



Title	シアル酸およびその異性体ならびにシアロ糖脂質の合成研究
Author(s)	山本, 敏弘
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40416
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 ^{やま}山 ^{もと}本 ^{とし}敏 ^{ひろ}弘

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 1 2 7 2 1 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 8 年 10 月 4 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 シアル酸およびその異性体ならびにシアロ糖脂質の合成研究

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 楠本 正一

(副査)
教 授 長谷 純宏 教授(客員) 豊島 正
助教授 隅田 泰生

論 文 内 容 の 要 旨

糖脂質ガングリオシドは細胞間認識・細胞分化・癌の転移などに関わる重要な化合物である。このガングリオシドを最も特徴づける不可欠な構成要素がその非還元末端に結合するシアル酸である。シアル酸は9炭糖で、最も主要な5-*N*-アセチルノイラミン酸 (Neu5Ac) と、その次に主要な5-*N*-グリコリルノイラミン酸 (Neu5Gc) に大別され、さらに極微量成分としては水酸基が部分的にアセチル化されたかたちでも存在する。

各種のガングリオシドの合成研究のためにシアル酸を供給することを目指し一般的な糖であるグルコースを原料に用いてオキサロ酢酸とのアルドール縮合による Neu5Ac の簡便な合成を達成した。続いてこのアルドール縮合によって副成する2種のフラノース異性体を用いて、2種のシアル酸異性体を合成した。これらはA型、A₂型およびB型のインフルエンザウイルスのシアリダーゼに対して阻害活性を示した。インフルエンザウイルスの感染・増殖にはシアリダーゼが関与していることを考慮すると、これらの合成化合物にはワクチンとは異なる機構による感染阻害作用が期待され、新しい抗インフルエンザ薬を開発するためのリード化合物になり得ると考えられる。

次に、シアル酸を成分として含むシアロ糖脂質の合成研究を行った。まず星らがウニの卵から分離し、構造を明らかにしたガングリオシド M5(GM5)を合成した。GM5の構造上の特徴のひとつとして非還元末端には通常 Neu5Ac ではなく、入手が容易でない Neu5Gc が結合している。そこで Neu5Ac を出発物質として糖鎖部分を構築後にシアル酸の5位のアセチル基をグリコリル基に変換する経路を完成して GM5を合成した。これによって天然物の構造を確定するとともに生化学的研究のために試料を供することを可能にした。さらにウニの受精における GM5の役割を探るために2種の蛍光標識誘導体の合成にも成功した。

一方、生体内には各種の *O*-アセチルシアル酸を含有する糖鎖や糖脂質が極微量成分として存在し、その中には重要な生物活性を示すものが多い。これらの化合物の一般的な合成法の開発を目指し、TBDPS基とアリル系の保護基の組み合わせにより4-*O*-アセチルシアル酸含有糖鎖のモデル化合物として4-*O*-アセチルシアリルガラクトースを合成した。この方法は *O*-アセチルシアル酸含有糖鎖の一般的な合成に用いることが可能である。

種々のシアロ糖脂質の化学合成がこのように可能になったが、そのためには多段階の保護・脱保護の操作が必要と

される。これに対し、酵素を用いる合成は無保護で行えるという利点がある。そこで全く新しい視点に立って、シアリダーゼを用いるシアル酸含有糖鎖の酵素合成研究を検討したところ、加水分解の逆反応におけるシアリダーゼのアクセプターに対する特異性がそれほど厳格でないことが明らかとなった。そこでシアル酸と同じくモノカルボン酸であるアクセプターを用いて縮合反応を行い、生成物と原料の荷電数の差を利用することによってジカルボン酸である目的物を分離することを試みた。その結果、1回の酵素反応の収率は低いが、比較的容易な操作で未反応の原料を回収して繰り返し酵素反応を行うことが可能になった。この新しい発想に基づく酵素合成法は、改良を重ねることにより実用的なシアロ糖脂質の合成方法に発展し得るものと考えている。

論文審査の結果の要旨

細胞表層のガングリオシドに特徴的な糖成分シアル酸の重要性に着目した山本君は、その代表例である N-アセチルノイラミン酸の簡便な新合成法を示すとともに、その構造異性体がウィルスのシアリダーゼ阻害活性を示すことを見出した。さらにシアル酸含有糖鎖の新しい化学的ならびに酵素的合成法を検討して、N-グリコリルノイラミン酸を含有するガングリオシド M5 とその蛍光標識体の化学合成をはじめて完成した。以上の結果は合成化学上の優れた成果であるばかりでなく、シアル酸の生物学的意義解明のための新たな方法を提供したものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。