



Title	スフィンゴ糖脂質の構造と生物活性発現に関する合成化学的研究
Author(s)	黒須, 三千夫
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39110
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	黒 須 三 千 夫
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 8 4 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学 位 論 文 名	スフィンゴ糖脂質の構造と生物活性発現に関する合成化学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 川 勲
	(副査) 教 授 今 西 武 教 授 岩 田 宙 造 教 授 北 泰 行

論 文 内 容 の 要 旨

複合糖脂質（スフィンゴ糖脂質、およびグリセロ糖脂質）は生体内において極微量にしか存在せず、オリゴ糖鎖構造の多様性に加えて、脂質部分においても多様性があり、天然から純粋な単一化合物として得ることは極めて困難である。従って、それらの有効な合成法の開発は、複合糖脂質の生理機能を解明する上で極めて重要である。

これまでに私達の研究室（大阪大学薬学部生薬学教室）では、光学活性 C4-エポキシドを共通の合成素子とするスフィンゴ糖脂質、グリセロ糖脂質、およびグリセロ燐脂質の一般性の高い合成法が開発されている。また、大豆から二種のスフィンゴ糖脂質 soya-cerebroside I および II が分離され、それらの化学構造が明らかにされた [soya-cerebroside I および II は、いずれも (2R)-2-hydroxypalmitic acid を主構成脂肪酸とする混合物]。そして、スフィンゴ糖脂質は、細胞の物性や様々な機能の発現に密接に関与すると考えられているので、別途、私達の研究室で開発されたイオン輸送能・イオン捕捉能測定装置 (W-08装置)、およびヒト赤血球 (RBC) を用いた生体膜イオン透過能測定法 (ヒト赤血球膜法) を用いて、soya-cerebroside I および II のイオノホア活性が調べられ、soya-cerebroside II がカルシウムイオンに対して、イオン捕捉能およびヒト赤血球内カルシウムイオン濃度上昇作用を示すことが明らかにされた。

この様な背景から、著者は 1) スフィンゴ糖脂質 soya-cerebroside II (2) の主成分 3 の立体化学構造とカルシウムイオノホア活性との相関、2) 3 のカルシウムイオンとの錯体構造解析、3) 3 のエナンチオマーの合成とイオノホア活性、そして、生物活性スフィンゴ糖脂質の合成研究の一環として、4) 生理活性ガングリオシド類の合成研究、を行なった。

まず、soya-cerebroside II の主成分 3 の立体化学構造と、カルシウムイオノホア活性の発現との相関性を検討する目的で、光学活性 C4-エポキシドを出発物質として、(2'R)-2'-hydroxypalmitoyl アナログ (3), palmitoyl アナログ (4), (2'S)-2'-hydroxypalmitoyl アナログ (5), β -D-galactosyl アナログ (6), 8,9-didydro アナログ (7) を合成し、それらのカルシウムイオノホア活性を検討した。その結果、soya-cerebroside II のカルシウムイオノホア活性発現には、アミドカルボニル基、脂肪酸部 2' 位 R 配置の水酸基、糖部 glucose 型の水酸基、およびスフィンゴシン部 8Z 型二重結合の関与が推定されるに至った。

次に、soya-cerebroside II (2) のカルシウムイオンとの錯体構造を明らかにするためのモデル化合物として、セラミド部分を C8 短鎖型に変えた C8-cerebroside と、カルシウムイオンとの錯体形成に関与しないと推定される、3 箇

所の水酸基を欠除した C8 短鎖型 3,3",6"-trideoxycerebroside [C8-deoxycerebroside (8)] の, 2 種のアナログを合成し, それぞれについてカルシウムイオノホア活性を検討した。その結果, 8 が, soya-cerebroside II の錯体構造を解明するためのモデル化合物として有用であることが分かった。そして, $^1\text{H-NMR}$ による連続濃度変化法による解析や, C8-deoxycerebroside (8) のコバルト錯体の解析により, 8 がカルシウムイオンと 1 : 1 の錯体を形成することが明らかになった。また, C8-deoxycerebroside のカルシウムイオン存在下での NOESY 測定から, C8-deoxycerebroside のカルシウムの錯体の溶液中での立体構造を明らかにすることが出来た。

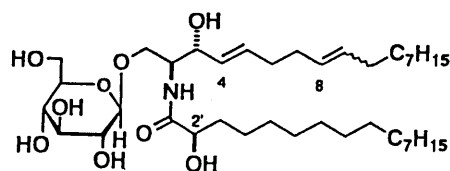
さらに, soya-cerebroside II の主成分である (2' R)-2'-hydroxypalmitoyl 型化合物のエナンチオマー ent-3 (9) を合成し, そのカルシウムイオノホア活性を調べたところ, ent-3 (9) は液膜型の W-08 装置による試験では 3 と同様の活性を示したが, ヒト赤血球膜法による生体膜イオン透過能試験では, 天然型とは異なって, 9 には殆ど活性が観測されない, という興味ある結果が得られた。

次に著者は, 種々の生理活性物質に対するレセプター機能を始め, 細胞間認識や細胞分化, 増殖, 癌化, 免疫などの基本的な生命現象に深く関与する分子で, 最近特に注目されているガングリオシド類を, 系統的にかつ容易に合成し, 種々の類縁体の合成にも適用し得る合成法の開発を指向して研究を行なった。

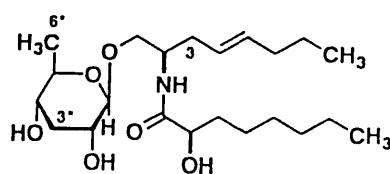
まず, シアル酸から容易に合成されるチオフェニルグリコシドに, アセトニトリル中, MeSBr と AgOTf から調製される MeSOTf を作用させると, -45°C で 1 分以内に高収率で α 選択的にシアリル化が進行することを見出した。

次に, このシアリル化法を適用することにより, 高収率でガングリオシド GM₃ (10) の全合成を達成した。さらに, GM₃ のセラミド部分の構造と生理活性発現との関連性を検討する目的で, C8 短鎖型 GM₃ (11) とその 3-deoxy 体 12 を合成した。

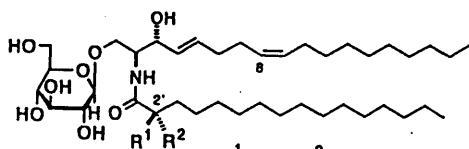
そして, ここに合成した GM₃ アナログ (11,12) は, 天然型の GM₃ (10) に比較して, 1/10 以下の低い濃度で, KB cell の成長を抑制することが判明した。



1 : soya-cerebroside I (8E)
2 : soya-cerebroside II (8Z)



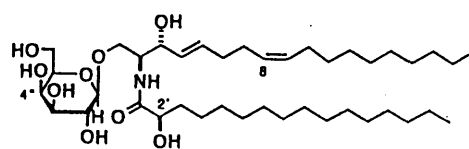
C8-deoxycerebroside (8)



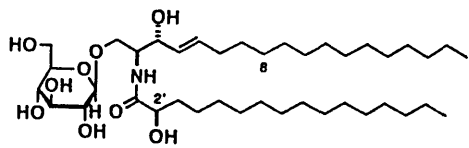
3 : R¹=OH, R²=H

4 : R¹=R²=H

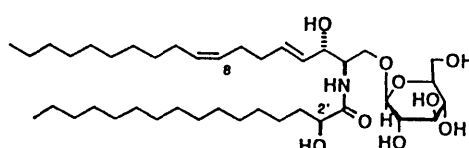
5 : R¹=H, R²=OH



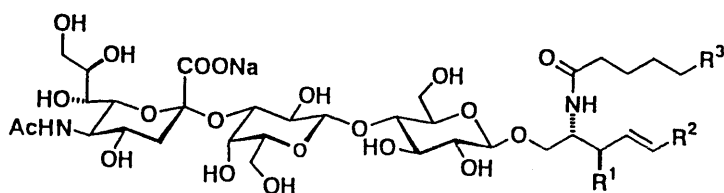
6



7



ent-3 (9)



ganglioside GM₃ analogues

10 : R¹=OH, R², R³=C₁₃H₂₇

11 : R¹=OH, R², R³=C₃H₇

12 : R¹=H, R², R³=C₃H₇

論文審査の結果の要旨

スフィンゴ糖脂質やガングリオシド類など複合糖脂質は、生体内では、糖鎖構造や脂質部分の構造が多様で複雑な混合物として、しかも微量にしか存在しないので、それらの一般性の高い合成法の開発は、その生理的機能を解明する上で極めて重要である。

本論文では、1) 大豆から得られたスフィンゴ糖脂質 soya-cerebroside の化学構造とカルシウムイオノホア活性との相関を検討する過程で、種々のスフィンゴ糖脂質を合成すると共に、カルシウム錯体構造を明らかにし、2) ガングリオシド類の合成において最も重要な α 選択的なシアリル化反応を発見して、ガングリオシド GM₃ とそのアナログ合成に成功し、セラミド部分が生理活性発現に関与することを示している。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。