

Title	リピドA類縁合成化合物アシル化グルコサミンモノリン酸誘導体の生物学的作用
Author(s)	高橋, 一郎
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35942
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

【8】

氏名・(本籍)	たか 高	はし 橋	いち 一	ろう 郎
学位の種類	歯	学	博	士
学位記番号	第	8140	号	
学位授与の日付	昭和63年3月25日			
学位授与の要件	歯学研究科歯学基礎系専攻 学位規則第5条第1項該当			
学位論文題目	リピドA類縁合成化合物アシル化グルコサミンモノリン酸誘導体の 生物学的作用			
論文審査委員	(主査)			
	教授	浜田	茂幸	
	(副査)			
	教授	常光	旭	助教授 大嶋 隆 講師 加藤 幸夫

論文内容の要旨

グラム陰性細菌に共通の細胞表層構築物であるリポ多糖(LPS)は内毒素様活性をはじめ多彩な生物活性を有する。これらの活性はLPSのリピドA画分により担われている。このことは化学的に合成された大腸菌型の合成リピドA(LA-15-PP; 図)が、天然のリピドAの有する生物活性をほぼ完全に発現することによって検証された。一方、リピドAの合成二糖前駆体(LA-14-PP; 図)は、発熱作用、Shwartzman活性、致死毒性などの狭義の内毒素活性をほとんど示さないが、リピドAのいくつかの生物活性をなお充分に保持していることが報告されている。

一方、合成リピドAの部分構造物であるアシルグルコサミンモノリン酸(以下、単糖化合物)およびその類縁体も、リピドAの示す生物活性の一部を発現することが明らかにされている。しかしこれまでの研究では単糖化合物の生物活性がリピドAのそれと定量的に比較されていないため、リピドAの示す諸活性を担う最小有効構造について明確にされていない。本研究は、単糖化合物がどの程度リピドAの諸活性を再現し得るかを、できる限り大腸菌型合成リピドA(LA-15-PP)と比較可能な実験条件の下で検討した。

実験には、図に示したLA-15-PP並びに5種の類縁合成標品を供した。一部の実験では、化合物401と410あるいは化合物401とGLA-47の混合物の活性もあわせて検討した。

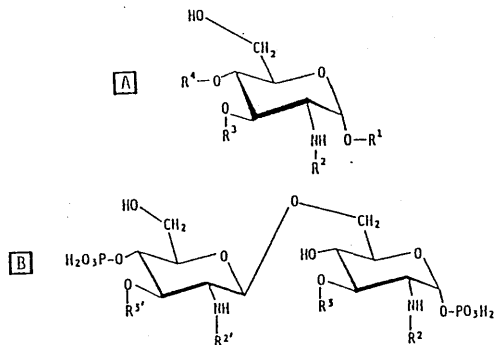
動物に投与した際に観察される生物学的活性としては、ニワトリ胚およびガラクトサミン負荷マウスに対する致死毒性、発熱作用、局所Shwartzman反応を準備する作用、さらに腫瘍壊死因子(TNF)ならびにインターフェロン(IFN)誘導作用と免疫アジュバント作用について調べた。その結果、内毒素活性については、単糖化合物はすべて高用量で弱い発熱作用を示し、また化合物408が高用量でガ

ラクトサミン負荷マウスに対する致死毒性を示した。しかしニワトリ胚に対する致死毒性および局所 Shwartzman 反応を準備する活性においては検知できる活性を示さず、LA-15-PP との間に著しい差を示した。また TNF 誘導作用においては化合物 408 が、IFN 誘導作用においては化合物 401 と 408 が高用量で有意の活性を示した。さらに免疫アジュバント作用においては化合物 GLA-47 が高用量で LA-15-PP に遜色のない活性を示した。しかし上記 3 種の活性においても有効用量を考慮に入れると LA-15-PP や LA-14-PP との間に顕著な差を示した。

試験管内で観察される生物作用については、Limulus 活性、ヒト補体の活性化、モルモットおよびマウス腹腔マクロファージ刺激作用、ならびにマウス脾細胞刺激作用について調べた。その結果、化合物 GLA-47 が LA-15-PP に匹敵するヒト補体の活性化を古典経路を介して示したことを除き、すべての単糖標品の活性は刺激の強さおよび最小有効用量の点で、対照二糖標品のそれにおよばなかった。

また化合物 401 と 410、あるいは化合物 401 と GLA-47 を混合しても対応する二糖化合物の活性をいずれの検定系においても再現できなかった。

以上、単糖化合物は主として *in vitro* 検定系においては内毒素関連の様々な生物作用を示した。しかし単糖化合物の *in vivo* 検定系における作用は概して弱く、特にリピド A に特徴的な内毒素活性の効果的な発現に関しては、グルコサミン二分子構造を厳格に要求することが明らかになった。このことは単糖化合物の単なる混合物では二糖化合物の活性を再現できなかったことから証明された。



A 単糖化合物

化合物	R ⁴	R ³	R ²	R ¹
401	H	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH	P
408	H	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -O-(C ₁₆)	P
410	P	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH	H
GLA-47	P	C ₁₄ -O-(C ₁₄)	C ₁₄ -O-(C ₁₄)	H

B 二糖化合物

化合物	R ³	R ²	R ³	R ²
LA-15-PP	C ₁₄ -O-(C ₁₄)	C ₁₄ -O-(C ₁₂)	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH
LA-14-PP	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH	C ₁₄ -OH

リピド A 類縁合成化合物の化学構造

論文の審査結果の要旨

グラム陰性細菌の細胞表層構築物であり、多彩な生物学的作用を発現する内毒素性リポ多糖（LPS）の活性本体であるリピドAの化学ならびに生物学的作用について、日独を中心に活発な研究が、最近数年間、進められてきた。高橋一郎君の研究は、リピドAの化学構造を模して合成された対応物（二糖化合物）の構造と活性との相関性について、リピドAの還元糖部分ならびに非還元糖部分に対応する部分構築物（単糖化合物）を用いて、単糖化合物がどの程度二糖化合物の生物学的活性を再現するかに主眼をおいて検討を加えたものである。

その結果、1) 単糖化合物は主として試験管内反応においては、内毒素関連の様々な生物学的活性を示したが、動物に投与した際に観察される生物学的反応は概して弱く、特にリピドAに特徴的な狭義の内毒素様活性の発現に関しては、二糖構造を厳格に要求すること、また、2) 単糖化合物の単なる混合物では二糖化合物の生物学的活性を全く再現できないことなどが明らかになった。

以上のように、高橋一郎君の論文は、内毒素の示す多彩な生物学的作用のそれぞれを担う最小有効構造単位について、新しい知見を加えた優れた業績であり、歯学博士の学位請求に十分に値するものと認める。