関関係を明らかにする目的で，有機合成的には全く未踏のこの分野における最初の研究を開始し，画期的な知見を得た。すなわちまずリピドAの推定構造に基づき，特異な $\beta(1-6)$ -グルコサミンジサッカリドの骨核部分に関して，各水酸基およびアミノ基に選択的アシル化を行うための合成法を確立した。ついでリピドAの重要な構成脂肪酸である光学活性(R)-3-ヒドロキシテトラデカン酸の不斉合成法およびその水酸基の保護法などを完成させた後，糖のリン酸エステル化法について徹底的に攻究した結果，新しいリチウム塩法を発見するに至った。これらの合成上での新知見を駆使して既に十数種にのぼるリピドA関連化合物の合成に成功し，それらの合成化合物に対する広範な生理活性試験が多くの協同研究者によって行われた。その結果，内毒素に特徴的な致死毒性を示す活性構造を始めて明らかにし得るとともに，発熱原性，抗原性，アジュバント活性，マクロファージ活性化作用，インターフェロン誘導活性などの生理活性がそれぞれ異った構造因子によって支配されるという重要な事実を見出した。

以上のように稲毛君の研究は従来不確実であった内毒素本態のリピドAの化学構造に関して有機合成的立場から全く新しいアプローチを試みて貴重な成果を収めたものであり，理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。