



Title	細菌細胞壁に由来する生物活性リン酸化糖脂質の有機化学的研究
Author(s)	井本, 昌宏
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34608
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	い 井	もと 本	まさ 昌	ひろ 宏
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	6	6	5号
学位授与の日付	昭和59年12月10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	細菌細胞壁に由来する生物活性リン酸化糖脂質の有機化学的研究			
論文審査委員	(主査) 教授 芝 哲夫 (副査) 教授 池中 徳治 教授 村田 一郎			

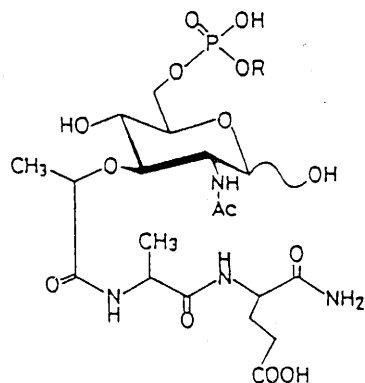
論文内容の要旨

細菌の細胞壁は動物に対して種々の生理活性を示すことが知られていた。

結核菌細胞壁は免疫アジュバント活性を示し、その活性本体は細胞壁ペプチドグリカンの部分構造にあたるムラミルジペプチド (MDP) であることが明らかになっていた。さらに結核菌細胞壁は抗腫瘍活性を示すが、MDPやその6-O-アシル誘導体にはそれに匹敵するだけの強い活性は認められなかった。そこで今回、天然細胞壁の構造に着目してMDPの6位リン酸エステル体 $\underline{1}$ やその親油性誘導体 $\underline{2}$, $\underline{3}$ の合成を行なったところ、化合物 $\underline{3}$ にはじめて天然細胞壁と同等の強い抗腫瘍作用が認められた。

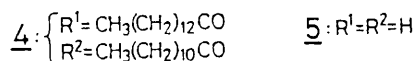
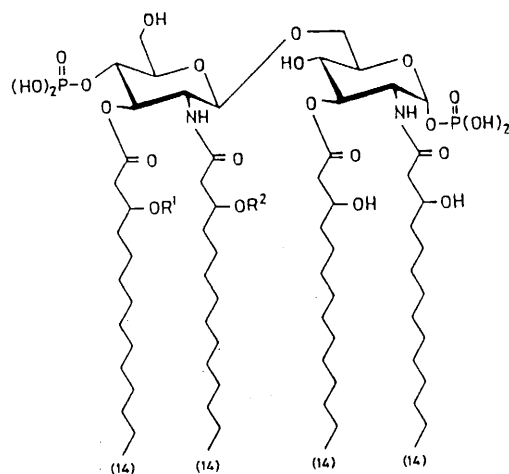
またグラム陰性細菌の細胞壁には致死毒性、発熱性、抗腫瘍活性などを示す内毒素が存在し、その活性本体はリポ多糖中に存在する糖脂質リポD Aであると考えられていた。最近になってリポD Aの推定構造に対して疑問が生じてきたので、本研究において大腸菌リポD Aについて構造の再検討を行なった。まずその成分を化学的に純粋で単一な化合物として単離し、2次元NMRや化学的な方法を駆使してこの成分の構造を解析した結果、従来の推定式には脂肪酸の結合位置について誤りがあり、大腸菌リポD Aの構造は $\underline{4}$ 式に訂正されるべきであることを見出した。

続いてこの新しい推定構造式が正しいことを証明するために



	R
$\underline{1}$	-H
$\underline{2}$	-(CH ₂) ₁₇ CH ₃
$\underline{3}$	-CH ₂ CH< $\begin{matrix} \text{(CH}_2\text{)}_{21}\text{CH}_3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_{21}\text{CH}_3 \end{matrix}$

以下の合成研究を行なった。まずリピドAの生合成前駆体に相当する化合物5を合成したところ、この化合物5と天然前駆体は生理活性試験においてまったく等しい結果を与えた。このことから両者が同一の化合物であることが判明し、これまで不明確であったリピドA生合成前駆体の構造を合成化学的に決定できた。次に大腸菌リピドAの完全構造にあたる化合物4を合成したところ、このものが天然リピドAに一致することから、今回の構造研究によって解明したりピドAの新しい推定式が正しいことを確実に証明することができた。さらに合成リピドAが、測定したすべての生理活性試験において天然リピドAと完全に等しい結果を与えることが明らかになり、有機合成の手法により得られた化合物としてはじめて完全な内毒素活性を示した。



このようにして内毒素の活性本体がリピドAであることを、最終的に疑いなく証明することができた。

論文の審査結果の要旨

井本君の本研究は細菌細胞壁の表層に存在する生物活性の本質を有機化学的に追求しようとしたものであり、まず細胞壁のペプチドグリカン部が示す抗腫瘍活性を合成的に構築するとともに、細菌表層の示す内毒素の本体リピドAの構造を解明して、大腸菌リピドAの全合成を行ったものである。

細胞壁ペプチドグリカンの免疫アジュバント活性に対する最小必要構造はN-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン (MDP) であることは既に知られていたが、このものには細胞壁そのものの示す抗腫瘍活性は認められていなかった。井本君はこのMDPを抗腫瘍活性の基本構造と仮定してより天然の細胞壁の構造に近づくために種々の誘導体を合成し、特にMDPの糖部の6位水酸基に分枝アルキルリン酸エステルを結合した誘導体を化学的に合成して、遂に天然細胞壁に匹敵する腫瘍活性を発現する化合物に到達した。

次にグラム陰性菌の細胞壁表層には内毒素が含まれていることが古くから知られていた。この内毒素も致死毒性、発熱原性の他にマクロファージ活性化作用、腫瘍壊死効果などきわめて多様な活性を示す。その内毒素の活性本体はリポポリサッカライド (LPS) 中のリピドAと称せられる部分に存在するといわれていたが、その化学構造は確定するに至っていなかった。井本君は大腸菌変異株から得た粗リピドAを精製し、はじめて化学的に単一な標品を得、その二次元NMRなどの測定結果から新たにβ(1-6)-D-グルコサミンジサッカライドの2,2'-N,3,3'-O位に(R)-β-ヒドロキシミリスチン酸が結合し、さらに2',3'位の脂肪酸のβ-水酸基にそれぞれラウリン酸、ミリスチン酸がエステル結合で結

合したものが大腸菌リピドAの全構造であると推定した。

続いて井本君はまずラウリン酸、ミリスチン酸を欠くリピドA生成前駆体を合成し、天然前駆体と一致することを確認した後、最後に大腸菌リピドAの完全構造を全合成することに成功した。合成物はすべての点で天然リピドAに一致した。ここに内毒素の活性本体リピドAの化学構造が始めて確定した。

以上のように井本君のリン酸化ペプチドグリカンとリピドAの研究は誠にすぐれたもので、理学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。